

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

(Direktor: Prof. Dr. Rafael Mikolajczyk)

**Einfluss der Detektion von Extrasystolen im  
Elektrokardiogramm auf die Schätzung von Parametern  
der Herzfrequenzvariabilität  
(Ergebnisse der populationsbasierten CARLA-Studie)**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)  
für das Fachgebiet Medizinische Biometrie

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Diplom-Physiker Frank Sauerbier  
geboren am 6. Oktober 1960 in Halle (Saale)

- 1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting
- 2. Gutachter: Prof. Dr. Karl Werdan
- 3. Gutachter: Prof. Dr. Oliver Kuß, Düsseldorf

20. 11. 2018

08. 04. 2019

---

# Referat

**Hintergrund und Zielstellung:** Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität (HRV) gelten als früher prognostischer Marker erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Die Berechnung der HRV wird entscheidend vom Auftreten und Erkennen arrhythmischer Schläge oder Artefakte im EKG beeinflusst. Die Dissertation soll die Frage beantworten, wie sich die Falsch-Detektion von Nicht-Normal-Schlägen im EKG auf die HRV-Parameter auswirkt und wie dadurch die Assoziation der HRV mit kardiovaskulären Risikofaktoren beeinträchtigt wird.

**Methoden:** Im Rahmen der populationsbasierten Kohortenstudie CARLA wurden von 1.674 Probanden für die HRV-Analyse anwendbare 20min-EKGs aufgezeichnet. Die Typisierung der einzelnen Schläge als Normalschlag, supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystole (SVES/VES) oder Artefakt erfolgte sowohl automatisiert mit dem Computerprogramm MEANS als auch visuell. Mit drei Modellannahmen – bei einem unter Verwendung einer verallgemeinerten Schätzgleichung (GEE) – wurde die Validität von MEANS gegenüber der visuellen Methode mit den Indizes Sensitivität, Spezifität und positivem Vorhersagewert beschrieben. Die Berechnung der HRV-Parameter aus diesen so bearbeiteten EKGs erfolgte aus ausgewählten 5min-Segmenten. Die Auswirkung falsch typisierter Normalschläge auf die SDNN-Berechnung wurde mit linearer Regression modelliert. Assoziationen kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der HRV und der Einfluss der Editierverfahren wurden mit linearen Regressionsmodellen am Beispiel der SDNN untersucht, Konfidenzintervalle für die Differenzen der Beta-Schätzer mit dem Bootstrap-Verfahren ermittelt.

**Ergebnisse:** Verglichen mit der visuellen Editiermethode erkennt MEANS 99% aller Schläge korrekt. Allerdings kann der Einfluss falsch erkannter Normalschläge auf die berechneten HRV-Parameter sehr groß sein. Ein Drittel dieser Fehlbestimmungen sind SVES. Die gemittelte Sensitivität von MEANS über alle EKGs zur Erkennung von Nicht-Sinusschlägen liegt bei 76% [95%-Konfidenzintervall (KI): 74,1;78,5]. Der Anteil der korrigierten Sinus-Schläge im EKG korreliert linear mit der dadurch verursachten Änderung der SDNN. Sieben Prozent Korrekturanteil führt im Mittel zu einer Verdopplung der berechneten SDNN. Im Vergleich der Methoden zeigt die Bland-Altman-Darstellung der SDNN, dass in fast allen Ausreißer-EKGs als Sinus typisierte SVES dominieren. MEANS weist im Methodenmittel eine um 1,4ms [95%-KI:1,0;1,7] vergrößerte SDNN aus. Geschlecht, Alter und Diabetes sind als Risikofaktoren mit der HRV assoziiert. Die SDNN bei Frauen ist im Mittel um 6% größer als bei Männern, um etwa 32% bei Nicht-Diabetikern verglichen mit Diabetikern. Der Abfall der SDNN mit dem Alter erfolgt linear, leicht gedämpft durch einen positiven quadratischen Term. Der Effekt der Risikofaktoren auf die SDNN unterscheidet sich zwischen den Editiermethoden (die Differenz der Regressionskoeffizienten) nicht wesentlich.

**Schlussfolgerung:** Automatisierte EKG-Auswerteprogramme wie MEANS scheinen für die Bestimmung der HRV-Parameter in großen populationsbezogenen Studien geeignet zu sein.

# Inhaltsverzeichnis

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Einleitung .....  | 1  |
| 1.1   | Grundlagen und Forschungsstand.....   | 2  |
| 1.1.1 | Das Elektrokardiogramm.....   | 2  |
| 1.1.2 | Die Herzfrequenzvariabilität .....  | 4  |
| 1.1.3 | Automatisierte EKG-Auswertung.....  | 9  |
| 1.1.4 | Auswirkung ektopter Schläge auf die HRV-Berechnung .....  | 12 |
| 1.1.5 | Zusammenfassung des Forschungsstandes .....   | 13 |
| 2     | Aufgabenstellung und Konzeptentwicklung .....   | 15 |
| 3     | Material und Methoden.....  | 18 |
| 3.1   | Die CARLA-Studie.....   | 18 |
| 3.1.1 | Datenerhebung .....   | 18 |
| 3.1.2 | Die EKG-Aufzeichnung .....  | 19 |
| 3.2   | Das EKG-Auswerteprogramm MEANS.....   | 20 |
| 3.3   | Die visuelle EKG-Auswertung.....  | 21 |
| 3.4   | Die HRV-Berechnung .....  | 21 |
| 3.5   | Statistische Methoden .....   | 23 |
| 3.5.1 | Statistikprogramm SAS.....  | 23 |
| 3.5.2 | Sensitivität und Spezifität der automatischen gegenüber der<br>visuellen Schlagtypisierung..... | 23 |
| 3.5.3 | Regressionsanalyse mit GEE-Modell für Sensitivität und<br>Spezifität.....                       | 25 |
| 3.5.4 | Regression und Bland-Altman-Verfahren.....  | 27 |
| 3.5.5 | Bootstrapping.....  | 28 |
| 3.5.6 | Betrachtung von Ausreißern und Residuen.....  | 30 |
| 4     | Ergebnisse .....  | 31 |
| 4.1   | Beschreibung der Studienpopulation .....  | 31 |
| 4.2   | Einfluss der Fehltypisierung auf die HRV-Berechnung .....                                       | 33 |
| 4.3   | Klassifizierung der QRS-Komplexe.....   | 33 |
| 4.4   | Ergebnisse der HRV-Berechnungen.....  | 40 |
| 4.4.1 | Bland-Altman-Diagramm.....  | 44 |
| 4.4.2 | Quantitativer Einfluss der Fehltypisierungen auf die HRV-<br>Ergebnisse.....                    | 46 |
| 4.5   | Assoziation der HRV mit kardiovaskulären RF .....   | 48 |
| 4.5.1 | Regression und Bootstrapping .....  | 48 |
| 4.5.2 | Einfluss von Ausreißern und Leverage-Punkten .....  | 50 |
| 5     | Diskussion.....   | 51 |
| 5.1   | Validierung der automatisierten Schlagtyperkennung .....  | 51 |
| 5.1.1 | Globale und gemittelte diagnostische Indizes .....  | 52 |
| 5.1.2 | Modellierung der Performanz mit einem marginalen Modell ....                                    | 54 |
| 5.1.3 | Die Annahme der Referenz als „Goldstandard“.....  | 55 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 5.2   | Einfluss der Editiermethode auf die HRV-Berechnung.....  | 55 |
| 5.2.1 | Veränderung der HRV-Messgrößen durch das Editieren .....   | 55 |
| 5.2.2 | Die Wahl der Editiermethode und deren Auswirkungen auf die<br>Assoziation zwischen HRV und kardiovaskulären RF ..... | 58 |
| 5.3   | Weitere methodische Betrachtungen.....   | 64 |
| 6     | Zusammenfassung.....   | 66 |
| 7     | Literaturverzeichnis .....   | 68 |
| 8     | Thesen.....  | 77 |

# Abkürzungsverzeichnis

|           |   |
|-----------|---|
| AAMI      | <i>Association for the Advancement of Medical Instrumentation, USA</i>                    |
| AHA       | <i>American Heart Association, USA</i>  |
| AIC       | <i>Akaike information criterion</i>   |
| ANS       | Autonomes Nervensystem  |
| ANSI      | <i>American National Standards Institute, USA</i>   |
| BC        | <i>Bias-Corrected</i>   |
| BCa       | <i>Bias-Corrected-advanced</i>  |
| CSE       | <i>Common Standards for Quantitative Electrocardiography</i>                              |
| CU        | <i>The Creighton University Sustained Ventricular Arrhythmia Database</i>                 |
| EDB       | <i>The European Society of Cardiology ST-T Database</i>                                   |
| ESC       | <i>European Society of Cardiology</i>   |
| FFT       | Fast Fourier Transformation   |
| FN        | falsch-negativ  |
| FP        | falsch-positiv  |
| FPR       | falsch-positiv-Rate   |
| GEE       | <i>Generalized Estimating Equation, verallgemeinerte Schätzgleichung</i>                  |
| GLM       | Generalisierte Lineare Modelle  |
| HF        | <i>high frequency, Leistungsdichtespektrum von 0,15 - 0,40Hz</i>                          |
| HRV       | Herzratenvariabilität, Herzfrequenzvariabilität   |
| ICD       | <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>   |
| IMS       | <i>Interval Mean Stationarity Score</i>   |
| IVT       | <i>Interval Variance Stationarity Score</i>   |
| LEADS     | <i>Leiden ECG Analysis and Decomposition Software</i>                                     |
| LF        | <i>low frequency, Leistungsdichtespektrum von 0,04 - 0,15Hz</i>                           |
| LoA       | <i>Limits of Agreement</i>  |
| MEANS     | <i>Modular ECG Analysis System</i>  |
| MI        | Myokardinfarkt  |
| MIT-BIH   | <i>The Massachusetts Institute of Technology–Beth Israel Hospital Arrhythmia Database</i> |
| NASPE     | <i>North American Society of Pacing and Electrophysiology, USA</i>                        |
| NST       | <i>The MIT-BIH Noise Stress Test Database</i>   |
| PPV       | Positiver Vorhersagewert  |
| QIC, QICu | <i>Quasilikelihood under the Independence model Criterion</i>                             |
| QRS       | Kammerkomplex   |
| RAT       | <i>Reverse Arrangement Test</i>   |
| REF       | Referenz  |
| RF        | Risikofaktor  |
| RN        | richtig-negativ   |
| RP        | richtig-positiv   |
| SA        | Sinusknoten   |
| SDNN      | Standardabweichung aller normal-normal Intervalle   |
| SVES      | Supraventrikuläre Extrasystole  |
| VES       | Ventrikuläre Extrasystole   |

# Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Ausgewählte zeitbezogene Messgrößen der HRV (nach Sammito und Böckelmann (2015)).....   | 7  |
| Tabelle 2: Ausgewählte frequenzbezogene Messgrößen der HRV (nach Sammito und Böckelmann (2015)).....   | 7  |
| Tabelle 3: Performanzwerte für ausgewählte Autoren (Luz et al., 2016).....   | 12 |
| Tabelle 4: Kreuztabelle für die Schlagtypbestimmung.....   | 23 |
| Tabelle 5: Kreuztabelle aus ANSI/AAMI EC57:2012 (2013) angepasst an CARLA.....   | 24 |
| Tabelle 6: Einige Charakteristika der Stichprobe A.....  | 31 |
| Tabelle 7: Einige Charakteristika der Stichprobe B.....  | 32 |
| Tabelle 8: Schlagtyp-Erkennung MEANS gegen Referenz für Stichprobe A (absolute und relative Häufigkeiten jeweils auf Zeile und Spalte bezogen, farbig unterlegt Sensitivität (bei Sinus Spezifität)).....  | 34 |
| Tabelle 9: Schlagtyp-Erkennung MEANS gegen Referenz für Stichprobe B (absolute und relative Häufigkeiten jeweils auf Zeile und Spalte bezogen, farbig unterlegt Sensitivität (bei Sinus Spezifität)).....  | 35 |
| Tabelle 10: Zusammenfassung der Korrekturen für die Stichproben, global und auf die Segmente bezogen.....  | 35 |
| Tabelle 11: Übersicht der Schlagtyp-Korrekturen durch REF in Stichprobe A.....   | 36 |
| Tabelle 12: Verteilung aller Korrekturen und Nicht-Normal-Schläge auf die Risikogruppen.....   | 37 |
| Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität und PPV in % für MEANS nach den 4 Schlagtypen und mit gleicher Wichtung für jeden Schlag bzw. jedes EKG sowie nach GEE-Schätzung.....   | 38 |
| Tabelle 14: Güteeigenschaften der GEE-Regression am Beispiel der Sensitivität für SVES (Typ der Kovarianzmatrix: AR(1) = autoregressiv, IND = unabhängig, CS = compound symmetry/austauschbar).....  | 38 |
| Tabelle 15: Die Ergebnisse der Tabelle 14 im Vergleich zu denen nach Ausschluss von 6 EKGs.....  | 40 |
| Tabelle 16: HRV-Parameter im Vergleich der Editiermethoden bei Diabetes, MI und Geschlecht sowie Ergebnisse des gepaarten T-Tests auf Mittelwertunterschied.....   | 43 |
| Tabelle 17: Modellparameter für den linearen Zusammenhang von HRV-Werten und dem relativen Anteil von Sinus-FN im gewählten Segment der Stichprobe B, bei der SDNN auch für RF-Abhängigkeit.....   | 47 |
| Tabelle 18: Ergebnisse der linearen Regression für den Einfluss von RF auf die SDNN der jeweiligen Editiermethode (Stichprobe B) und ihrer Differenz (10.000 Bootstrap-Samples).....   | 49 |
| Tabelle 19: Ergebnisse der linearen Regression unter Berücksichtigung eines quadratischen Regressionsterms für den Einfluss des Alters auf die SDNN der jeweiligen Editiermethode (Stichprobe B) und ihrer Differenz (10.000 Bootstrap-Samples)..... | 49 |
| Tabelle 20: Vergleich der globalen Performanzwerte für ausgewählte Autoren (Luz et al., 2016) und eigene Werte.....  | 52 |
| Tabelle 21: Vergleich der gemittelten Performanzwerte für ausgewählte Autoren und eigene Werte.....  | 52 |
| Tabelle 22: 95% KI für die Differenz der Regressionskoeffizienten der logarithmierten SDNN (MEANS-REF), ermittelt nach der Bootstrap-Perzentil- bzw. BCa-Methode (Efron und Tibshirani, 1993).....   | 62 |

# Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Todesursachenstatistik 2015 in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2017) .....   | 1  |
| Abbildung 2: Schematische Darstellung eines kompletten Erregungszyklus im EKG (frei nach Wikimedia Commons contributors (2016), stark bearbeitet) .....   | 2  |
| Abbildung 3: Beispiel für ventrikuläre bzw. supraventrikuläre Extrasystolen in Ableitung II eines EKGs und ihre Auswirkung in der Abfolge der RR-Abstände (aus Winter (2016), stark bearbeitet) .....   | 4  |
| Abbildung 4: Arbeitsbereich des Programms zur Kontrolle der Schlagtypen durch REF (grün: SVES, blau: VES, schwarz: Normalschlag) .....  | 21 |
| Abbildung 5: Veranschaulichung der Entstehung der 5min-Segmente für Stichprobe B .....  | 22 |
| Abbildung 6: Flussdiagramm zur Entstehung der Stichproben (Erläuterung der Ausschlusskriterien im Text) .....   | 32 |
| Abbildung 7: Der Einfluss von Extrasystolen auf die SDNN am Beispiel von EKG 146 .....  | 33 |
| Abbildung 8: Beispiel für die Falscherkennung von drei SVES durch MEANS. Die SVES wurden als Sinusschläge markiert und von REF nach SVES (= grün) korrigiert. ....  | 36 |
| Abbildung 9: Verteilung aller Korrekturen (Typ MEANS $\neq$ Typ REF) und Nicht-Normal-Schläge (Typ REF ist kein Sinusschlag) auf die Altersgruppen in Stichprobe A .....  | 37 |
| Abbildung 10: Visuelle Darstellung des Einflusses von Ausreißern anhand der auf das Cluster bezogenen Cook's-Abstände und Leverage-Werte der GEE-Regression für die Sensitivität der SVES-Erkennung. Die Punkte-Bezeichner sind die EKG-Nummern. ....   | 39 |
| Abbildung 11: Die Verteilung der SDNN für REF und MEANS mit Dichteschätzungskurve (Normalverteilung) bei Stichprobe B. ....   | 41 |
| Abbildung 12: Die Verteilung der logarithmierten SDNN für REF und MEANS mit Dichteschätzungskurve (Normalverteilung) bei Stichprobe B. ....   | 41 |
| Abbildung 13: Boxplot der logarithmierten SDNN je Editiermethode .....  | 41 |
| Abbildung 14: Gegenüberstellung der logarithmierten Frequenz-Parameter je Editiermethode im Kastendiagramm (zur besseren Ansicht wurde LF/HF um +5 vertikal verschoben) .....   | 42 |
| Abbildung 15: Übereinstimmungsgrafik für die logarithmierten SDNN-Werte der beiden Methoden MEANS und Referenz (Erläuterungen zu den Farben im Text) .....  | 45 |
| Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramm der logarithmierten SDNN (MEANS gegen Referenz, SD: Standardabweichung der Differenz, Erläuterungen zu den Farben im Text) .....  | 45 |
| Abbildung 17: Einfluss des Anteils der Sinus-FN (in %) im EKG-Segment auf den berechneten Wert des HRV-Parameters am Beispiel der SDNN (Stichprobe B) .....   | 48 |
| Abbildung 18: Distanz von Cook für die lineare Regression von $\ln(\text{SDNN})$ zum RF Geschlecht für beide Editiermethoden .....  | 50 |
| Abbildung 19: Vergleich der SDNN-Streudiagramme aus Malik et al. (1993) und dieser Arbeit. Oben links das nicht editierte EKG des Systems r gegen das editierte des Systems m. Rechts oben nicht editiertes gegen editiertes EKG des Systems m. Die Achsen sind in der Quelle nicht genau spezifiziert. Unten das SDNN-Streudiagramm der vorliegenden Ergebnisse, links logarithmiert, rechts nicht logarithmiert ..... | 56 |

# 1 Einleitung

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes verursachten im Jahr 2008 die Herz-Kreislauf-Erkrankungen die anteilmäßig höchsten Krankheitskosten in der Bundesrepublik Deutschland (Robert Koch-Institut (Hrsg), 2015, S. 38). Von insgesamt 254 Milliarden Euro waren das 14,5%, also 37 Milliarden Euro. Wie Abbildung 1 zeigt, wird auch die Todesursachenstatistik in Deutschland von Erkrankungen des Kreislaufsystems angeführt (Statistisches Bundesamt, 2017).

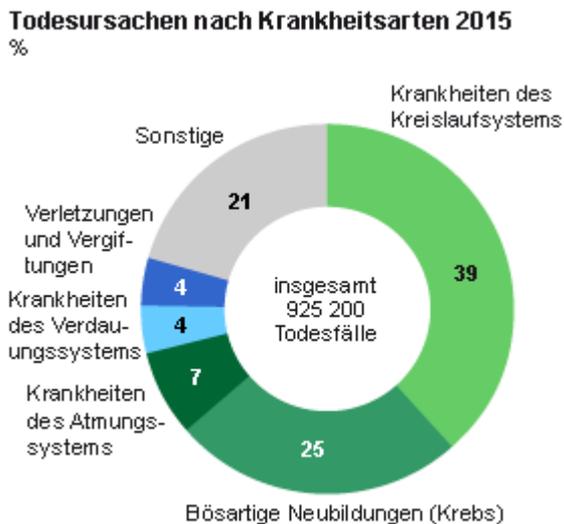


Abbildung 1: Todesursachenstatistik 2015 in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2017)

geföhrt (Statistisches Bundesamt, 2017). Allein die Herzinsuffizienz als Einzeldiagnose (ICD-Code: I50) ist in Deutschland für mehr als 1% der direkten Krankheitskosten verantwortlich, wobei der weitaus größte Teil davon durch Hospitalisationen verursacht wird.

Durch die zunehmende Alterung der Gesellschaft und die damit einhergehende ansteigende Prävalenz der Herzinsuffizienz gewinnt die optimale Gestaltung von Präventionsprogrammen und Versorgungskonzepten stark an Bedeutung, auch im Hinblick auf die Kostenentwicklung

im Gesundheitswesen (Neumann et al., 2009). Es ist unstrittig, dass Krankheitsfrüherkennung und eine effektive Vorsorge einen merklichen Beitrag zur Senkung der allgemeinen Krankheitskosten leisten können.

In kleineren und größeren bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Studien versucht man seit Mitte des vorigen Jahrhunderts gezielt Risikofaktoren (RF) für Herzerkrankungen zu identifizieren und daraus Vorsorgestrategien zu entwickeln.

## 1.1 Grundlagen und Forschungsstand

### 1.1.1 Das Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm gehört zu den wichtigsten Messverfahren, die Informationen über die Herztätigkeit liefern, und zu den bedeutendsten nichtinvasiven Untersuchungsmethoden überhaupt. Mit Hilfe des EKGs erhält man Hinweise auf vergangene, gegenwärtige und zukünftige Ereignisse im komplexen System des Herzens. Die üblicherweise benutzten 9 Elektroden (LA, RA, LF sowie V1-V6) liefern 12 Ableitungen, von denen 4 redundant sind. Die wesentlichen Bereiche der elektrischen Messung eines Herzschlages sind (siehe Abbildung 2):

- die P-Welle (Erregung der Vorhöfe durch den SA-Knoten)
- der QRS-Komplex (Erregungsausbreitung im Kammermyokard)
- die T-Welle (Repolarisation der Herzkammern)

Für die HRV-Betrachtungen ist die Länge bzw. Dauer des RR-Intervalls die entscheidende Messgröße, oft auch NN-Intervall oder IBI („InterBeatInterval“) genannt.

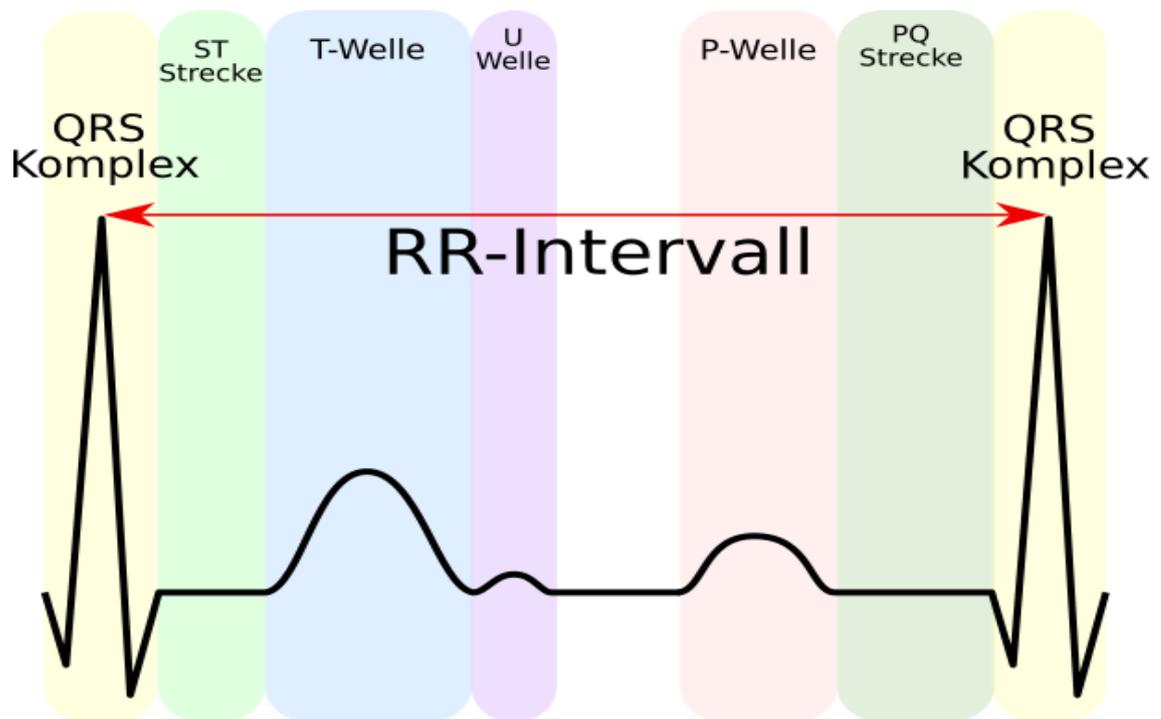


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines kompletten Erregungszyklus im EKG (frei nach Wikimedia Commons contributors (2016), stark bearbeitet)

Die an den Elektroden gemessenen Spannungen bewegen sich im mV-Bereich (0,1 bis 1mV) und verändern sich in ms (entsprechen 0,1 bis 300Hz). Daraus folgt eine besondere Empfindlichkeit gegenüber physiologischen und technischen Störfaktoren, welche in der Auswertung zu erkennen und für die HRV-Auswertung zu eliminieren sind.

### *Störungen im EKG*

Dazu gehören insbesondere Artefakte, die sowohl technische als auch physiologische Ursachen haben können: elektrische Störimpulse von außen (z. B. die Netzfrequenz von 50Hz, Schalt-Impulse, Widerstandsänderungen an den Elektrodenverbindern usw.) sowie etwa körperliche Aktivitäten des Probanden wie Bewegungen, Husten und Schweißabsonderungen. Artefakte äußern sich im EKG als zusätzliches Rauschen und/oder langsame Potentialveränderungen, aber auch als Spannungsspitzen, welche physiologisch verursachten Schlägen durchaus sehr ähnlich sein bzw. diese in ihrer Gestalt verändern können. Maßnahmen zur Verminderung des Einflusses von Artefakten beinhalten auf technischer Seite die galvanische Trennung des Aufnahmeteiles vom Aufzeichnungsgerät des Elektrokardiographen, der Einsatz von Akkus, ausreichender Abstand von stromführenden elektrischen Leitungen sowie anderen Impulsgebern und ähnliche Maßnahmen. Unerwünschten physiologischen Einflüssen begegnet man mit einer entsprechenden Vorbereitung und Lagerung des Probanden sowie geeignetem Ambiente der Untersuchung.

Im Weiteren sind mit Artefakten immer Kurvenausschläge im EKG gemeint, die nicht von elektrischen Aktivitäten des Herzens erzeugt werden. Die bei weitem häufigsten physiologischen Störungen des normalen Sinus-Rhythmus sind Extrasystolen ventrikulären oder supraventrikulären Ursprungs.

Die supraventrikuläre Extrasystole (SVES) resultiert aus einem Erregungszentrum im Atrium, welches nicht dem SA-Knoten zugeordnet werden kann. Typischerweise wird durch eine (oder mehrere) SVES der Grundrhythmus des Herzens gestört, die Summe der Abstände zum vorhergehenden bzw. nachfolgenden Schlag ist kleiner als die Summe zweier Abstände normaler Schläge (siehe Abbildung 3). Morphologisch ähnelt die SVES sehr einem normalen QRS-Komplex. Eine P-Welle kann auftreten, allerdings deformiert, negativ oder mit sehr kleiner Amplitude, so dass sie sich kaum vom Rauschen abhebt. Sie kann kurz vor, im oder nach dem QRS-Komplex erscheinen (Rautaharju und Rautaharju, 2007, S. 92ff). Die altersadjustierte Prävalenz von SVES in 15sec-EKGs beträgt 1,2% bei Männern und 1,5% bei Frauen nach einer finnischen Studie mit 10.962 Probanden im Alter zwischen 30 und 59 Jahren (Reunanen et al., 1983). Sie steigt mit zunehmendem Alter an.

Ventrikuläre Extrasystolen (VES) entstehen in ektope ventrikulären Erregungszentren. Ihre Morphologie entspricht einem verbreiterten und verformten QRS-Komplex. Der normale Herzrhythmus wird meist nicht beeinflusst, der VES folgt eine kompensatorische Pause bis zum nächsten Normalschlag. Damit beträgt die Summe der die VES umgebenden RR-Abstände etwa das doppelte eines normalen RR-Intervalls (siehe Abbildung 3). Die Prävalenz der VES wird in der Literatur sehr unterschiedlich berichtet, insbesondere in Abhängigkeit von der Länge der EKG-Aufnahme. Rautaharju und Rautaharju (2007) vergleichen verschiedene Studien und berichten von 2 bis 7% je nach Alter und Geschlecht.

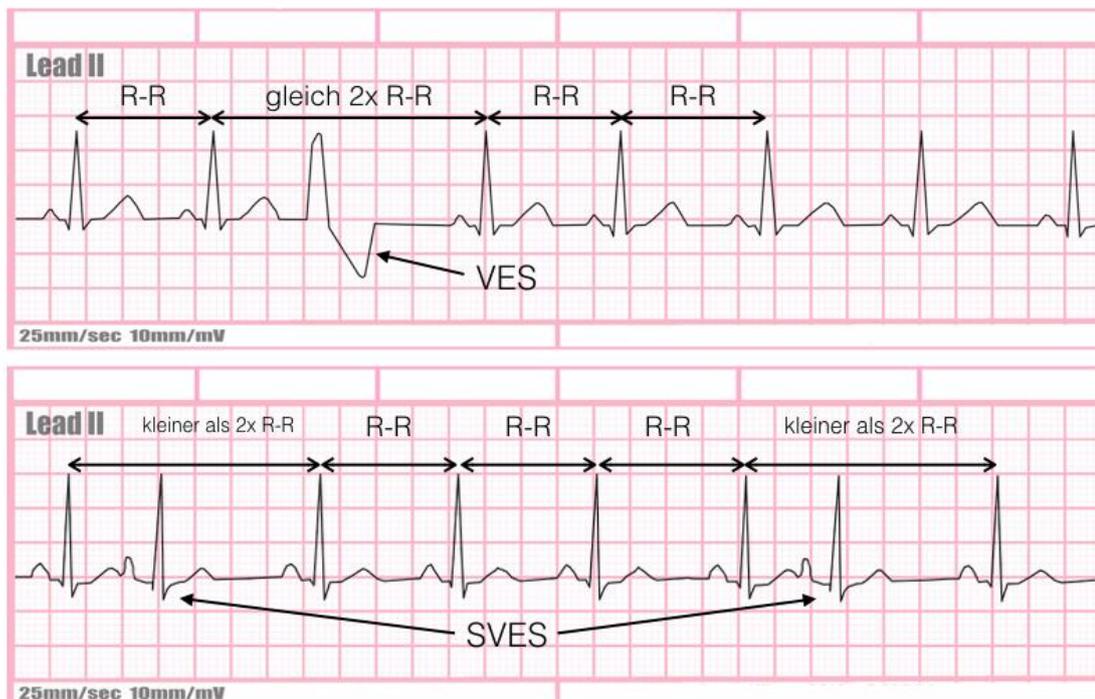


Abbildung 3: Beispiel für ventrikuläre bzw. supraventrikuläre Extrasystolen in Ableitung II eines EKGs und ihre Auswirkung in der Abfolge der RR-Abstände (aus Winter (2016), stark bearbeitet)

In diesem Kontext spielt das Tachogramm eine wesentliche Rolle, welches die zeitliche Abfolge der RR-Intervallwerte grafisch darstellt. Es ermöglicht die einfache Identifikation von Artefakten, ektope Schlägen oder anderen Störungen.

### 1.1.2 Die Herzfrequenzvariabilität

#### *Definition der HRV*

Die intrinsische Herzrate, gewissermaßen die „Eigenfrequenz“ des Sinusknotens von 80 bis 120Hz (Jose und Collison, 1970), unterliegt ständiger Modulation durch das autonome Nervensystem (ANS). Der frequenzsenkende Einfluss des Nervus vagus steht

dem Sympathikus gegenüber, der über die Nervi cardiaci den Sinusknoten anregt und damit die Herzfrequenz steigert.

Zur Beschreibung und Quantifizierung dieses Wechselspiels hat sich die HRV als geeignete Messgröße erwiesen. Sie ist definiert als die Variation des zeitlichen Abstandes konsekutiver normaler Herzschläge.

Einflussfaktoren auf die Größe der HRV sind beispielsweise Atmung (respiratorische Sinusarrhythmie), Blutdruck (barorezeptive Regulation), zirkadianer Rhythmus, Hormonspiegel. Zusätzlich spielen Faktoren wie Alter, Geschlecht, sportliche Konstitution, Alkohol-, Tabak- und Drogenkonsum eine messbare Rolle (Oweis und Al-Tabbaa, 2014). Der Zusammenhang einer verminderten HRV mit erhöhter Herzkreislauf-Morbidität und -Letalität ist in zahlreichen Studien gezeigt worden (Stein et al., 1992; Tsuji et al., 1996a; Dekker et al., 2000).

Überdies gilt die reduzierte HRV als einer der frühesten prognostischen Marker für mögliche Krankheitsrisiken, insbesondere das Herz-Kreislauf-System betreffend (Mancia et al., 1983; Kleiger et al., 1987; Bernardi et al., 2000). Da die Informationen nichtinvasiv sowie relativ schnell und kostengünstig erhoben werden können, ist das Interesse daran kontinuierlich und in den letzten Jahren stark angestiegen (Dreifus et al., 1993; Cygankiewicz und Zareba, 2013). Das wird nicht zuletzt untermauert durch erste Anwendungen im Weltraum auf der ISS (Di Rienzo et al., 2015; Di Rienzo et al., 2016).

Einen besonderen Anteil hat die durch die technische Entwicklung ermöglichte weitgehend automatisierte und digitalisierte Auswertung der EKGs.

Im Jahr 1996 veröffentlichte die „Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology“ den bis heute gültigen grundlegenden Artikel zur Erfassung und Interpretation der HRV (ESC/NASPE Task Force, 1996). Darin werden die wesentlichen Bedingungen definiert, die notwendigerweise einzuhalten sind, um eine Vergleichbarkeit der verwendeten Methoden und der dabei gewonnenen Werte zu gewährleisten. Ein Review-Artikel von Roberto Sassi im Auftrag der Task Force zeigt, dass sich bis heute hauptsächlich der forschungsrelevante HRV-Bereich entwickelt hat, in der klinischen Anwendung gibt es vergleichsweise deutliche Rückstände (Sassi et al., 2015).

### *Die Messgrößen der HRV*

Die Variabilität der Herzfrequenz kann durch verschiedene Messgrößen dargestellt werden. Prinzipiell unterscheidet man für die Auswertung den Zeit- und den Frequenzbereich („time-domain“ und „frequency-domain“). Zusätzlich gewinnen in den letzten Jahren nichtlineare Betrachtungsweisen an Bedeutung.

Bei ersterem geht es um die simple zeitliche Abfolge der Herzschläge bzw. genauer der RR-Abstände. Der zweite entsteht aus einer Spektralanalyse des Zeitbereiches, speziell des Tachogramms. In den meisten (nicht-parametrischen) Fällen wird auf die FFT (Fast-Fourier-Transformation) zurückgegriffen, welche ein umfassend etabliertes Verfahren darstellt. Es existieren weiterhin parametrische Auswertemethoden, welche aber trotz einiger Vorteile eine erhebliche Komplexität aufweisen. Neben Poincaré-Plot und dem sogenannten „Detrending“ spielen Entropie-, Energie- und fraktale Betrachtungen eine Rolle. In den folgenden Tabellen 1 und 2 sind häufige Methoden und ihre Variablen aufgeführt (ESC/NASPE Task Force, 1996; Sammito und Böckelmann, 2015).

Die SDNN berechnet sich nach der in der Statistik gebräuchlichen Formel für die Standardabweichung einer Messgröße:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (RR_i - \mu)^2}$$

mit

$$RR_i = R_{i+1} - R_i$$

als Zeit zwischen zwei benachbarten R-Zacken des QRS-Komplexes und

$$\mu = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n RR_i$$

als Mittelwert aller RR-Abstände.

Zur Verdeutlichung einer Größenordnung: die SDNN für ein 24h-Langzeit-EKG kann beispielsweise 150ms betragen, für ein 5min-EKG etwa 30ms.

Der Zeitbereich ist mit den frequenzbezogenen HRV-Parametern über das Parsevalsche Theorem eng verbunden. Dieser aus der Funktionalanalysis stammende Zusammenhang besagt vereinfacht ausgedrückt, dass die Energie eines Signales im Zeitbereich derjenigen im Frequenzbereich entspricht (Bilchick und Berger, 2006; ANSI/AAMI EC57:2012, 2013). Anders formuliert, ist die Fläche unter der Zeitfunktion gleich der unter der Frequenzkurve. Da die Frequenzparameter der HRV jeweils einen bestimmten Bereich im Frequenzspektrum repräsentieren, kann man nicht von einer 1:1-Beziehung sprechen. Allerdings konnten Bigger et al. (1992) hohe Korrelationen zwischen den miteinander korrespondierenden Zeit- und Frequenzvariablen nachweisen.

Aus diesem Grunde steht in der vorliegenden Arbeit die SDNN als wichtigste Zeitbereichsmessgröße der HRV im Vordergrund.

Tabelle 1: Ausgewählte zeitbezogene Messgrößen der HRV (nach Sammito und Böckelmann (2015))

| <b>Variable</b> | <b>Einheit</b> | <b>Beschreibung</b>   | <b>Interpretation</b>   |
|-----------------|----------------|---|---|
| SDNN            | ms             | Standardabweichung aller RR-Intervalle  | globale HRV   |
| SDANN           | ms             | Standardabweichung der Mittelwerte der RR-Intervalle aller 5min-Segmente der gesamten Aufnahme          | widerspiegelt zirkadianen Rhythmus                            |
| RMSSD           | ms             | Quadratwurzel des Mittelwertes der Quadratsummen aller Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen | Kurzzeiteffekte der HRV (vagaler Index)                       |
| SDNN-i          | ms             | Mittelwert der Standardabweichungen aller RR-Intervalle aller 5min-Segmente der gesamten Aufnahme       | wie SDANN, für 24h-EKG-Aufzeichnungen                         |
| SDSD            | ms             | Standardabweichung der Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen                                 |   |
| pNN50           | %              | Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom benachbarten Intervall                    | vagale Änderungen im ANS, unabhängig vom zirkadianen Rhythmus |

Tabelle 2: Ausgewählte frequenzbezogene Messgrößen der HRV (nach Sammito und Böckelmann (2015))

| <b>Variable</b> | <b>Einheit</b>  | <b>Beschreibung</b>   | <b>Verbindung zum Zeitbereich</b> |
|-----------------|-----------------|---|-----------------------------------|
| TP              | ms <sup>2</sup> | „Total Power“, Energiedichte des Gesamtspektrums  | globale HRV, SDNN                 |
| ULF             | ms <sup>2</sup> | „Ultra low frequency“, Leistungsdichtespektrum unter 0,003Hz, Periodendauer > 5:30min             | SDANN                             |
| VLF             | ms <sup>2</sup> | „Very low frequency“, Leistungsdichtespektrum von 0,003-0,04Hz, Periodendauer von 25s bis 5:30min |                                   |
| LF              | ms <sup>2</sup> | „Low frequency“, Leistungsdichtespektrum von 0,04-0,15Hz, Periodendauer von 7-25s                 | Sympathikus+ Parasympathikus      |
| HF              | ms <sup>2</sup> | „High frequency“, Leistungsdichtespektrum von 0,15-0,40Hz, Periodendauer von 2,5-7s               | Parasympathikus, RMSSD, pNN50     |
| LF/HF           |                 | Quotient der sympathovagalen Balance  |                                   |

### *Einfluss einiger Risikofaktoren auf die HRV*

Die HRV wird von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren determiniert bzw. modifiziert. Auf die in der vorliegenden Untersuchung verwendeten soll im Folgenden kurz eingegangen werden. Daneben sind weitere Einflüsse zu erwähnen, wie zum Beispiel die mittlere Herzfrequenz (Tsuji et al., 1996b), Blutdruck (Felber Dietrich et al., 2006), Stress (Bernardi et al., 2000), Depression (Jandackova et al., 2016), Angst (Kemp und Quintana, 2013), genetische Disposition (Nolte et al., 2017).

### Diabetes mellitus

Die Abhängigkeit der verschiedenen HRV-Variablen von einer Erkrankung an Diabetes mellitus ist bislang umfangreich untersucht worden, z. B. in Stein et al. (2004) und Schroeder et al. (2005). Alle wesentlichen HRV-Variablen sind signifikant niedriger bei

Diabetes-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Schroeder et al. (2005) berichten eine Abnahme der SDNN mit dem Alter von  $-0.65\text{ms/Jahr}$   $[-0.69;-0.61]$  für Vergleichspersonen gegenüber  $-0.95\text{ms/Jahr}$   $[-1.09;-0.81]$  für Diabetiker. Ähnliche Ergebnisse sind bei Almeida-Santos et al. (2016) zu finden.

### Myokardinfarkt

Ein überlebter Myokardinfarkt (MI) führt in jedem Falle zu deutlichen Störungen im ANS und insbesondere zu einer deutlichen Abnahme der HRV.

Für einen post-MI-Patienten lässt sich mittels der HRV das Mortalitätsrisiko ermitteln, bereits Kleiger et al. (1987) zeigten, dass Patienten mit stark erniedrigter oder abnormaler HRV ein vierfach erhöhtes Risiko aufwiesen, innerhalb von 3 Jahren nach dem MI zu sterben. Wenn auch die HRV sich nach einem MI meist wieder erholt, bleibt dennoch ein signifikant niedrigeres Niveau verglichen mit Nicht-Infarkt-Patienten (Huikuri und Stein, 2012).

Allgemein wird einem Wert der SDNN von unter 70ms (vom 24h-EKG) ein stark erhöhtes Sterberisiko zugeordnet (La Rovere et al., 1998; Mäkikallio et al., 2005). Fei et al. (1996) regen an, Risikopatienten mit stark erniedrigter HRV aus einer 5min-HRV-Messung für ein Langzeit-EKG zu qualifizieren. Als Problem stellt sich bei den meisten dieser Arbeiten die relativ kleine Probanden-Anzahl dar, was eine überzeugende Evidenz eines Effektes schlecht sichtbar werden lässt.

### Alter und Geschlecht

Zusammen mit der mittleren Herzfrequenz ist das Alter eine der wesentlichen Determinanten der HRV (Tsuji et al., 1996b; Kuch et al., 2001; Felber Dietrich et al., 2006). Es besteht allgemeiner Konsens, dass die traditionellen Zeit- und Frequenzbereichsparameter der HRV mit steigendem Alter sinken (Nicolini et al., 2012). In den höheren Altersdekaden beobachten beispielsweise Umetani et al. (1998) und Almeida-Santos et al. (2016) eine Abschwächung des Abfalls oder sogar einen Anstieg der SDNN. Sie modellieren diese Beziehung mit einem quadratischen Regressionsterm. Die Ursachen für dieses Verhalten sind bisher nicht eindeutig geklärt. Stein et al. (2005a) vermuten eine zusätzliche Quelle für die HRV, die im höheren Alter wirksam wird („erratic rhythm“).

Der Einfluss des Geschlechtes ist besonders ausgeprägt in jüngeren Altersgruppen und nivelliert sich mit steigendem Alter (Rautaharju und Rautaharju, 2007, S. 52). Meist werden für Frauen niedrigere SDNN Werte berichtet (Ramaekers et al., 1998; Umetani et al., 1998; Young und Leicht, 2011), Bigger et al. (1995), Corrales et al. (2012) und Voss et al. (2015) finden dagegen keinen statistisch signifikanten Geschlechtsunterschied.

Hier könnten die berichtete Interaktion von Geschlecht und Alter, aber auch unterschiedliche Zeitdauer der Messreihe oder abweichende Signifikanzlevel eine Rolle spielen.

### 1.1.3 Automatisierte EKG-Auswertung

Die HRV kann nur aus einem reinen Sinusrhythmus berechnet werden und setzt die genaue Bestimmung der Lage der R-Zacken jedes QRS-Komplexes voraus. Die Variation der Zeitabstände zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken ist der messtechnische Inhalt der HRV.

Mit der P-Welle beginnt der im EKG sichtbare Teil der elektrischen Herzaktion. Daher müsste eigentlich der Abstand der P-Wellen das Bezugsintervall sein. Aufgrund ihrer weitaus besseren Detektierbarkeit hat sich als Ersatz gemeinhin die R-Zacke des QRS-Komplexes als erster Messpunkt etabliert.

In den frühen 1960er Jahren wird das erste nutzbare EKG-Analysesystem entwickelt. Die Gruppe um R. E. Bonner stellt Ende der 1960er Jahre die automatische Identifikation von Arrhythmien im Ruhe-EKG in den Mittelpunkt ihrer Entwicklungen (Bonner und Schwetman, 1968). Ausgehend von den morphologischen Eigenschaften der QRS-Komplexe bestimmen sie den dominierenden Schlagtyp und damit den Grundrhythmus des EKG. Darauf aufbauend und weitere Eigenschaften wie den RR-Abstand auswertend werden Arrhythmien identifiziert. Bailey et al. (1974) untersuchen die Ergebnisse des IBM-Programmes von Bonner und berichten auf das EKG bezogen eine Sensitivität für Arrhythmien von 87,2%, während die Spezifität 98,2% beträgt. Bailey gehört mit seiner Gruppe zu den ersten, die sich um eine Vereinheitlichung in der Bewertungsmethodik automatischer EKG-Analyseprogramme bemühen. Poon et al. (2005) prüfen die Genauigkeit der Software „GE MUSE“ an 4.297 EKGs. 343 Schrittmacher-EKGs werden ausgeschlossen. Zwei Kardiologen bestimmen einen primären (= dominanten) und einen sekundären Rhythmus. Letzterer beschreibt die Beeinflussung des primären durch beispielsweise SVES, VES oder AV-Blöcke. Als Übereinstimmung zwischen der MUSE-Software und dem Urteil der beiden Kardiologen als „Goldstandard“ erhalten sie eine Sensitivität für SVES von 64,2% (136 von 212 EKGs), positiver Vorhersagewert von 87,2% (136 von 156 EKGs) und Spezifität von 99,5%. Die Werte für die VES lauten entsprechend 82,7%, 80,2% und 99,1%. Die Akzeptanz der Interpretation der Kardiologen als „Goldstandard“ wird von Farrell et al. (2003) kritisch beleuchtet. Es ist einerseits eine potentielle Limitation solcher Untersuchungen, aber andererseits allgemein anerkannter Standard.

Willems et al. (1991) vergleichen die Performanz von 9 EKG-Computerprogrammen (darunter MEANS) mit der von 8 Kardiologen in der Interpretation der EKGs. Es werden

1.220 klinisch geprüfte Fälle verwendet, von denen 382 ohne Befund sind (Kontrollgruppe). Es wird auf die Diagnosen Myokardinfarkt, Rechts- und Linksherzhypertrophie getestet. Der mediane Anteil der korrekt klassifizierten EKGs beträgt bei den Kardiologen 96,0% und für die Programme 91,3%. Für MI ist die kombinierte Sensitivität der Kardiologen 80,2% und der Programme 72,2% (MEANS: 67,2%). Die besten Computerprogramme erreichen annähernd die Performanz der Kardiologen. Caceres und Hochberg (1970) werfen die Frage nach der Reliabilität der Diagnostik der ärztlichen Befunder auf. Ein geübter EKG-Leser erreicht eine diagnostische Reliabilität von etwa 80% (Gorman et al., 1964).

Grundsätzlich lassen sich die Phasen der computerisierten EKG-Auswertung in folgende Abschnitte einteilen (Luz et al., 2016):

- Vorverarbeitung (Preprocessing, Signalaufbereitung durch Entfernung von Rauschen, Muskeltremor, Schwankungen der Nulllinie etc.)
- Segmentation (Finden der QRS-Komplexe)
- Feature-Extraktion (Ermitteln der Eigenschaften der Komplexe wie Typ, RR-Abstand, QT-Intervall etc.)
- EKG-Klassifikation (Rhythmusanalyse, Diagnostik)

Für die Belange der HRV-Auswertung sind die ersten drei Phasen mit der Bestimmung des Schlagtyps und des „Features“ RR-Abstand bedeutsam.

Die Problematik für die Bewertung ist der Vergleich eines akzeptierten Standards mit den Ergebnissen der EKG-Auswertung eines Programmes. Deshalb werden beginnend Ende der 1970er Jahre Datenbanken geschaffen, die kommentierte EKGs zur Verfügung stellen. Die wichtigsten dieser Datenbanken sind:

- **CSE** (*Common Standards for Quantitative Electrocardiography*)  
250 15-Kanal-EKGs á 10 sec (Willems et al., 1987; Willems et al., 1990; Smisek et al., 2016)
- **AHA** (*American Heart Association Database for Evaluation of Ventricular Arrhythmia Detectors*)  
154 2-Kanal-EKGs á 30 min (www.ecri.org), (Goldberger et al., 2000)  
(Bem.: Normalschläge und SVES werden nicht unterschieden)
- **MIT-BIH** (*The Massachusetts Institute of Technology – Beth Israel Hospital Arrhythmia Database*)  
48 2-Kanal-EKGs á 30 min (www.physionet.org), (Goldberger et al., 2000)
- **EDB** (*The European Society of Cardiology ST-T Database*)  
90 2-Kanal-EKGs á 2 Stunden (Taddei et al., 1992)
- **CU** (*The Creighton University Sustained Ventricular Arrhythmia Database*)  
35 EKGs á 8 min (Nolle et al., 1986).

Begleitend dazu wird federführend durch die AHA (*American Heart Association*) eine Standardisierung zur EKG-Interpretation (Kligfield et al., 2007) und gleichzeitig, vorangetrieben durch die AAMI (*Association for the Advancement of Medical Instrumentation*), eine Vereinheitlichung der Testmethoden und das Berichten von Testergebnissen für EKG-Analysealgorithmen entwickelt (ANSI/AAMI EC57:2012, 2013).

Die AAMI teilt die durch die Programme zu detektierenden EKG-Schlagtypen in 5 Superklassen ein, welche insgesamt 15 Unterklassen enthalten:

- N (Normalschlag: jeder Schlag, der nicht in eine andere Klasse gehört)
- SVEB (Supraventrikulärer ektooper Schlag)
- VEB (Ventrikulärer ektooper Schlag)
- F („Fusion Beat“: Zusammenfall eines ventrikulären und normalen Schlages)
- Q (undefinierter Schlag)

Zur Bewertung sollen Sensitivität, positiver Vorhersagewert (PPV) und die Falsch-positiv-Rate (FPR, entspricht 1-Spezifität) berichtet werden, deren Berechnungsvorschriften für jede der Superklassen angegeben sind. Es wird vorgeschlagen, dass jeder Schlag gleich gewichtet wird und die Ergebnisse global als Bruttostatistik sowie pro EKG angegeben werden.

Die MIT-BIH-Datenbank hat sich als die am häufigsten benutzte durchgesetzt, gefolgt von der CSE (Smisek et al., 2016). Um die Programme an die konkreten Umgebungsbedingungen anzupassen, sind sogenannte Lernläufe mit einer Auswahl von EKGs erforderlich. Die Gruppe um de Chazal et al. (2004) kann zeigen, dass bei der Nutzung der gleichen EKGs für die Lern- und Testphase ein beträchtlicher Bias bei den Performanzwerten entsteht und viel zu optimistische Zahlen berichtet werden („intra-patient paradigm“). Die Programme „neigen“ dazu, die Eigenheiten der Herzschläge der Probanden zu lernen und erreichen dadurch Testwerte in der Nähe von 100%. Daher teilen de Chazal et al. (2004) die vorhandenen EKGs der MIT-BIH-Datenbank in zwei gleichgroße Gruppen, die Lern- und die Evaluierungsgruppe. Unter diesen Voraussetzungen werden für SVES und VES Sensitivitäten von 75,9% bzw. 77,7%, PPV 38,5% bzw. 81,8% sowie FPR 4,7% bzw. 1,2% respektive erzielt (siehe Tabelle 3).

Die erzielten Ergebnisse mit der MIT-BIH-Datenbank beruhen auf der Nutzung von etwa 100.000 Herzschlägen, wovon ca. die Hälfte im Test-Datensatz enthalten ist. Das ist im Hinblick auf bevölkerungsbezogene Studien eine sehr kleine Anzahl. Nabil und Bereksi-Reguig (2015) stellen fest, dass Performanzangaben wie Sensitivität und Spezifität bei größeren Datensätzen sinken können.

Tabelle 3: Performanzwerte für ausgewählte Autoren (Luz et al., 2016)

| Autor                       | Normalschlag    |          | SVES              |          | VES               |          |
|-----------------------------|-----------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|
|                             | Spezifität in % | PPV in % | Sensitivität in % | PPV in % | Sensitivität in % | PPV in % |
| de Chazal et al. (2004)     | 87              | 99       | 76                | 38       | 78                | 82       |
| Llamedo und Martinez (2011) | 95              | 98       | 77                | 39       | 81                | 87       |
| Ye et al. (2012)            | 88              | 97       | 60                | 53       | 81                | 63       |
| Mar et al. (2011)           | 89              | 99       | 83                | 33       | 86                | 75       |

Acar et al. (2000) wählen aus den über 4.000 EKGs der Whitehall II-Studie 69 5min-Ruhe-EKGs aus, um ihren Algorithmus zur Erkennung ektopter Schläge zu evaluieren. Im Vordergrund steht die HRV-Bestimmung, ausschließlich ektope Schläge sollen eliminiert werden. Ein Kardiologe markiert SVES und VES. Sie berichten eine globale Spezifität von 99,0%, die Sensitivität für SVES 99,0% und VES 97,8%. Von 231 falsch als ektop klassifizierten Normalschlägen waren 136 in nur 4 der 69 EKGs. Ähnlich bei den VES sind 3 der 7 falsch klassifizierten in nur 2 der 44 EKGs mit VES. Es muss allerdings angemerkt werden, dass der gesamte Datensatz aus lediglich 24.000 Schlägen besteht.

#### 1.1.4 Auswirkung ektopter Schläge auf die HRV-Berechnung

Die Frage nach dem Einfluss unkorrigierter ektopter Schläge auf die Größe der HRV untersuchen Malik et al. (1993) an 508 Überlebenden eines akuten Herzinfarktes. Zwei Programme klassifizieren unabhängig voneinander die QRS-Komplexe, die visuelle Kontrolle und Korrektur erfolgt anhand der Ausgabe eines der Programme. Die automatische Auswertung liefert systematisch höhere SDNN als die manuelle. Diese Aussage wird durch den Vergleich der manuellen Ergebnisse mit dem zweiten Algorithmus nicht bestätigt. Es wird allerdings nicht die Frage nach einem möglichen Bias, unter anderem durch den gewählten Goldstandard gestellt. Eine andere Ermittlung des Goldstandards könnte zu differenten Ergebnissen führen.

Ein einzelnes nicht detektiertes oder künstlich eingefügtes Artefakt kann den HRV-Parameter so vergrößern, dass der wahre Effekt überdeckt wird (Berntson und Stowell, 1998). Lippman et al. (1994) fügen in 5min-EKGs ohne ektope Schläge simulierte VES ein und korrigieren im Nachgang mit unterschiedlichen Methoden (keine Korrektur, Löschung, lineare, kubische bzw. nichtlineare Interpolation). Bereits das Übersehen eines einzelnen ektopten Schlages führt zu einer deutlichen Überschätzung aller HRV-Parameter im Zeit- und Frequenzbereich. Dagegen sind die Effektunterschiede, hervorgerufen durch die angewendeten Korrekturmethode, eher marginal. Das einfache Löschen ektopter Schläge verkürzt die Länge des HRV-Signals und verringert damit den

Informationsgehalt der geschätzten Parameter, was insbesondere bei Segmenten kurzer Dauer oder mit hohem ektopten Anteil Auswirkungen zeigt (Salo et al., 2001). Im Gegensatz dazu bleibt bei den Interpolationsmethoden die Zahl der RR-Intervalle und damit annähernd die ursprüngliche Länge der Zeitreihe erhalten, der Verlust von Informationen macht sich bei der Auswertung des Frequenz- und Energiespektrums bemerkbar (Kamath und Fallen, 1995). Obwohl einige Autoren mit ihren automatisierten Verfahren sehr hohe Performanzwerte erzielen (z. B. Asl et al. (2008); Huang et al. (2014), siehe auch den Übersichtsartikel von Luz et al. (2016)), bleibt doch in der großen Mehrheit der Literaturstellen die Empfehlung zu einer sorgfältigen manuellen Bereinigung der EKGs um Artefakte und ektope Schläge bestehen (Peltola, 2012).

Marzbanrad et al. (2013) untersuchen den Einfluss von drei automatischen Ektoptie-Erkennungs- und Korrekturverfahren auf die Trennschärfe verschiedener HRV-Parameter am Beispiel einer Probandengruppe mit bzw. ohne Diabetes. Zeigen sich bei der SDNN ein deutlicher Abstand der Ergebnisse zwischen editiertem und nicht bearbeitetem EKG, aber auch signifikante Unterschiede zwischen den Methoden, so sind die Resultate insbesondere im Frequenzbereich eher widersprüchlich. Die Autoren empfehlen eine sorgfältige Auswahl des Editierautomatismus zur optimalen Bestimmung der HRV-Werte. Molina–Picó et al. (2013) analysieren den Einfluss von QRS-Erkennungsfehlern auf die HRV-Ergebnisse anhand von Entropie-Parametern. Sie bewerten deren Unterscheidungsfähigkeit in Abhängigkeit von der Fehlerkennungsrate künstlich eingebrachter Schläge zwischen einer Medikamenten- bzw. Placebogabe bei MI-Patienten. Bei Einbringen von 2% Fehlern sinkt die Trennschärfe um 12,5%, bei einer Rate von 5% um 25%. Abgesehen von der Erzeugung künstlicher Störungen, wird in der Studie betont, dass eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht möglich sei.

#### 1.1.5 Zusammenfassung des Forschungsstandes

Die vorangegangenen Betrachtungen verdeutlichen, dass eine vernünftige Beurteilung der Validität verschiedener Schlägerkennungsalgorithmen nur mit Hilfe gesetzter Standards möglich ist. Hier haben sich die Vorgaben der AAMI (ANSI/AAMI EC57:2012, 2013) durchgesetzt. Allerdings zielen deren Berechnungsvorschriften vornehmlich auf den klinischen Anwendungsfall. Das widerspiegelt sich auch in den zur Verfügung stehenden kommentierten EKG-Datenbanken, welche hauptsächlich pathologische Szenarien abbilden und nur relativ wenige EKGs enthalten. Dieses biometrische Instrumentarium wird einem Einsatz unter realen epidemiologischen Bedingungen kaum gerecht. Mit Sicht auf HRV-Berechnungen dominiert nach wie vor die Empfehlung zur sorgfältigen visuellen Kontrolle der EKGs auf Ektoptien und Artefakte. Der Einfluss von QRS-

Falschklassifizierungen auf die Assoziation der HRV mit verschiedenen Einflussfaktoren wird nur in sehr wenigen Arbeiten thematisiert, die Aussagen sind zum Teil widersprüchlich oder nicht ausreichend für Verallgemeinerungen. Hier besteht noch erheblicher Nachholbedarf, insbesondere im Hinblick auf reale epidemiologische Szenarien.

## 2 Aufgabenstellung und Konzeptentwicklung

Die HRV bzw. deren Veränderungen gelten als Marker der autonomen Funktion des Herzens und als einer der frühesten prognostischen Marker für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Mancia et al., 1983; Kleiger et al., 1987; Bernardi et al., 2000). Sie kann nichtinvasiv, unkompliziert und kostengünstig aus einem EKG ermittelt werden.

Ihre Größe wird vom Zustand des autonomen Nervensystems und seinen Antipoden Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst. Sie ist ein Indikator für das Gleichgewicht im kardiovagalen System. Eine Störung, die autonome Dysfunktion, manifestiert sich in einer reduzierten HRV.

Zur Berechnung der HRV ist die Bereinigung des zugrundeliegenden EKGs um ektope Schläge wie VES, SVES und Artefakte erforderlich. Obwohl dafür inzwischen zahlreiche Software-Lösungen existieren, ist es nach wie vor üblich, diese Bereinigung manuell nach visueller Prüfung durchzuführen. Im Zusammenhang mit großen bevölkerungsbezogenen Studien ist das mit einem erheblichen zeitlichen und personellen Aufwand und damit hohen Kosten verbunden.

Im Rahmen der CARLA-Studie (**C**ARdiovascular Disease, **L**iving and **A**geing), einer bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie in der Stadt Halle (Saale), wurde ein auf MEANS (**M**odular **E**cg **A**nalysis **S**ystem) beruhender Algorithmus für die automatische Erkennung von ektope Schlägen eingesetzt (Greiser et al., 2009). Bisher wurde nicht ausreichend evaluiert, inwieweit dabei eine automatisierte Erkennung von Extrasystolen und Artefakten im EKG einer manuellen Bearbeitung für die Berechnung der HRV ebenbürtig ist.

Als Ergebnis der vorliegenden Untersuchung soll eine Aussage über die prinzipielle Einsatzmöglichkeit automatisierter Systeme zur Erkennung von Extrasystolen und Artefakten bei der Ermittlung der HRV innerhalb größerer bevölkerungsbezogener Studien getroffen werden. Dazu wird die Schlägerkennung von MEANS mit einem visuellen Verfahren verglichen und beurteilt (nachfolgend als die beiden Editiermethoden bezeichnet) sowie der Einfluss auf die HRV-Berechnung untersucht. Darauf baut die Analyse der Assoziationen der HRV mit ausgewählten kardiovaskulären Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Wahl der Editiermethode auf.

Im Vergleich zur visuellen QRS-Typfestlegung weisen automatisierte Systeme eine mehr oder weniger große Fehlerkennungsrate in den einzelnen Schlagtypen auf. Bisher wurde nur unzureichend der Einfluss dieser QRS-Falscherkennungen auf die HRV-

Berechnung und insbesondere deren Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. Dieses Wissen kann zu deutlich geringerem Aufwand in größeren bevölkerungsbezogenen Studien führen und damit die Hemmschwelle zum Erheben der HRV senken.

Im Einzelnen soll eine Antwort auf folgende Fragen gefunden werden:

- *Wie valide ist eine auf dem automatischen MEANS-Algorithmus basierende QRS-Klassifikation (Normalschlag, VES, SVES, Artefakt) im Vergleich zu einem visuellen Editierprozess?*
- *Wie beeinflusst die Editiermethode die HRV-Berechnung?*
- *Wie abhängig sind die Assoziationen der HRV mit kardiovaskulären Risikofaktoren im Hinblick auf die Wahl der Editiermethode?*

Ausgehend von dieser Aufgabenstellung wurde eine Vorgehensweise entworfen, die im Weiteren kurz beschrieben wird.

Im ersten Teil ist die Beobachtungseinheit der Proband der Studienpopulation mit seiner EKG-Aufnahme. Die Auswerteeinheit ist der einzelne QRS-Komplex. Neben dem globalen Blick auf die zunächst als voneinander unabhängig angenommenen Herzschläge erhebt sich die Frage nach der Behandlung der tatsächlich existierenden Korrelation innerhalb eines EKGs. Zur Beschreibung dieser Abhängigkeiten kommt ein marginales Modell zur Anwendung, speziell die von Liang und Zeger ab 1986 eingeführte verallgemeinerte Schätzgleichung (GEE). Die Beurteilung der Validität des automatischen Editierverfahrens erfolgt zunächst global (also jeder Schlag wird gleich gewichtet) mit Sensitivität, Spezifität und positivem Vorhersagewert. Zusätzlich werden diese Größen für jedes einzelne EKG bestimmt und der arithmetische Mittelwert der Verteilung über die EKGs betrachtet.

Der zweite Teil widmet sich den aus diesen automatisch bzw. visuell editierten EKGs gewonnenen HRV-Parametern, hier insbesondere der SDNN. Dabei ist jeder Proband sowohl Beobachtungs- als auch Auswerteeinheit. Der Vergleich der beiden Methoden erfolgt eingangs mit dem Bland-Altman-Verfahren. Der Einfluss von Fehlern bei der Typzuordnung der einzelnen QRS-Komplexe auf die Bestimmung der SDNN wird mit einem linearen Zusammenhang modelliert. Anhand der für kardiovaskuläre Erkrankungen allgemein anerkannten Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Diabetes und erlittener Myokardinfarkt wird im nächsten Schritt der Einfluss der Editiermethode auf den prognostischen Gehalt der HRV untersucht. Dafür kommt ein lineares Regressionsmodell

zum Einsatz. Mit Hilfe des Bootstrap-Verfahrens werden Konfidenzintervalle für die Differenz der Beta-Schätzer beider Editiermethoden ermittelt. Abschließend wird der Einfluss von Ausreißern auf diese Ergebnisse betrachtet.

Im Detail werden die angewandten Verfahren im Methodenteil erörtert.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Die CARLA-Studie

Die Kohortenstudie CARLA (**CARD**iovascular Disease, **L**iving and **A**geing in Halle) untersucht eine Zufallsstichprobe der älteren Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle (Saale) in Sachsen-Anhalt. Sie wurde am Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI) der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 598 der Deutschen Forschungsgemeinschaft initiiert. Enger Kooperationspartner ist die Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III innerhalb der Forschungsverbundinitiative.

Die Basisuntersuchungen fanden in den Jahren 2002 bis 2006 statt. Besonderer Wert wurde auf eine hohe Standardisierung und Vergleichbarkeit der Untersuchungsmethodik mit anderen Studien gelegt. Ein besonderer Schwerpunkt lag dabei auf der Erhebung und Auswertung der HRV mit dem Surrogat-Endpunkt „eingeschränkte HRV“. Eine eingeschränkte HRV gilt gemeinhin als Indikator für eine autonome Dysfunktion und damit als potenzieller RF für kardiovaskuläre Erkrankungen im weitesten Sinne. Ein Vier- und Zehn-Jahres-Follow-Up fanden statt.

Beginnend mit einer Zufallsstichprobe aus dem Melderegister der Stadt Halle (Saale) über 5.000 Personen im Altersbereich 45 bis 80 Jahre (alters- und geschlechtsstratifiziert für 5-Jahres-Intervalle 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74 sowie 75-80) wurden 3.437 Personen schriftlich zur Studienteilnahme eingeladen. Davon verweigerten 974 Personen die Teilnahme, 663 mussten ausgeschlossen werden (162 verstorben, 369 für eine Teilnahme zu krank, 114 nach unbekannt verzogen, 18 wegen anderer Gründe). Bei 21 konnte die Untersuchung nicht realisiert werden.

Es wurden somit 1.779 Probanden im Alter von 45 bis 83 Jahren (812 Frauen, 967 Männer) für die Baseline-Untersuchung rekrutiert. Das entspricht einer finalen Response Rate von 64,1% ( $N = 1.779 / (3.437 - 663)$ ), für Männer 68,6% sowie Frauen 59,5% (Greiser et al., 2005).

#### 3.1.1 Datenerhebung

Das etwa vierstündige Untersuchungsprogramm im CARLA-Studienzentrum bestand aus drei Teilen:

- computergestütztes Interview durch geschultes Personal zu soziodemographischen Faktoren wie Bildung, Einkommen, berufliche Position usw., klassischen

Lebensstilfaktoren (z. B. Ernährungs-, Rauch- und Trinkverhalten, sportliche Aktivitäten), medizinischer Anamnese, darunter Herz-Kreislauf-relevanter Symptome.

- drei selbst auszufüllende Fragebögen zu gesundheitsrelevanten Themen.
- medizinischer Untersuchungsteil mit computergestützter Erhebung der Medikamenteneinnahme der letzten 7 Tage und anthropometrischer Parameter. Blutdruck- und Laborwerte wurden ermittelt. Jeweils eine echo- und elektrokardiografische Untersuchung wurde durchgeführt (Greiser et al., 2005).

### 3.1.2 Die EKG-Aufzeichnung<sup>1</sup>

Als EKG-System wurde das Cardio Perfect Resting EKG, MD Recorder der Firma Welch Allyn, Delft, NL (ehemals CardioControl) in Verbindung mit einer Elektrodensauganlage DT-100 (Sträßle & Co., Albstadt) eingesetzt. Über Lichtleiterkabel und USB-Anschluss war das System mit einem Laptop verbunden, auf dem das Programm CardioControl Workstation Version 1.3.1 die Daten entgegennahm. Es wurden 12 Kanäle mit einer Abtastrate von 600 Hz aufgezeichnet. Die EKG-Messungen wurden am auf dem Rücken liegenden Probanden durchgeführt. Sitzend sind vorher Blutdruck und Puls ermittelt worden. Eine 20minütige Ruhephase im Liegen war der Aufzeichnung vorgelagert. Damit wurde garantiert, dass sich die Barorezeptoren an die Veränderung des Blutdrucks nach Lagewechsel anpassen konnten sowie der Proband einen entspannten Zustand erreichte. Die Elektroden wurden unter Nutzung des Dal-Winkels (= Thorax-Winkel, nach Rautaharju et al. (1976)) entsprechend am Körper befestigt (National Heart Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health, 1987).

Durch ein computergestütztes Metronom (entwickelt von Cees A. Swenne, Universität Leiden, NL) wurde der Proband angehalten, mit einer Frequenz von 15 Atemzügen pro Minute zu atmen. Damit wurde der Einfluss der Respirationsfrequenz auf die Frequenzparameter der HRV standardisiert. Nach der Aufzeichnung eines 10sec-EKGs (ohne Atemkontrolle) schloss sich unmittelbar die Aufnahme des 20min-EKGs an.

Zusätzlich wurde bei 200 Probanden ein 24h-Holter-EKG erfasst.

---

<sup>1</sup> Die Angaben in diesem Kapitel beruhen auf dem unveröffentlichten EKG-Untersucher-Handbuch der CARLA Studie (S. Perz, 1999)

## 3.2 Das EKG-Auswerteprogramm MEANS

MEANS steht als Abkürzung für „**M**odular **E**CG **A**nalysis **S**ystem“. Die Entwicklung dieses für die Signalauswertung von Elektro- und Vektorkardiogrammen gedachten Programmes reicht bis in die sechziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts zurück und wurde ursprünglich auf Mainframes (Großrechnern) ausgeführt. Es ist angesiedelt am heutigen „Erasmus University Medical Center“, Abteilung für Medizinische Informatik in Rotterdam.

Mit Beginn der siebziger Jahre erfuhr das System eine drastische Umstellung auf eine modulare Programmstruktur und die Anpassung an die 12 Ableitungen des Standard-EKGs, was bis heute im wesentlichen Bestand hat. MEANS erfährt eine permanente Weiterentwicklung sowohl innerhalb der einzelnen Module als auch als Gesamtsystem. Es spielt eine bedeutende Rolle innerhalb der „Rotterdam Studie“ bei den kardiovaskulären Untersuchungen (Hofman et al., 2009; Hofman et al., 2013). Es gibt eine kommerzielle Vermarktung (Welch Allyn Cardioperfect sowie SUITESTENSA CVIS von esaote). MEANS wurde von Anfang an sowohl für den klinischen als auch für den Einsatz bei epidemiologischen Bevölkerungsstudien konzipiert. Die Leistungsfähigkeit des Systems wurde ausgiebig gegen EKGs aus der CSE-Multilead-Datenbank geprüft (Willems et al., 1987). Ein Vergleich mit 8 anderen EKG-Auswerteprogrammen und 8 Kardiologen bestätigt MEANS eine ähnliche diagnostische Leistungsfähigkeit, wie sie Kardiologen zugeschrieben wird (Willems et al., 1991). In mehreren Arbeiten wird die Meinung vertreten, dass MEANS einer visuellen EKG-Auswertung überlegen ist (Willems et al., 1991; de Bruyne et al., 1997; Kors et al., 1999; Kors und van Herpen, 2001). Die Typisierung des Schlages an sich wird dabei in keinem Falle betrachtet.

Neben den Eingabe- und Ausgabe-Modulen sind 4 weitere Modulgruppen für folgende Aufgaben zuständig (van Bommel et al., 1990):

- Detektion von QRS-Komplexen und Störungen sowie der P-Wellen
- Typisierung nach Wellenform für die QRS- bzw. ST-T-Komplexe, Bestimmung der dominanten Komplexe für die Konturanalyse
- Segmentierung von P- und T-Welle sowie QRS-Komplex (Erkennen der Start- und Endpunkte)
- Klassifizierung des EKGs, Ermittlung der Minnesota-Codes.

MEANS wertet hauptsächlich die morphologischen Eigenschaften des Signales aus. Aus den 10sec-EKGs werden die Minnesota-Codes und aus den 20min-EKGs Typ und Zeitpunkt der QRS-Komplexe ermittelt.

### 3.3 Die visuelle EKG-Auswertung

Alle verfügbaren 20min-EKGs wurden durch zwei speziell geschulte Medizinstudenten unter Aufsicht eines Kardiologen nachausgewertet. Dazu diente eine speziell für diesen Zweck programmierte Software, die über die Bedienung mit einer 3-Tasten-Maus eine zügige Abarbeitung ermöglichte. Die Darstellung dreier Ableitungen konnte vergrößert und verkleinert werden, die farbige vertikale Striche bezeichnen gleichzeitig Lage der R-Zacke und Schlagtyp (grau= Sinus, blau= VES, grün= SVES, rot= Artefakt) und entsprechen bei Beginn der Auswertung den Ergebnissen von MEANS. Durch Mausklick kann der Kontrolleur (im Folgenden REF genannt) die Farben anpassen, falls MEANS falsch klassifiziert hat.

Zu jedem EKG erfolgte die Erfassung von Kontrolldatum, REF-Nummer, ob Korrekturen durchgeführt wurden, das Auftreten von absoluten Arrhythmien sowie Bemerkungen zu Besonderheiten des EKGs. Die Ergebnisse der Kontrollauswertung werden für die vorliegende Arbeit als Referenz betrachtet.

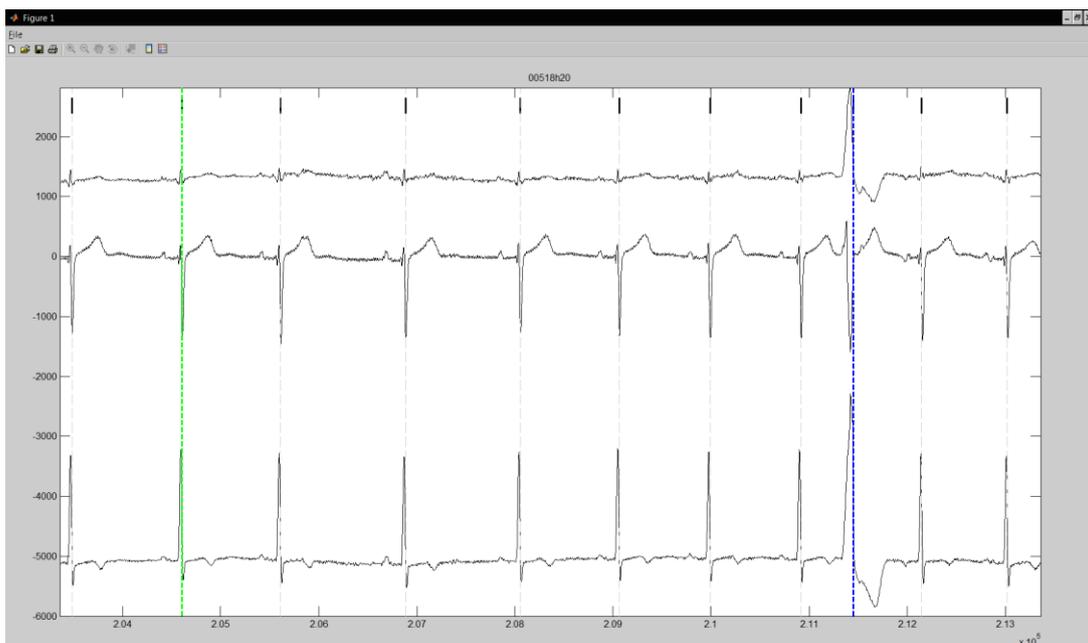


Abbildung 4: Arbeitsbereich des Programms zur Kontrolle der Schlagtypen durch REF (grün: SVES, blau: VES, schwarz: Normalschlag)

### 3.4 Die HRV-Berechnung

Die Berechnung der HRV-Parameter erfolgte durch Kooperationspartner der CARLA-Studie am *Cardiology Department* des *Leiden University Medical Center (LUMC)* durch

C.A. Swenne und Kollegen mit dem Programm LEADS (*Leiden ECG Analysis and Decomposition Software*), beschrieben in Draisma et al. (2005).

Dafür wurden die 20min-EKGs mit einem gleitenden 5min-Fenster in jeweils 16 Segmente zerlegt (siehe Abbildung 5), diese auf Stationarität geprüft sowie für die Transformation in den Frequenzbereich angepasst (Bootsma et al., 1994; Bootsma et al., 2003). Dazu gehörten die Entfernung linearer Trends (*detrending*) und das sogenannte „zero padding“, welches die Anzahl der Schläge für die FFT (Fast Fourier Transformation) auf eine Potenz von 2 anpasste. Die Stationarität wurde mittels des RAT (*Reverse Arrangement Test*) geprüft und deren Eigenschaften mit den Parametern IVT (*Interval Variance Stationarity Score*) und IMS (*Interval Mean Stationarity Score*) beziffert.

Für den Reverse Arrangement Test wird der zu berechnende Bereich in kleinere Einheiten geteilt und dafür jeweils Mittelwert und Varianz berechnet. Durch das bei Bendat und Piersol (2010) beschriebene Verfahren erhält man einen z-Score, anhand dessen je nach gewünschtem Signifikanzniveau die Nullhypothese der Stationarität des EKG-Segmentes getestet wird. Alle Segmente mit Betrag von IMS bzw. IVT kleiner als 1,96 werden in der vorliegenden Arbeit als stationär angesehen.

Nichtnormale von MEANS bzw. REF erkannte Schläge wurden ersetzt und durch einfache Interpolation (arithmetisches Mittel der RR-Abstände des vorangehenden und folgenden Sinus-Schlages) korrigiert (Pluim et al., 1999). Ihr Anteil an der Gesamtzahl der Schläge soll 10% nicht überschreiten (Peltola, 2012). Das zeitlich erste Segment, welches die Bedingungen zu Stationarität und Anteil Normalschläge erfüllt, wird für die weitere Auswertung ausgewählt.

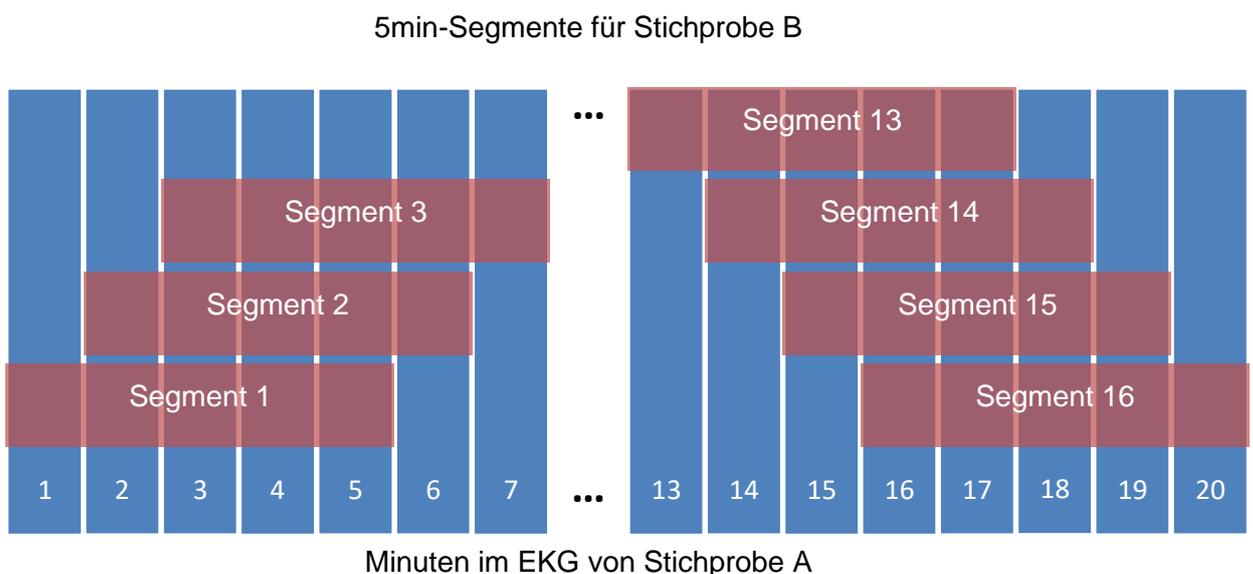


Abbildung 5: Veranschaulichung der Entstehung der 5min-Segmente für Stichprobe B

## 3.5 Statistische Methoden

### 3.5.1 Statistikprogramm SAS

Die statistischen Berechnungen und viele grafische Darstellungen wurden mit dem für nicht kommerzielle akademische Nutzung frei verfügbaren Programmpaket „SAS University Edition“ (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc, USA) in Version 9.4 ausgeführt. Die verwendeten Prozeduren sind in den folgenden Abschnitten benannt.

### 3.5.2 Sensitivität und Spezifität der automatischen gegenüber der visuellen Schlagtypisierung

Die Beurteilung der Typisierung der einzelnen Schlagtypen durch MEANS erfolgt mit Hilfe von Sensitivität und Spezifität. Diese sind definiert als:

- Sensitivität:  $Se = P[Y=1|D=1]$
- Spezifität:  $Sp = P[Y=0|D=0]$
- Positiver Vorhersagewert:  $PPV = P[D=1|Y=1]$

und beschreiben in dieser Arbeit das Vermögen von MEANS, den Typ eines Schrages im EKG richtig zu erkennen.

Hier sind P die bedingten Wahrscheinlichkeiten, Y das Ergebnis von MEANS (Typ richtig erkannt ja=1/nein=0) und D der wahre Schlagtyp (Typ vorhanden ja=1/nein=0), bestimmt durch die Referenz (siehe 3.3). Bezugnehmend auf Tabelle 4 gilt ebenso:

- Sensitivität:  $Se = RP/(RP+FN)$
- Spezifität:  $Sp = RN/(RN+FP)$
- Falsch-Positiv-Rate:  $FPR = FP/(RN+FP) = 1 - Sp$
- Positiver Vorhersagewert:  $PPV = RP/(RP+FP)$

Tabelle 4: Kreuztabelle für die Schlagtypbestimmung

|                              |     | Referenz             |                      |
|------------------------------|-----|----------------------|----------------------|
|                              |     | D=0                  | D=1                  |
| Ergebnis von<br><b>MEANS</b> | Y=0 | RN (richtig negativ) | FN (falsch negativ)  |
|                              | Y=1 | FP (falsch positiv)  | RP (richtig positiv) |

Nach den Vorgaben in ANSI/AAMI EC57:2012 (2013) werden diese allgemeinen Regeln auf jeden Schlagtyp einzeln gegen alle anderen Schläge angewendet. Zum Verständnis dient Tabelle 5, welche aus dieser Literatur entnommen und an die Gegebenheiten der

vorliegenden Arbeit angepasst wurde. Im Unterschied zu den 5 Superklassen des AAMI-Standards (Normal, SVES, VES, Fusion Beat, Q-Klasse) finden in der CARLA-Studie die Schlagtypen Normal, SVES, VES und Artefakt Berücksichtigung. Die F-Klasse (Fusion Beat: zeitliches Zusammenfallen eines ventrikulären und eines Normalschlages) kommt bei CARLA nicht vor. Die Q-Klasse, die einerseits alle durch Herzschrittmacher initiierten Schläge enthält (welche hier wiederum als Ausschlusskriterium gelten) und andererseits unklassifizierbare Schläge, wird mit Artefakten gleichgesetzt. Die im Standard zusätzlich verwendeten O- und X-Schläge kennzeichnen durch den Algorithmus nicht bzw. irrtümlich entdeckte QRS-Komplexe. Ebenso wie die F-Klasse kommen diese Typen in der vorliegenden Untersuchung praktisch nicht vor (wenige Detektionen in 3 EKGs).

Tabelle 5: Kreuztabelle aus ANSI/AAMI EC57:2012 (2013) angepasst an CARLA

|       |              | Referenz   |          |         |              |
|-------|--------------|------------|----------|---------|--------------|
|       |              | N (Normal) | S (SVES) | V (VES) | A (Artefakt) |
| MEANS | N (Normal)   | Nn         | Sn       | Vn      | An           |
|       | S (SVES)     | Ns         | Ss       | Vs      | As           |
|       | V (VES)      | Nv         | Sv       | Vv      | Av           |
|       | A (Artefakt) | Na         | Sa       | Va      | Aa           |

Unter Bezugnahme auf Tabelle 4 und Tabelle 5 ergeben sich:

|          |                                 |
|----------|---------------------------------|
| SVES     | RP = Ss                         |
|          | FP = Ns+Vs+As                   |
|          | FN = Sn+Sv+Sa                   |
|          | RN = Nn+Nv+Na+Vn+Vv+Va+An+Av+Aa |
| VES      | RP = Vv                         |
|          | FP = Nv+Sv+Av                   |
|          | FN = Vn+Vs+Va                   |
|          | RN = Nn+Ns+Na+Sn+Ss+Sa+An+As+Aa |
| Artefakt | RP = Aa                         |
|          | FP = Na+Sa+Va                   |
|          | FN = An+As+Av                   |
|          | RN = Nn+Nv+Ns+Sn+Ss+Sv+Vn+Vs+Vv |

Im diagnostischen Sinne sind die Normalschläge die „Negativen“, so dass gilt:

$$\begin{aligned}\text{Sinusschlag} \quad RN &= Nn \\ FN &= S_n + V_n + A_n \\ FP &= N_s + N_v + N_a \\ RP &= S_s + S_v + S_a + V_s + V_v + V_a + A_s + A_v + A_a\end{aligned}$$

Im Gegensatz zur Vorgabe der AAMI wird hier bei der Ermittlung der FP der VES  $A_v$  berücksichtigt.

Den Goldstandard für die Bewertung der EKGs im Kontext des AAMI Standards stellen die durch Kardiologen ausführlich annotierten Begleitmaterialien der einzelnen EKG-Datenbanken dar (hier: AHA, MIT-BIH, ESC, NST und CU, siehe 1.1.3). In der vorliegenden Arbeit sind es die Ergebnisse der visuellen Editiermethode.

Analog zur AAMI werden zwei unterschiedliche Sichtweisen eingeführt.

- **Die globale oder Brutto- („gross“) Statistik**  
Jeder QRS-Komplex wird gleich gewichtet
- **Die gemittelte („average“) Statistik**  
Jedes einzelne EKG wird für sich betrachtet und gleich gewichtet, der arithmetische Mittelwert wird betrachtet.

Mit Hilfe eines SAS Makros wird für jedes EKG einzeln Sensitivität, Spezifität und PPV berechnet, und aus diesen ergeben sich die Mittelwerte (verwendete SAS-Prozeduren: FREQ, MEANS).

### 3.5.3 Regressionsanalyse mit GEE-Modell für Sensitivität und Spezifität

Im vorhergehenden Kapitel wurde deutlich, dass die Anwendung der globalen Statistik naturgemäß nicht die Korrelation der Herzschläge innerhalb eines EKGs berücksichtigt. Andererseits kann die gemittelte Statistik durch Ausreißer stark verfälscht werden.

Mit einem Modell, welches der zeitlichen Korrelation der Schläge innerhalb eines EKGs Rechnung trägt, sollen die Nachteile der bisher üblichen Verfahren vermieden werden. Hier bietet sich das verallgemeinerte Schätzgleichungsmodell („Generalized Estimating Equation“, GEE) an. GEE wurde 1986 von Liang und Zeger eingeführt. Sie erweiterten den Ansatz der generalisierten linearen Modelle (GLM) auf korrelierte Daten, insbesondere auch dichotome Outcomes (Liang und Zeger, 1986; Zeger und Liang, 1986). Dabei wird die Art der Korrelation nicht in den Vordergrund gestellt, sondern sie geht als Störfaktor („nuisance“) in das Modell ein. Daher gehört GEE zur Gruppe der „population-average“-Verfahren, im Gegensatz zu den subjekt-spezifischen Methoden, wie es z. B. gemischte Modelle darstellen. Folgende Modell-Annahmen werden getroffen:

- Herzschläge innerhalb eines EKG sind korreliert
- EKGs sind unabhängig.

Das Modell zur Beschreibung sieht dann so aus (Pepe, 2003, S. 51):

$$\begin{array}{lll} g(Se) = \beta_0^{Se} & \text{für } D=1 & \text{für die Sensitivität} \\ g(1 - Sp) = \beta_0^{Sp} & \text{für } D=0 & \text{für die Spezifität} \end{array}$$

oder als kombinierte Gleichung:

$$g(P[Y = 1|D]) = \beta_0^{Sp} + (\beta_0^{Se} - \beta_0^{Sp})D \quad \text{mit } D=0 \text{ bzw. } D=1$$

Dabei sind  $g(\cdot)$  die Link-Funktion,  $\beta_0$  der Ordinatenabschnitt für Sensitivität  $Se$  bzw. Spezifität  $Sp$ ,  $Y$  der von MEANS ermittelte Schlagtyp und  $D$  die Schlagtyppräferenz, für jeden Schlagtyp separat betrachtet.

Statt mit der naheliegenden Logit-Linkfunktion zu arbeiten, wurde hier die log-lineare gewählt. Sie bietet den Vorteil einer intuitiven Interpretation des Regressionsergebnisses als Sensitivität respektive Spezifität:

$$\log(P[Y = 1|D]) = \beta_0^{Sp} + (\beta_0^{Se} - \beta_0^{Sp})D$$

Damit wird der Response-Variablen  $Y$  eine Poisson-Verteilung unterlegt (Pepe, 2003, S. 51f). Somit sind:

$$\begin{array}{ll} \text{Sensitivität:} & Se = \exp(\beta_0^{Se}) \\ \text{Spezifität:} & Sp = 1 - \exp(\beta_0^{Sp}) \end{array}$$

Letztlich muss die Struktur der „working“ Kovarianzmatrix festgelegt werden. Da es sich wie eingangs angeführt um Zeitreihen handelt, kommt als einfachste Modellannahme die autoregressive Struktur AR(1) in Frage. Die Kovarianzmatrix hat dann die Form:

$$\begin{bmatrix} 1 & \alpha^1 & \alpha^2 & \alpha^3 \\ \alpha^1 & 1 & \alpha^1 & \alpha^2 \\ \alpha^2 & \alpha^1 & 1 & \alpha^1 \\ \alpha^3 & \alpha^2 & \alpha^1 & 1 \end{bmatrix}$$

mit  $\alpha$  als unbekanntem Kovarianz-Parameter. Mit steigendem Abstand zur Diagonale sinkt die Korrelation mit der Potenz von  $\alpha$ . Zur Plausibilität werden allerdings auch andere Strukturen wie „independent“ ( $\alpha=0$ ) oder „exchangeable“ (Compound-Symmetrie,  $\alpha$  ist nicht potenziert, gleichgroße Korrelation zwischen verschiedenen Herzschlägen innerhalb eines EKGs) betrachtet. Gleiches gilt für die Link-Funktion mit der ihr verbundenen Verteilung. Hier werden insbesondere der identische und der binomiale Link betrachtet, obwohl bei diesem reinen Interzept-Modell kein Einfluss zu erwarten ist. Eine Möglichkeit, die Güte des Modells einschließlich der Kovarianzstruktur zu beurteilen, bietet der QIC-Wert (in Analogie zum AIC bei den GLMs, quasi-likelihood oder Quasi-aIC): je kleiner die QIC-Werte, desto besser die Modellanpassung (Pan, 2001). Pan definiert eine weitere Größe  $QIC_u$ , welche ausschließlich die Wahl des Regressionsmodells bewertet (verwendete SAS-Prozedur: GENMOD).

#### 3.5.4 Regression und Bland-Altman-Verfahren

Üblicherweise wird der statistische Zusammenhang zwischen einer Zielgröße (z. B. der SDNN) und einer erklärenden Eigenschaft (z. B. das Alter) durch eine Regressionsfunktion beschrieben. Folgendes Modell wurde angewendet:

$$E(Y|X) = \beta_0 + \beta_1 X$$

Dabei ist Y die abhängige Variable SDNN bzw.  $\ln(\text{SDNN})$  der Editiermethode bzw. die relative Änderung der SDNN (siehe unten) und X die unabhängige Variable aus den RF Alter, Geschlecht, MI sowie Diabetes bzw. Anteil der Sinus-FN. Die gesuchten Beta-Schätzer beschreiben den Anstieg der Regressionsgeraden und den Schnittpunkt mit der Ordinate (Absolutglied oder Interzept). Die hier nicht dargestellten Fehlerterme werden als normal verteilt angenommen mit unbekannter Varianz und Erwartungswert Null. Der quantitative Einfluss der Editiermethode auf die HRV-Berechnung wird mit dem Anteil falsch erkannter Sinusschläge in einem 5min-Segment in Beziehung zur relativen Veränderung des HRV-Parameters beschrieben. Dazu wird definiert:

$$\begin{aligned} \text{Anteil falsch erkannter Sinusschläge} &= \text{Anzahl Sinus-FN} / \text{Anzahl aller Schläge} \\ \text{Änderung des HRV-Parameters} &= (\text{HRV}_{\text{MEANS}} - \text{HRV}_{\text{REF}}) / \text{HRV}_{\text{REF}} \end{aligned}$$

Als Beispiel für die SDNN:  $\Delta r\text{SDNN} = (\text{SDNN}_{\text{MEANS}} - \text{SDNN}_{\text{REF}}) / \text{SDNN}_{\text{REF}}$

Für alle hier betrachteten Determinanten der HRV wurde ein lineares Regressionsmodell zur Beschreibung des Zusammenhangs angenommen, es wurden keine Wechselwirkungen zwischen den Kovariablen untersucht. Für den Einfluss des Alters kam ein zusätzlicher quadratischer Term zum Einsatz.

Mit Anwendung des im folgenden Kapitel beschriebenen Bootstrapping ergibt sich für jede Bootstrapsstichprobe:

$$E(Y_j^*|X) = \beta_{0j}^* + \beta_{1j}^* X$$

mit  $j$  als Index für die Methode MEANS bzw. REF.

Jede Stichprobe liefert ebenso

$$\begin{aligned}\delta_0^* &= \beta_{0(MEANS)}^* - \beta_{0(REF)}^* \\ \delta_1^* &= \beta_{1(MEANS)}^* - \beta_{1(REF)}^*\end{aligned}$$

Aus den Verteilungen der  $\delta^*$  werden die Perzentile respektive KI ermittelt (verwendete SAS-Prozeduren: REG, UNIVARIATE).

Der Vergleich des Einflusses der beiden Editiermethoden auf die HRV wurde mit der durch Bland und Altman vorgeschlagenen grafischen Methode (Bland und Altman, 1986) durchgeführt. Dabei werden die Differenzen der Wertepaare des zu untersuchenden Parameters gegen deren Mittelwert als Diagramm dargestellt. Der Mittelwert aller Differenzen ist als horizontale Linie eingezeichnet, die Übereinstimmungsgrenzen („Limits of Agreement“, LoA) finden sich im Abstand  $\pm 1,96 \times$  Standardabweichung der Differenzen und schließen den Übereinstimmungsbereich ein. Alternativ lassen sich die Differenzen gegen die Referenzwerte auftragen. Die Ermittlung der KI für die LoA und den Bias erfolgte nach Bland und Altman (1999). Das Verfahren unterstellt annähernd normalverteilte Parameter. Diese Voraussetzung wird hier mit einer logarithmischen Transformation erfüllt.

### 3.5.5 Bootstrapping

Der Hintergrund für das Bootstrap-Verfahren ist die Annahme, dass die vorliegende Stichprobe  $\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  die bestmögliche Abbildung der betrachteten Grundgesamtheit darstellt. Das gilt nach dem Satz von Glivenko und Cantelli (Sharipov, 2011, S. 612ff) mindestens für großen Umfang  $n$  der unabhängigen und identisch verteilten Stichprobe. Damit approximiert die empirische Verteilungsfunktion der Stichprobe die tatsächliche der Grundgesamtheit. Interessiert nun ein unbekannter statistischer Kennwert  $\theta$  der Grundgesamtheit, so lässt sich für diesen nach den üblichen Verfahren eine Schätzung

$\hat{\theta} = s(\mathbf{X})$  ermitteln. Für eine Inferenzbetrachtung fehlen die Kenntnisse über die Verteilungsfunktion dieses Kennwertes.

Hier setzt das von Bradley Efron ab 1977 eingeführte Bootstrap-Verfahren als eine Weiterentwicklung des Jackknife-Prinzips an (Efron, 1979; Efron und Tibshirani, 1993). Mit Hilfe von Zufallsalgorithmen wird aus der vorliegenden Stichprobe durch Resampling mit Zurücklegen die wahre Verteilungsfunktion des Kennwertes angenähert. Beispielsweise lässt sich so ein Konfidenzintervall (KI) für den Erwartungswert einer Messgröße bestimmen. Nach dem Ziehen von  $B$  Samples der Größe  $n$  aus der Originalstichprobe erhält man für jede Bootstrapstichprobe einen Schätzer  $\hat{\theta}_b^*$ . Die Menge dieser Schätzer ergibt wiederum eine eigene empirische Verteilung.

Gerade die Konstruktion eines KI gehört zu den Hauptanwendungen des Bootstrap-Verfahrens. Es gibt eine Reihe verschiedener Ansätze zur Ermittlung zuverlässiger KIs, darunter die Perzentil-, die „Bias-corrected“ (BC) und die „Bias-corrected and accelerated“ (BCa) Methoden. Eine gute Übersicht findet sich in Carpenter und Bithell (2000). In der vorliegenden Arbeit wird die Perzentil-Methode zur Anwendung kommen. Dazu sind verschiedene Voraussetzungen zu erfüllen, welche im Folgenden aufgeführt werden.

Der Bootstrap zieht seine gesamten Informationen aus der untersuchten Stichprobe und ist damit in seinen Ergebnissen von der Qualität ebendieser komplett abhängig. Insbesondere drei Punkte spielen eine entscheidende Rolle:

- (1) die Stichprobe muss die Grundgesamtheit optimal abbilden und hinreichend viele Beobachtungen enthalten
- (2) die Daten müssen über ausreichend Variation in jeder untersuchten Variablen verfügen
- (3) die Anzahl der Bootstrap-Samples muss hinlänglich groß sein und die Verteilungsformen der Grundgesamtheit sowie des gesuchten statistischen Parameters und das Bootstrap-Ziel reflektieren.

In der Regel sollte man mit einer Probengröße  $> 30$  und einer Samplezahl  $> 1.000$  auf der sicheren Seite sein (Mooney und Duval, 1993, S. 21). Die Perzentil-Methode zur Bildung eines KI stellt gewisse Anforderungen an die Symmetrie der Stichprobenverteilung des Schätzers und an die Verzerrungsfreiheit der Schätzer des KI. Ordnet man nun die oben erhaltenen  $\hat{\theta}_b^*$  der Größe nach an und schneidet den Teil  $\frac{\alpha}{2}$  des gewünschten Vertrauensintervalls  $(1 - \alpha)$  vom unteren und oberen Ende der Verteilung ab, so hat man eine Näherung für das gesuchte KI ( $\hat{\theta}_b^*$  ist der Bootstrap-Schätzer):

$$[\hat{\theta}_{unten}, \hat{\theta}_{oben}] = [\hat{\theta}_B^{*(\alpha/2)}, \hat{\theta}_B^{*(1-\alpha/2)}]$$

Sollten die Anforderungen insbesondere der Symmetrie verletzt sein, wird eine Korrektur der Intervallgrenzen erforderlich, die man durch die BC- oder BCa-Methode erreicht (Efron, 1982, S. 75ff; Carpenter und Bithell, 2000). Letztere korrigiert das gewonnene Perzentil-Intervall um möglichen Bias und Schiefe in der Ausgangsstichprobe (verwendete SAS-Prozedur: SURVEYSELECT).

### 3.5.6 Betrachtung von Ausreißern und Residuen

Für die Analyse der Residuen wurde das Cook'sche Abstandsmaß verwendet (Cook, 1977). Es veranschaulicht den Einfluss einer einzelnen Beobachtung auf die Schätzergebnisse der Regressionsgleichung. Es zeigt die Differenz zwischen dem berechneten Wert des Schätzers und dem, der bei Ausschluss dieser Beobachtung ermittelt worden wäre. Die Bestimmung sogenannter Leverage- oder Hebel-Punkte hilft beim Aufspüren von Beobachtungen, die insbesondere durch ihre Lage innerhalb der Matrix der Beobachtungen die Regressionsergebnisse „hebelartig“ beeinflussen (Belsley et al., 2005). Ganz analog dazu sind es im Falle der korrelierten Daten der Cluster-Cook'sche Abstand und das Cluster-Leverage-Maß (Preisser und Qaqish, 1996; Preisser und Perin, 2007) (verwendete SAS-Prozedur: REG).

Das globale Signifikanzniveau wurde auf den Wert 0,05 festgelegt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der Studienpopulation

Einige ausgewählte Eigenschaften der Stichproben sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 zusammengestellt. Die Anwendung der in Abbildung 6 aufgeführten Ausschlusskriterien führt zu Stichprobe A, anhand welcher die beiden Editiermethoden mit Blick auf die Schlagtyperkennung verglichen werden. Träger eines Herzschrittmachers oder Defibrillators (Quelle: Interview), Probanden mit Vorhofflimmern oder -flattern (Quelle: Minnesota Codes oder Echokardiografie), absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern (Quelle: REF-Kontrolle) werden ausgeschlossen. Stichprobe B entsteht nach Bestimmung der HRV-Parameter und der dadurch bedingten Teilung des EKGs in 5min-Segmente. Sind alle Segmente eines EKGs nicht-stationär oder enthalten sie mehr als 10% nicht-normale Schläge, so wird der Proband ausgeschlossen. Das gilt für beide Editiermethoden. Andere Gründe für den Ausschluss sind z. B. Tachykardie und Sick-Sinus-Syndrom. Das 5min-Segment innerhalb eines EKGs bei MEANS mit dem geringsten Anteil nicht-normaler QRS-Komplexe (bei mehreren Segmenten mit gleichem Anteil das zeitlich erste) wird für Stichprobe B ausgewählt. In den Stichproben zeigen sich Geschlechtsunterschiede in der Häufigkeit von MI und kardiovaskulären Erkrankungen. Männer erleiden häufiger einen MI als Frauen. Allerdings sind die Fallzahlen bei MI relativ gering: 89 Probanden in Stichprobe A erlitten sicher einen MI, 26 möglicherweise. Letztere werden im Weiteren als nicht betroffen behandelt, so dass Stichprobe A letztlich 89 und Stichprobe B 87 MI-Probanden einschließt.

Tabelle 6: Einige Charakteristika der Stichprobe A

| Stichprobe A                    | Frauen |           |             | Männer |           |             |
|---------------------------------|--------|-----------|-------------|--------|-----------|-------------|
|                                 | N      | $\bar{x}$ | 95% KI      | N      | $\bar{x}$ | 95% KI      |
| Alter (Jahre)                   | 782    | 63,4      | [62,8;64,1] | 892    | 64,2      | [63,5;64,9] |
| Gewicht (kg)                    | 782    | 73,6      | [72,6;74,7] | 892    | 84,2      | [83,3;85,1] |
| <i>Medikamenteneinnahme:</i>    | N      | %         | 95% KI      | N      | %         | 95% KI      |
| Betablocker                     | 265    | 33,9      | [30,6;37,2] | 270    | 30,3      | [27,2;33,3] |
| Antiarrhythmika                 | 5      | 0,6       | [0,1;1,2]   | 4      | 0,4       | [0,0;0,9]   |
| ACE-Hemmer                      | 238    | 30,4      | [27,2;33,7] | 299    | 33,5      | [30,4;36,6] |
| Diuretika                       | 71     | 9,1       | [7,1;11,1]  | 81     | 9,1       | [7,2;11,0]  |
| Kalziumkanalblocker             | 116    | 14,8      | [12,3;17,3] | 129    | 14,5      | [12,2;16,8] |
| <i>Krankheitsprävalenz:</i>     |        |           |             |        |           |             |
| Myokardinfarkt                  | 16     | 2,0       | [1,0;3,0]   | 73     | 8,2       | [6,4;10,0]  |
| Schlaganfall                    | 23     | 2,9       | [1,8;4,1]   | 36     | 4,0       | [2,7;5,3]   |
| Kardiovaskuläre<br>Erkrankungen | 43     | 5,5       | [3,9;7,1]   | 130    | 14,6      | [12,3;16,9] |
| Bluthochdruck                   | 560    | 71,6      | [68,4;74,8] | 679    | 76,1      | [73,3;78,9] |
| Diabetes mellitus               | 112    | 14,3      | [11,9;16,8] | 133    | 14,9      | [12,6;17,3] |

Tabelle 7: Einige Charakteristika der Stichprobe B

| Stichprobe B                 | Frauen |           |             | Männer |           |             |
|------------------------------|--------|-----------|-------------|--------|-----------|-------------|
|                              | N      | $\bar{x}$ | 95% KI      | N      | $\bar{x}$ | 95% KI      |
| Alter (Jahre)                | 768    | 63,3      | [62,6;64,0] | 873    | 64,1      | [63,4;64,7] |
| Gewicht (kg)                 | 768    | 73,5      | [72,5;74,6] | 873    | 84,2      | [83,3;85,1] |
| <i>Medikamenteneinnahme:</i> | N      | %         | 95% KI      | N      | %         | 95% KI      |
| Betablocker                  | 261    | 34,0      | [30,6;37,3] | 264    | 30,2      | [27,2;33,3] |
| Antiarrhythmika              | 5      | 0,6       | [0,1;1,2]   | 4      | 0,5       | [0,0;0,9]   |
| ACE-Hemmer                   | 235    | 30,6      | [27,3;33,9] | 291    | 33,3      | [30,2;36,5] |
| Diuretika                    | 69     | 9,0       | [7,0;11,0]  | 76     | 8,7       | [6,8;10,6]  |
| Kalziumkanalblocker          | 113    | 14,7      | [12,2;17,2] | 124    | 14,2      | [11,9;16,5] |
| <i>Krankheitsprävalenz:</i>  |        |           |             |        |           |             |
| Myokardinfarkt               | 15     | 2,0       | [1,0;2,9]   | 72     | 8,2       | [6,4;10,1]  |
| Schlaganfall                 | 21     | 2,7       | [1,6;3,9]   | 34     | 3,9       | [2,6;5,2]   |
| Kardiovaskuläre Erkrankungen | 40     | 5,2       | [3,6;6,8]   | 126    | 14,4      | [12,1;16,8] |
| Bluthochdruck                | 548    | 71,4      | [68,2;74,6] | 663    | 76,0      | [73,1;78,8] |
| Diabetes mellitus            | 109    | 14,2      | [11,7;16,7] | 128    | 14,7      | [12,3;17,0] |

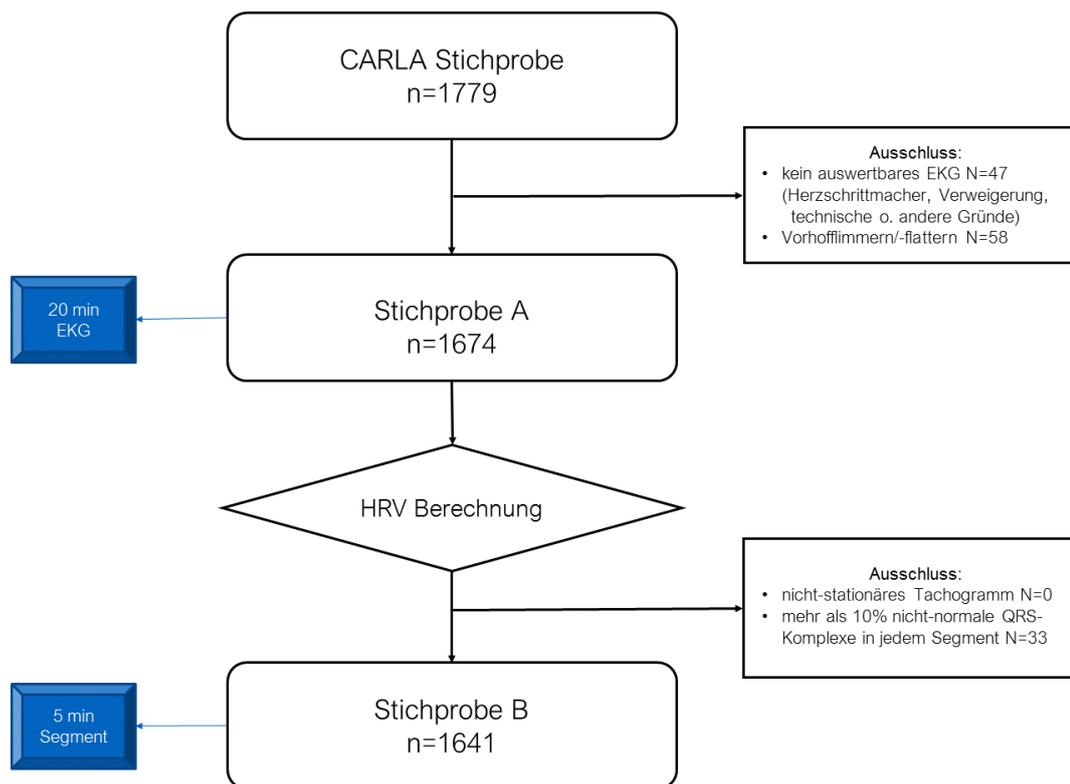


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Entstehung der Stichproben (Erläuterung der Ausschlusskriterien im Text)

## 4.2 Einfluss der Fehltypisierung auf die HRV-Berechnung

EKGs sind oftmals durch Artefakte oder Extrasystolen „verunreinigt“. Für die HRV-Analyse ist die möglichst ungestörte Abfolge von Sinusschlägen Voraussetzung.

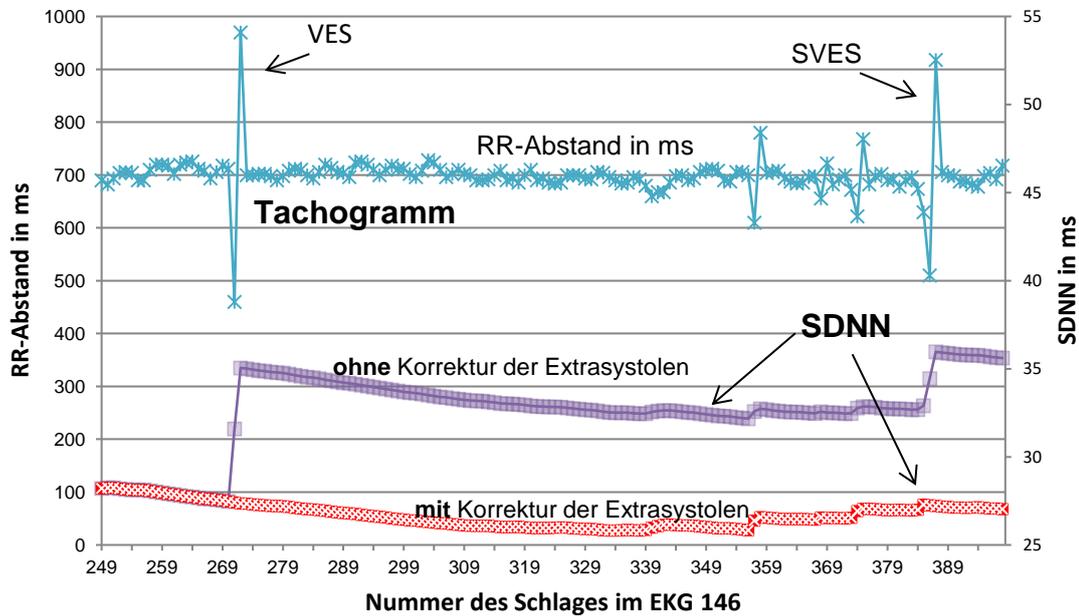


Abbildung 7: Der Einfluss von Extrasystolen auf die SDNN am Beispiel von EKG 146

Anhand eines Ausschnittes des EKGs mit der Seriennummer 146 soll der Einfluss von Korrekturfehlern auf die HRV veranschaulicht werden. Das ausgewählte EKG weist neben einer sehr niedrigen HRV zwei Extrasystolen auf (siehe Abbildung 7). Die Kurven zeigen zum einen das Tachogramm des unkorrigierten Segmentes mit den Spikes (blau) sowie den beiden SDNN-Kurven zur Demonstration des Einflusses unentdeckter Nicht-Sinusschläge. Die SDNN wurde hier entsprechend der Formel in Kapitel 1.1.2 immer bis zum Punkt  $n = k$  ( $k$  ist die auf der Abszisse angezeigte Schlagnummer) ermittelt. Während die lila Kurve zeigt, wie die SDNN mit dem ersten ektopen Schlag sprunghaft steigt und auf hohem Niveau verharrt (35 statt 27ms), verläuft die rote Kurve ohne bemerkenswerte Ausschläge bei einem niedrigen Wert von etwa 27ms. Die auffallenden drei kleinen Spikes vor der SVES gehören nach REF zu normalen Sinusschlägen.

## 4.3 Klassifizierung der QRS-Komplexe

Für den Vergleich der beiden Editiermethoden MEANS und REF, wobei REF als Referenz angesehen wird, dient Stichprobe A.

Die Identifikation von QRS-Komplexen wird von MEANS sicher durchgeführt. Nach den Bemerkungen der REF werden in zwei EKGs jeweils ein Komplex nicht erkannt, in einem weiteren EKG mehrere. Diese drei EKGs sind Teil der Stichproben A und B. Insgesamt enthält Stichprobe A 2.256.374 Herzschläge.

Eine erste Übersicht über die Übereinstimmung bei der Schlagtypisierung von MEANS und REF zeigt Tabelle 8. In den farbig unterlegten Zellen finden sich die Werte für die globale Sensitivität von MEANS für die einzelnen Schlagtypen (Spezifität bei Sinus).

Tabelle 8: Schlagtyp-Erkennung MEANS gegen Referenz für Stichprobe A (absolute und relative Häufigkeiten jeweils auf Zeile und Spalte bezogen, farbig unterlegt Sensitivität (bei Sinus Spezifität))

| Schlagtyp-Erkennung („globale Statistik“) |                         |                          |                              |                          |                               |
|---|-------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| MEANS                                     | Referenz                |                          |                              |                          |                               |
| Häufigkeit<br>Reihen %<br>Spalten %       | Artefakt                | SVES                     | Sinus                        | VES                      | Summe                         |
| <b>Artefakt</b>                           | 586<br>4,56<br>40,61    | 68<br>0,53<br>0,56       | 12.135<br>94,41<br>0,54      | 64<br>0,50<br>0,62       | 12.853<br>100,00<br>0,57      |
| <b>SVES</b>                               | 0<br>0,00<br>0,00       | 4.591<br>93,16<br>37,61  | 10<br>0,20<br>0,00           | 327<br>6,64<br>3,18      | 4.928<br>100,00<br>0,22       |
| <b>Sinus</b>                              | 668<br>0,03<br>46,29    | 7.284<br>0,33<br>59,67   | 2.220.020<br>99,63<br>99,44  | 307<br>0,01<br>2,98      | 2.228.279<br>100,00<br>98,75  |
| <b>VES</b>                                | 189<br>1,83<br>13,10    | 265<br>2,57<br>2,17      | 263<br>2,55<br>0,01          | 9.597<br>93,05<br>93,22  | 10.314<br>100,00<br>0,46      |
| <b>Summe</b>                              | 1.443<br>0,06<br>100,00 | 12.208<br>0,54<br>100,00 | 2.232.428<br>98,94<br>100,00 | 10.295<br>0,46<br>100,00 | 2.256.374<br>100,00<br>100,00 |

Wegen der auffällig niedrigen Sensitivität von 37,6% bei den SVES wurden ausgewählte EKGs einer erneuten visuellen Kontrolle durch zwei Kardiologen unterzogen. Es war auffällig, dass MEANS deutliche Schwächen bei der Erkennung von solchen Normalschlägen und SVES erkennen lässt, die keine, sehr schwache oder sogar negative p-Wellen zeigen. Ebenso werden Artefakte in den meisten Fällen von den REF nach Sinus korrigiert. Ein Beispiel für falsch erkannte SVES findet sich in Abbildung 8.

Die Kreuztabelle für Stichprobe B zeigt Tabelle 9.

In knapp 50% aller EKGs der Stichprobe A wird kein Schlag durch REF korrigiert. Das heißt aber auch, dass in jedem zweiten EKG mindestens ein Schlag von MEANS falsch klassifiziert wird. Insgesamt wird von allen Schlägen fast 1% korrigiert. Es dominieren die Änderungen von Sinusschlägen in SVES sowie Artefakten in Normalschlägen (34% bzw. 56% aller Korrekturen). Diese Zahlen sind in Tabelle 10 und Tabelle 11 zusammen-

gefasst. Von den für Stichprobe B ausgewählten Segmenten enthalten noch 11% Korrekturen (statt 50% wie bei Stichprobe A). Knapp 0,2% aller Schläge erfahren eine Modifikation.

Tabelle 9: Schlagtyp-Erkennung MEANS gegen Referenz für Stichprobe B (absolute und relative Häufigkeiten jeweils auf Zeile und Spalte bezogen, farbig unterlegt Sensitivität (bei Sinus Spezifität))

| Schlagtyp-Erkennung („globale Statistik“) |                      |                        |                            |                       |                             |
|---|----------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| MEANS                                     | Referenz             |                        |                            |                       |                             |
| Häufigkeit<br>Reihen %<br>Spalten %       | Artefakt             | SVES                   | Sinus                      | VES                   | Summe                       |
| <b>Artefakt</b>                           | 3<br>5,45<br>4,17    | 0<br>0,00<br>0,00      | 52<br>94,55<br>0,01        | 0<br>0,00<br>0,00     | 55<br>100,00<br>0,01        |
| <b>SVES</b>                               | 0<br>0,00<br>0,00    | 323<br>99,38<br>27,47  | 0<br>0,00<br>0,00          | 2<br>0,62<br>0,31     | 325<br>100,00<br>0,06       |
| <b>Sinus</b>                              | 63<br>0,01<br>87,50  | 838<br>0,15<br>71,26   | 552.760<br>99,84<br>99,98  | 5<br>0,00<br>0,78     | 553.666<br>100,00<br>99,81  |
| <b>VES</b>                                | 6<br>0,87<br>8,33    | 15<br>2,18<br>1,28     | 31<br>4,50<br>0,01         | 637<br>92,45<br>98,91 | 689<br>100,00<br>0,12       |
| <b>Summe</b>                              | 72<br>0,01<br>100,00 | 1176<br>0,21<br>100,00 | 552.843<br>99,66<br>100,00 | 644<br>0,12<br>100,00 | 554.735<br>100,00<br>100,00 |

Tabelle 10: Zusammenfassung der Korrekturen für die Stichproben, global und auf die Segmente bezogen

| Globale Betrachtung:<br>alle Schläge |           |       | Mittelwertbetrachtung:<br>alle Segmente      |       |       |
|--------------------------------------|-----------|-------|--|-------|-------|
| <b>Stichprobe A</b>                  |           |       |  |       |       |
| Zahl aller Schläge                   | 2.256.374 | 100%  | Anzahl der EKGs                              | 1.674 | 100%  |
| Alle Sinusschläge                    | 2.232.428 | 98,9% | Anzahl der EKGs mit reinem Sinusrhythmus     | 707   | 42,2% |
| Alle Korrekturen (FN+FP)             | 21.580    | 0,96% | Anzahl der EKGs ohne Korrekturen             | 829   | 49,5% |
| Falsch erkannte Sinusschläge (FN)    | 8.259     | 0,37% | ...davon mit reinem Sinusrhythmus            | 481   | 28,7% |
| <b>Stichprobe B</b>                  |           |       |  |       |       |
| Zahl aller Schläge                   | 554.735   | 100%  | Anzahl der Segmente                          | 1.641 | 100%  |
| Alle Sinusschläge                    | 552.843   | 99,7% | Anzahl der Segmente mit reinem Sinusrhythmus | 1.349 | 82,2% |
| Alle Korrekturen (FN+FP)             | 1.012     | 0,18% | Anzahl der Segmente ohne Korrekturen         | 1.462 | 89,1% |
| Falsch erkannte Sinusschläge (FN)    | 906       | 0,16% | ...davon mit reinem Sinusrhythmus            | 1.339 | 91,6% |

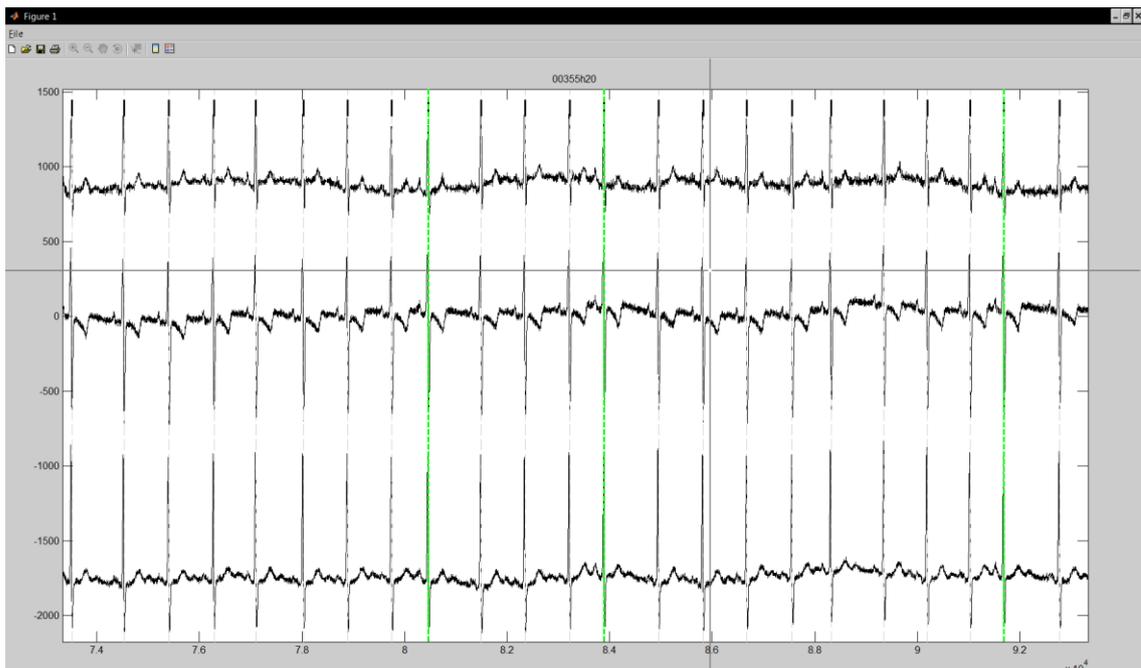


Abbildung 8: Beispiel für die Falscherkennung von drei SVES durch MEANS. Die SVES wurden als Sinusschläge markiert und von REF nach SVES (= grün) korrigiert.

Tabelle 11: Übersicht der Schlagtyp-Korrekturen durch REF in Stichprobe A

| Korrekturen durch REF |               |               | bezogen auf:               |                        |
|-----------------------|---------------|---------------|----------------------------|------------------------|
| <i>von</i>            | <i>nach</i>   | <i>Anzahl</i> | Gesamtschläge<br>N=2256374 | Korrekturen<br>N=21580 |
| Sinus                 | SVES          | 7.284         | 0,32%                      | <b>33,8%</b>           |
|                       | VES           | 307           | 0,01%                      | 1,4%                   |
|                       | Artefakt      | 668           | 0,03%                      | 3,1%                   |
| SVES                  | Sinus         | 10            | 0,00%                      | 0,0%                   |
|                       | VES           | 327           | 0,01%                      | 1,5%                   |
|                       | Artefakt      | 0             | 0,00%                      | 0,0%                   |
| VES                   | Sinus         | 263           | 0,01%                      | 1,2%                   |
|                       | SVES          | 265           | 0,01%                      | 1,2%                   |
|                       | Artefakt      | 189           | 0,01%                      | 0,9%                   |
| Artefakt              | Sinus         | 12.135        | 0,54%                      | <b>56,2%</b>           |
|                       | SVES          | 68            | 0,00%                      | 0,3%                   |
|                       | VES           | 64            | 0,00%                      | 0,3%                   |
|                       | <b>gesamt</b> | 21.580        | 0,96%                      | 100,0%                 |

Kardiovaskuläre Risikofaktoren beeinflussen das Auftreten von Korrekturen nicht wesentlich (siehe Tabelle 12). Beispielsweise weisen MI-Probanden erwartungsgemäß einen erhöhten Anteil anormaler Schläge auf, das geht aber nicht mit einem vergrößerten

Anteil von Korrekturen einher. Mit zunehmendem Alter steigen sowohl nicht-normale Schläge als auch Korrekturen anteilmäßig an. Das soll Abbildung 9 veranschaulichen. Die Änderungen von REF sind sehr ungleichmäßig über die EKGs verteilt. 90% aller Korrekturen finden in etwa 10% aller EKGs statt. Die für die HRV-Berechnung so wichtigen REF-Modifikationen von Sinus nach Nicht-Sinus erfolgen in 90% aller Fälle in nur 6% der EKGs, 50% in 0,7% aller EKGs.

Tabelle 12: Verteilung aller Korrekturen und Nicht-Normal-Schläge auf die Risikogruppen

| Stichprobe A                          | MI |      | Diabetes |      | Geschlecht |        |
|---------------------------------------|----|------|----------|------|------------|--------|
|                                       | Ja | Nein | Ja       | Nein | Männl.     | Weibl. |
| Anteil Probanden in %                 | 5  | 95   | 15       | 85   | 53         | 47     |
| Anteil aller Korrekturen in %         | 5  | 95   | 26       | 74   | 65         | 35     |
| Anteil aller Nicht-Sinus-Schläge in % | 11 | 89   | 20       | 80   | 63         | 37     |
| Anteil aller Sinus-FN in %            | 5  | 95   | 15       | 85   | 64         | 36     |

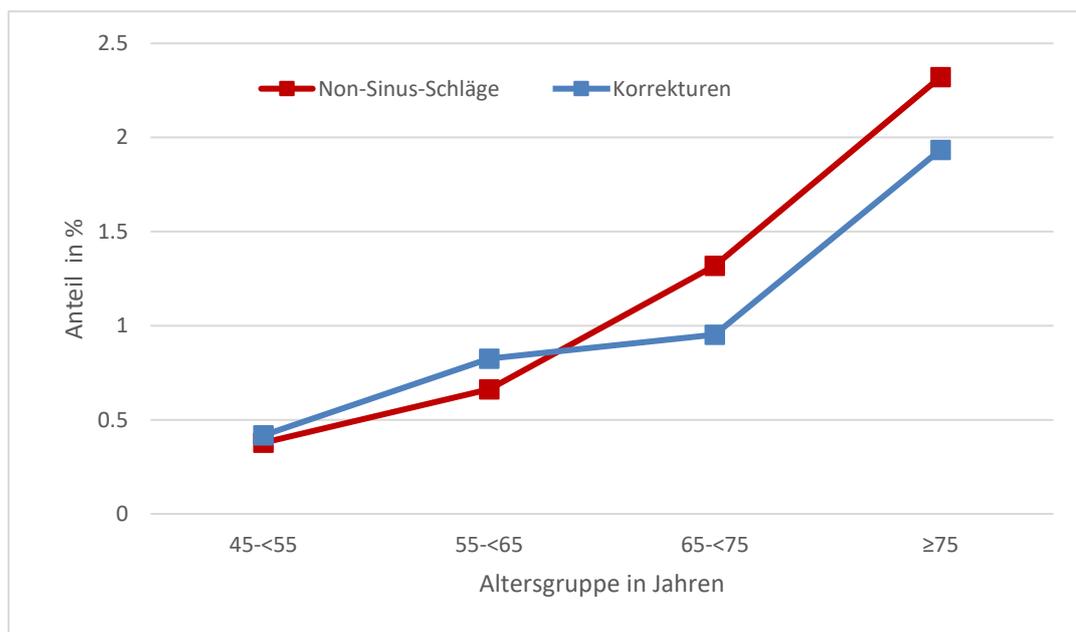


Abbildung 9: Verteilung aller Korrekturen (Typ MEANS  $\neq$  Typ REF) und Nicht-Normal-Schläge (Typ REF ist kein Sinusschlag) auf die Altersgruppen in Stichprobe A

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der einzelnen Berechnungsmethoden gegenübergestellt. Für die globale Angabe wird jeder Schlag gleich gewichtet, der Proband selbst geht nicht in die Berechnung ein. Bei der Betrachtung der Mittelwerte werden Sensitivität, Spezifität und PPV für das EKG jedes einzelnen Probanden ermittelt und das aus diesen Werten resultierende arithmetische Mittel angegeben.

Die nächste Methode sieht die Herzschläge innerhalb eines EKGs als korreliert an und betrachtet den Probanden als Cluster. Modelliert wird eine GEE-Regression, deren Resultate im letzten Teil der Tabelle aufgelistet sind.

Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität und PPV in % für MEANS nach den 4 Schlagtypen und mit gleicher Wichtung für jeden Schlag bzw. jedes EKG sowie nach GEE-Schätzung

| Parameter                                     | Sinus | 95% KI        | SVES  | 95% KI        | VES   | 95% KI        | Artefakt | 95% KI        |
|---|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|----------|---------------|
| <b>Global (jeder Schlag gleich gewichtet)</b> |       |               |       |               |       |               |          |               |
| Sensitivität                                  | 65,51 | [64,90;66,11] | 37,61 | [36,75;38,47] | 93,22 | [92,72;93,70] | 40,61    | [38,06;43,20] |
| Spezifität                                    | 99,44 | [99,43;99,45] | 99,98 | [99,98;99,99] | 99,97 | [99,97;99,97] | 99,46    | [99,45;99,47] |
| PPV   | 55,84 | [55,25;56,42] | 93,16 | [92,42;93,85] | 93,05 | [92,54;93,53] | 4,56     | [4,20;4,93]   |
| <b>Gemittelt (jedes EKG gleich gewichtet)</b> |       |               |       |               |       |               |          |               |
| Sensitivität                                  | 76,29 | [74,06;78,51] | 61,48 | [58,37;64,58] | 97,50 | [96,34;98,66] | 56,24    | [49,33;63,14] |
| Spezifität                                    | 99,48 | [99,30;99,66] | 99,98 | [99,95;100]   | 99,97 | [99,94;99,99] | 99,50    | [99,32;99,67] |
| PPV   | 64,51 | [62,01;67,02] | 99,32 | [98,71;99,93] | 90,69 | [88,24;93,15] | 9,00     | [7,08;10,91]  |
| <b>Regressionsergebnis mit GEE</b>            |       |               |       |               |       |               |          |               |
| Sensitivität                                  | 67,30 | [59,31;73,73] | 41,62 | [33,95;51,02] | 94,42 | [89,05;100]   | 45,61    | [34,98;59,48] |
| Spezifität                                    | 99,43 | [99,25;99,62] | 99,98 | [99,92;100]   | 99,97 | [99,93;99,99] | 99,44    | [99,23;99,60] |
| PPV   | 40,10 | [34,99;45,95] | 99,18 | [98,54;99,82] | 91,82 | [88,42;95,35] | 5,21     | [3,07;8,87]   |

Tabelle 14: Güteeigenschaften der GEE-Regression am Beispiel der Sensitivität für SVES (Typ der Kovarianzmatrix: AR(1) = autoregressiv, IND = unabhängig, CS = compound symmetry/austauschbar)

| GEE-Modell-Vergleich für Sensitivität der SVES |           |       | Anzahl der Schläge=12.208<br>Anzahl der Cluster=693 |             | Dimension der Korrelationsmatrix=1.034 |        |
|--|-----------|-------|---|-------------|--|--------|
| Verteilung                                     | Link      | Typ   | Sensitivität  | 95% KI      | QIC                                    | QICu   |
| Normal   | Identität | AR(1) | 41,6  | [33,1;50,1] | 12.400                                 | 12.209 |
| Binomial                                       | LOGIT     | AR(1) | 41,6  | [33,5;50,2] | 16.435                                 | 16.249 |
| Poisson  | LOG       | AR(1) | 41,6  | [33,9;51,0] | 32.265                                 | 32.074 |
| Poisson  | LOG       | IND   | 37,6  | [29,3;48,2] | 29.342                                 | 29.108 |
| Poisson  | LOG       | CS    | 60,0  | [57,0;63,1] | 40.756                                 | 40.737 |
| Normal   | Identität | IND   | 37,6  | [28,3;46,9] | 12.208                                 | 12.208 |

Während in der Spalte der VES keine besonderen Abweichungen in den Ergebnissen der verschiedenen Modelle auffallen, sind diese bei den Normalschlägen sowie SVES

und Artefakten für die Sensitivitäten sehr deutlich. Die Methode des arithmetischen Mittelwertes aus der für jedes EKG einzeln berechneten Sensitivität respektive Spezifität liefert in jedem Falle die größten Beträge. Die mit GEE ermittelten Schätzer sind näher an den globalen Werten als an den Mittelwerten.

Für verschiedene Kombinationen von Verteilungsannahme, Link-Funktion und Struktur der Korrelationsmatrix sind in Tabelle 14 Ergebnisse des GEE-Modells zusammengestellt. Es zeigen sich deutliche Unterschiede in den Werten in Abhängigkeit von den Modellannahmen. Die beste Güte der Modellanpassung wird bei Beurteilung der QIC/QICu-Werte mit der Annahme einer Normalverteilung und ohne Link-Funktion erreicht.

#### *Betrachtung des Einflusses von Ausreißern auf die GEE-Ergebnisse*

Gerade die stark differierenden Ergebnisse für die Sensitivität und die großen Unterschiede in den Gütemaßen in Tabelle 14 werfen die Frage nach dem Einfluss von Ausreißern auf. Dazu hilft eine visuelle Darstellung der sogenannten „Deletion-Diagnostik“ wie sie Abbildung 10 zeigt. Die Punkte verdeutlichen für jedes EKG bzw. jeden Probanden dessen Einfluss auf den Sensitivitätsschätzer bei der Regression, wenn es nicht enthalten wäre. Je weiter rechts, umso größer die Hebelwirkung des Clusters (= Probanden) durch seine Lage in der Punktemenge, je weiter oben, umso größer sein Einfluss aufgrund seines absoluten Wertes. Es stechen 6 EKGs heraus, die augenscheinlich große Auswirkung auf die Ergebnisse haben. Die Ergebnisse ohne diese sind in Tabelle 15 den Ausgangswerten gegenübergestellt.

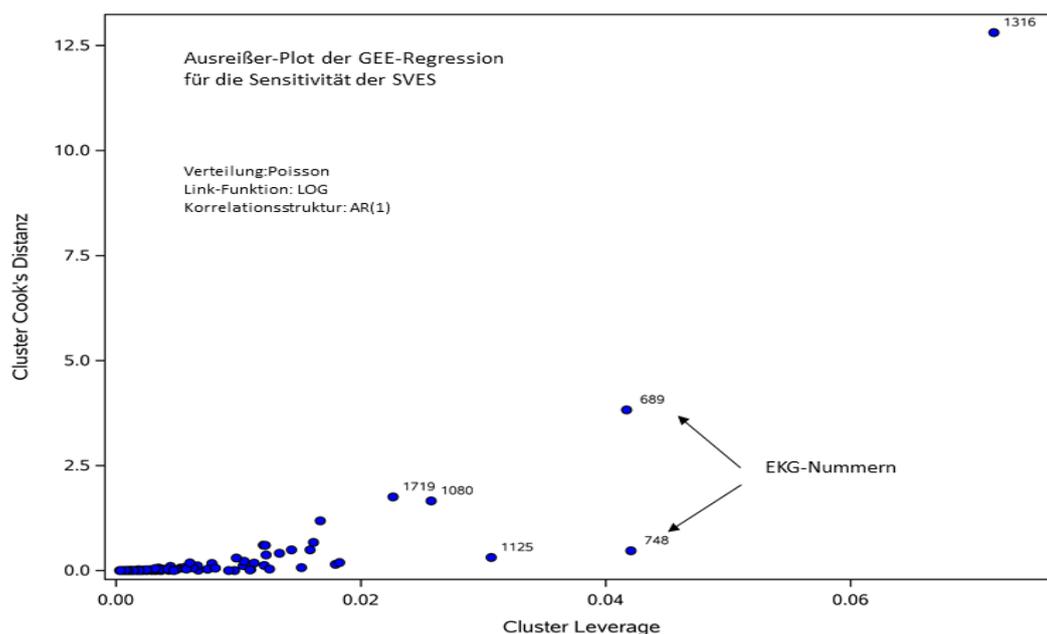


Abbildung 10: Visuelle Darstellung des Einflusses von Ausreißern anhand der auf das Cluster bezogenen Cook's-Abstände und Leverage-Werte der GEE-Regression für die Sensitivität der SVES-Erkennung. Die Punkte-Bezeichner sind die EKG-Nummern.

Tabelle 15: Die Ergebnisse der Tabelle 14 im Vergleich zu denen nach Ausschluss von 6 EKGs

|            |           |       | Ausschluss von 6 Probanden aus Tabelle 14 |                |               |                |
|------------|-----------|-------|---|----------------|---------------|----------------|
|            |           |       | <i>vorher</i>                             | <i>nachher</i> | <i>vorher</i> | <i>nachher</i> |
| Verteilung | Link      | Typ   | Sensitivität                              | Sensitivität   | QIC           | QIC            |
| Normal     | Identität | AR(1) | 41,6                                      | 46,8           | 12.400        | 8.911          |
| Binomial   | LOGIT     | AR(1) | 41,6                                      | 46,8           | 16.435        | 12.210         |
| Poisson    | LOG       | AR(1) | 41,6                                      | 46,8           | 32.265        | 26.800         |
| Poisson    | LOG       | IND   | 37,6                                      | 43,2           | 29.342        | 24.861         |
| Poisson    | LOG       | CS    | 60,0                                      | 58,5           | 40.756        | 31.432         |
| Normal     | Identität | IND   | 37,6                                      | 43,2           | 12.208        | 8.939          |

#### 4.4 Ergebnisse der HRV-Berechnungen

Die rohe Verteilung der SDNN zeigt Abbildung 11. Die Grafik lässt eine deutliche Asymmetrie mit einem sehr langen Schweif hin zu hohen SDNN-Werten erkennen. Für die logarithmierten Werte lassen die Histogramme für die beiden Editiermethoden in Abbildung 12 wie auch die Boxplots in Abbildung 13 (SDNN) und Abbildung 14 (Frequenzparameter) eine nur geringe Asymmetrie in der Verteilung deutlich werden. Median und Mittelwert liegen dicht beieinander. Gegenüber MEANS weist die Referenz eine geringere Anzahl von Ausreißern auf (diese werden sozusagen zu „normal“ editiert), allerdings bleibt die Streubreite annähernd erhalten. Der maximale SDNN-Wert von 274ms ( $\ln(274)=5,6$ ) entspricht sowohl bei MEANS als auch REF ein und demselben EKG. Ähnlich ist es auch bei den minimalen Werten. Die Dichteschätzkurve zeigt für MEANS eine leichte Verschiebung zu höheren SDNN-Werten und eine etwas größere Streuung (Abbildung 12).

Ein gepaarter T-Test lehnt z. B. für die SDNN erwartungsgemäß die statistische Gleichheit der Mittelwerte ab (siehe Tabelle 16).

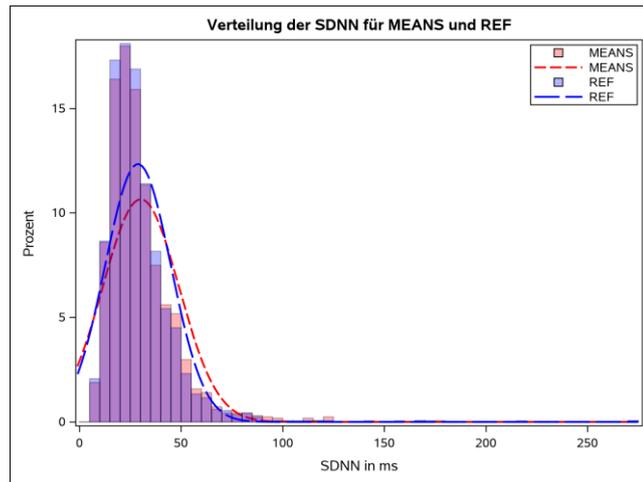


Abbildung 11: Die Verteilung der SDNN für REF und MEANS mit Dichteschätzungskurve (Normalverteilung) bei Stichprobe B.

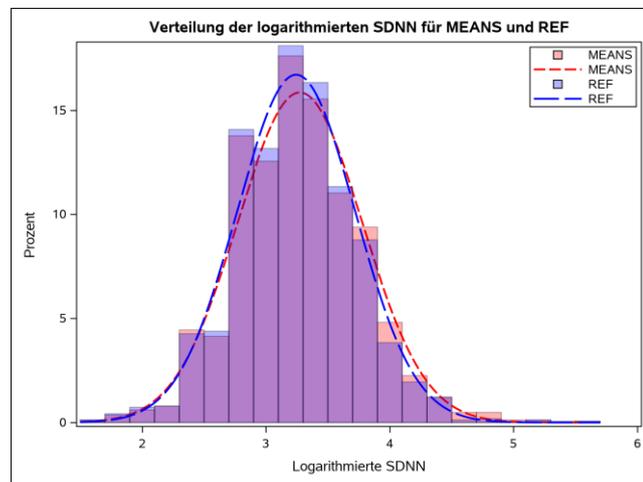


Abbildung 12: Die Verteilung der logarithmierten SDNN für REF und MEANS mit Dichteschätzungskurve (Normalverteilung) bei Stichprobe B.

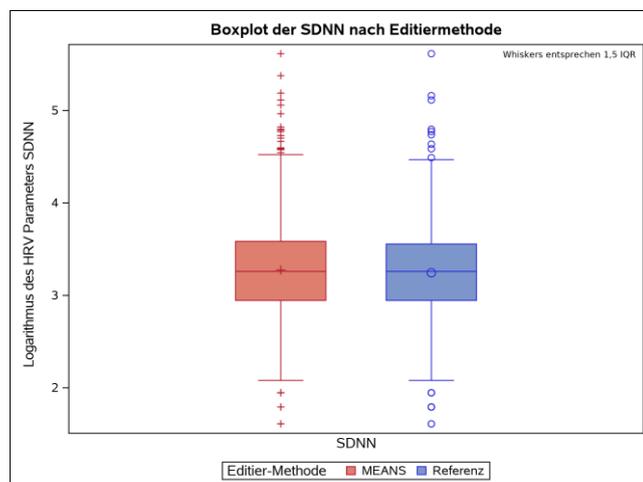


Abbildung 13: Boxplot der logarithmierten SDNN je Editiermethode

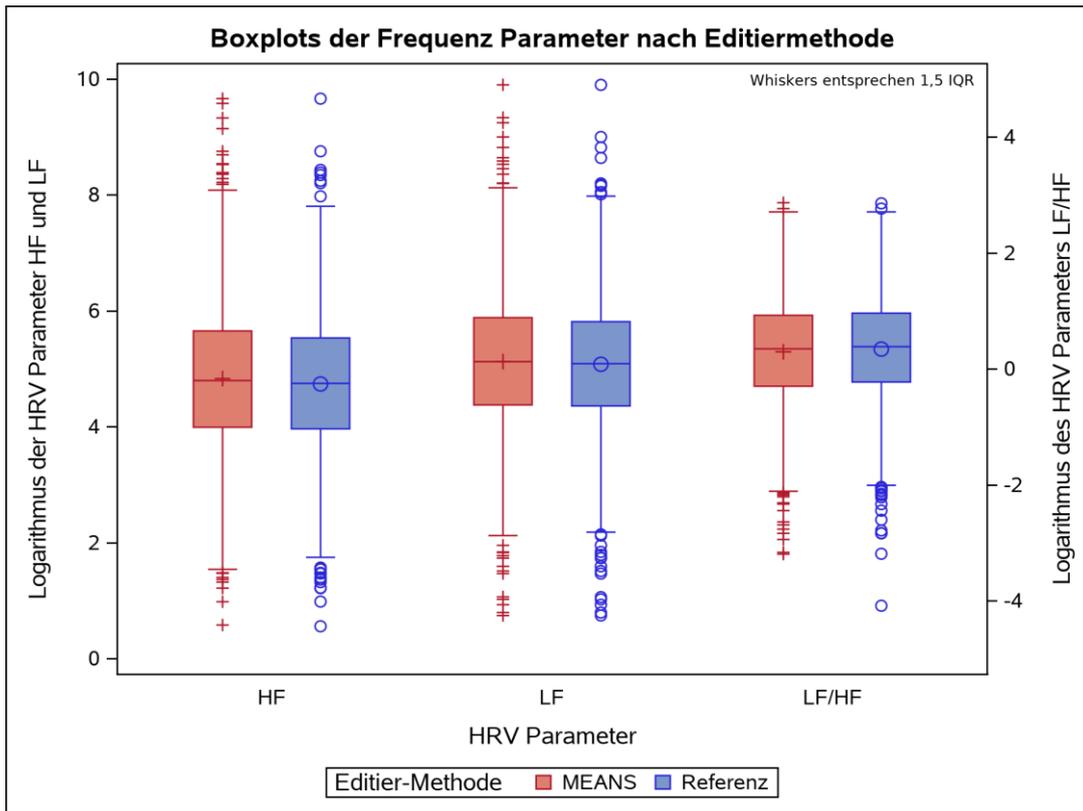


Abbildung 14: Gegenüberstellung der logarithmierten Frequenz-Parameter je Editiermethode im Kastendiagramm (zur besseren Ansicht wurde LF/HF um +5 vertikal verschoben)

Die wichtigsten HRV-Parameter für Stichprobe B sind in Tabelle 16 für die RF Diabetes, MI und Geschlecht aufgelistet, als Gegenüberstellung MEANS und REF. Für MEANS werden durchgängig höhere SDNN-, HF- und LF-Werte ausgewiesen im Vergleich zu REF. Umgekehrt ist es beim LF/HF-Quotienten. Die Werte sind nicht logarithmiert und spiegeln damit auch die Schiefe der Verteilungen wider. Diabetiker zeigen für alle Parameter kleinere Werte, bei MI-Probanden ist durchgängig der Median erniedrigt. Ebenso bei Männern, hier ist allerdings der Quotient LF/HF größer als bei Frauen.

Tabelle 16: HRV-Parameter im Vergleich der Editiermethoden bei Diabetes, MI und Geschlecht sowie Ergebnisse des gepaarten T-Tests auf Mittelwertunterschied

| Stichprobe B                            | MEANS |        |           | Referenz |           | T-Test          |               |               |
|---|-------|--------|-----------|----------|-----------|-----------------|---------------|---------------|
|   | N     | Median | $\bar{x}$ | Median   | $\bar{x}$ | $\Delta\bar{x}$ | 95% KI        |               |
| <b><i>SDNN in ms</i></b>                |       |        |           |          |           |                 |               |               |
| alle                                    | 1.641 | 26,0   | 30,2      | 26,0     | 28,8      | 1,4             | [1,0;1,7]     |               |
| Diabetes                                | nein  | 1.403  | 27,0      | 30,9     | 26,0      | 29,6            | 1,4           | [1,0;1,7]     |
|   | ja    | 237    | 22,0      | 25,9     | 21,0      | 24,5            | 1,5           | [0,6;2,4]     |
| Myokardinfarkt                          | nein  | 1.554  | 26,0      | 30,2     | 26,0      | 28,8            | 1,4           | [1,1;1,7]     |
|   | ja    | 87     | 24,0      | 30,3     | 24,0      | 29,1            | 1,2           | [-1,1;3,6]    |
| Geschlecht                              | m     | 873    | 25,0      | 29,6     | 25,0      | 28,4            | 1,2           | [0,8;1,7]     |
|   | w     | 768    | 27,0      | 30,8     | 27,0      | 29,3            | 1,5           | [1,0;2,1]     |
| <b><i>HF(abs) in ms<sup>2</sup></i></b> |       |        |           |          |           |                 |               |               |
| alle                                    | 1.641 | 121    | 310       | 115      | 241       | 69              | [45;94]       |               |
| Diabetes                                | nein  | 1.403  | 131       | 323      | 125       | 252             | 71            | [43;99]       |
|   | ja    | 237    | 79        | 238      | 75        | 178             | 60            | [26;93]       |
| Myokardinfarkt                          | nein  | 1.554  | 124       | 305      | 116       | 240             | 65            | [43;88]       |
|   | ja    | 87     | 96        | 410      | 96        | 269             | 141           | [-94;375]     |
| Geschlecht                              | m     | 873    | 95        | 273      | 88        | 208             | 65            | [36;95]       |
|   | w     | 768    | 160       | 353      | 146       | 279             | 73            | [33;114]      |
| <b><i>LF(abs) in ms<sup>2</sup></i></b> |       |        |           |          |           |                 |               |               |
| alle                                    | 1.641 | 167,9  | 348,3     | 162,0    | 308,0     | 40              | [19;61]       |               |
| Diabetes                                | nein  | 1.403  | 180,1     | 363,6    | 175,5     | 324,4           | 39            | [16;62]       |
|   | ja    | 237    | 90,9      | 259,3    | 90,1      | 211,4           | 48            | [-4;100]      |
| Myokardinfarkt                          | nein  | 1.554  | 172,0     | 345,2    | 164,9     | 309,9           | 35            | [17;54]       |
|   | ja    | 87     | 123,9     | 403,9    | 123,9     | 274,1           | 130           | [-88;348]     |
| Geschlecht                              | m     | 873    | 166,6     | 351,8    | 158,4     | 319,4           | 32            | [5;59]        |
|   | w     | 768    | 169,1     | 344,4    | 164,3     | 294,9           | 50            | [17;82]       |
| <b><i>LF/HF</i></b>                     |       |        |           |          |           |                 |               |               |
| alle                                    | 1.641 | 1,41   | 1,94      | 1,46     | 2,00      | -0,06           | [-0,08;-0,04] |               |
| Diabetes                                | nein  | 1.403  | 1,45      | 1,97     | 1,50      | 2,02            | -0,05         | [-0,07;-0,03] |
|   | ja    | 237    | 1,15      | 1,74     | 1,29      | 1,86            | -0,12         | [-0,19;-0,05] |
| Myokardinfarkt                          | nein  | 1.554  | 1,42      | 1,95     | 1,48      | 2,01            | -0,06         | [-0,08;-0,04] |
|   | ja    | 87     | 1,24      | 1,66     | 1,31      | 1,69            | -0,03         | [-0,09;0,02]  |
| Geschlecht                              | m     | 873    | 1,72      | 2,32     | 1,79      | 2,40            | -0,07         | [-0,10;-0,04] |
|   | w     | 768    | 1,11      | 1,50     | 1,12      | 1,54            | -0,05         | [-0,07;-0,02] |

#### 4.4.1 Bland-Altman-Diagramm

Die Übereinstimmungsgrafik („Plot of Identity“) und die Bland-Altman-Diagramme sind geeignete Instrumente zur visuellen und quantitativen Beurteilung der Entsprechung zweier Diagnoseverfahren. In Abbildung 15 sind die logarithmierten SDNN-Paare (MEANS, REF) als Punktwolke aufgetragen. Es sind 1.641 Punkte, deren Darstellungsform und -farbe sich aus den folgenden Regeln ergibt.

Ein von MEANS als Normalschlag klassifizierter QRS-Komplex geht mit den beiden ihn umgebenden RR-Intervallen in die Berechnung der SDNN (sowie aller anderen HRV-Parameter) ein. Eine Fehlbestimmung wirkt sich in den allermeisten Fällen als Vergrößerung der SDNN aus (siehe Abschnitt 4.2). Deswegen werden die EKG-Segmente mit Sinus-FN (falsch negativ) farblich hervorgehoben. Form und Farbe stellen einen Bezug zur Art der Korrektur (also Artefakt, SVES oder VES) her und damit zu den FN (falsch negativ) des entsprechenden Schlagtyps:

|   |                 |                               |                        |
|---|-----------------|-------------------------------|------------------------|
|    | Grüner Rhombus  | Korrektur Sinus nach SVES     | FN-Sinus / FN-SVES     |
|   | Blaues Quadrat  | Korrektur Sinus nach VES      | FN-Sinus / FN-VES      |
|  | Roter Stern     | Korrektur Sinus nach Artefakt | FN-Sinus / FN-Artefakt |
|  | Schwarzer Kreis | keine oder andere Korrektur   |                        |

Falls mehrere verschiedene Korrekturen auftreten, entscheidet die zahlenmäßig größte über die Farbe.

Das Übereinstimmungsdiagramm zeigt, dass MEANS bis auf zwei Ausnahmen gleiche oder größere SDNN-Werte im Vergleich zur Referenz liefert. Durch wenige Punkte, sowohl mit als auch ohne Korrekturen, wird der Streubereich der SDNN zu extremen Werten größer 100ms erweitert.

Das Bland-Altman-Diagramm ist in Abbildung 16 dargestellt.

Auffällig ist die Dominanz der grünen Rhomben. Lediglich zwei von den nicht-rhombischen Punkten liegen außerhalb des Vertrauensintervalls: das stark durch Artefakte charakterisierte EKG 1.242 (roter Stern) sowie EKG 627 (blaues Quadrat), bei welchem 3 Sinusschläge in VES geändert wurden. Das gesamte 20min-EKG 627 hat 16 VES, davon wurden 6 von MEANS nicht erkannt. Das EKG 1.242 weist 61 Artefakte auf, von denen keins durch MEANS gefunden wurde.

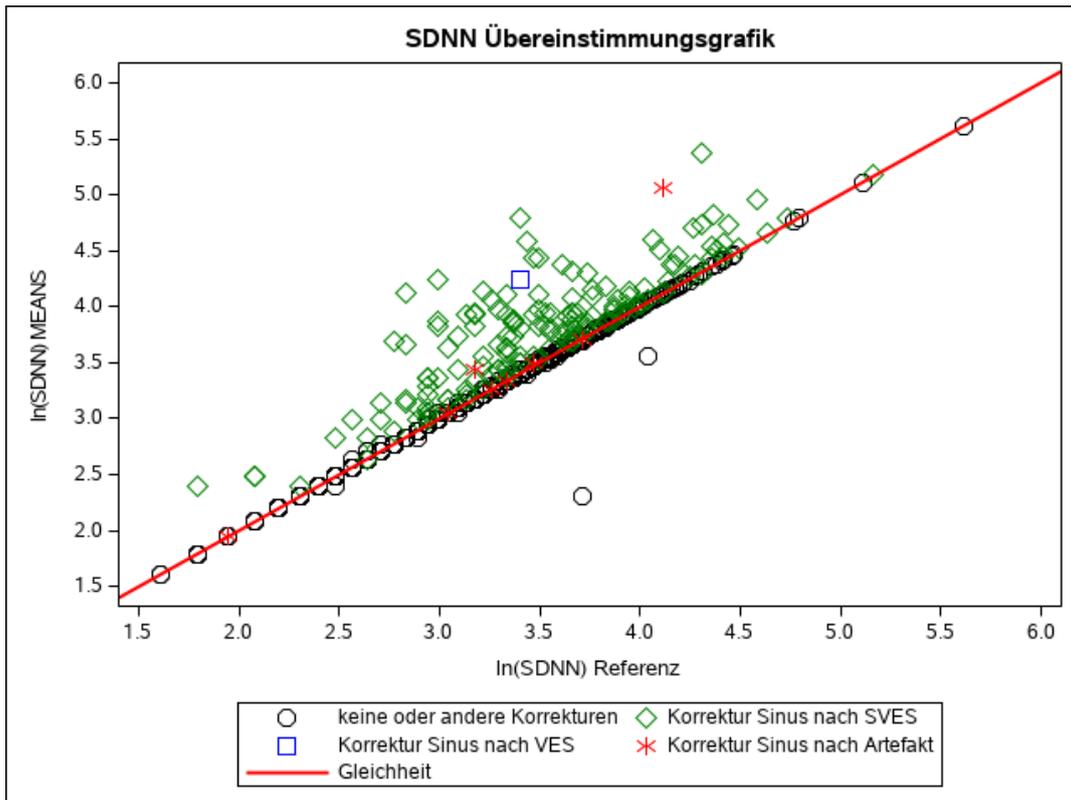


Abbildung 15: Übereinstimmungsgrafik für die logarithmierten SDNN-Werte der beiden Methoden MEANS und Referenz (Erläuterungen zu den Farben im Text)

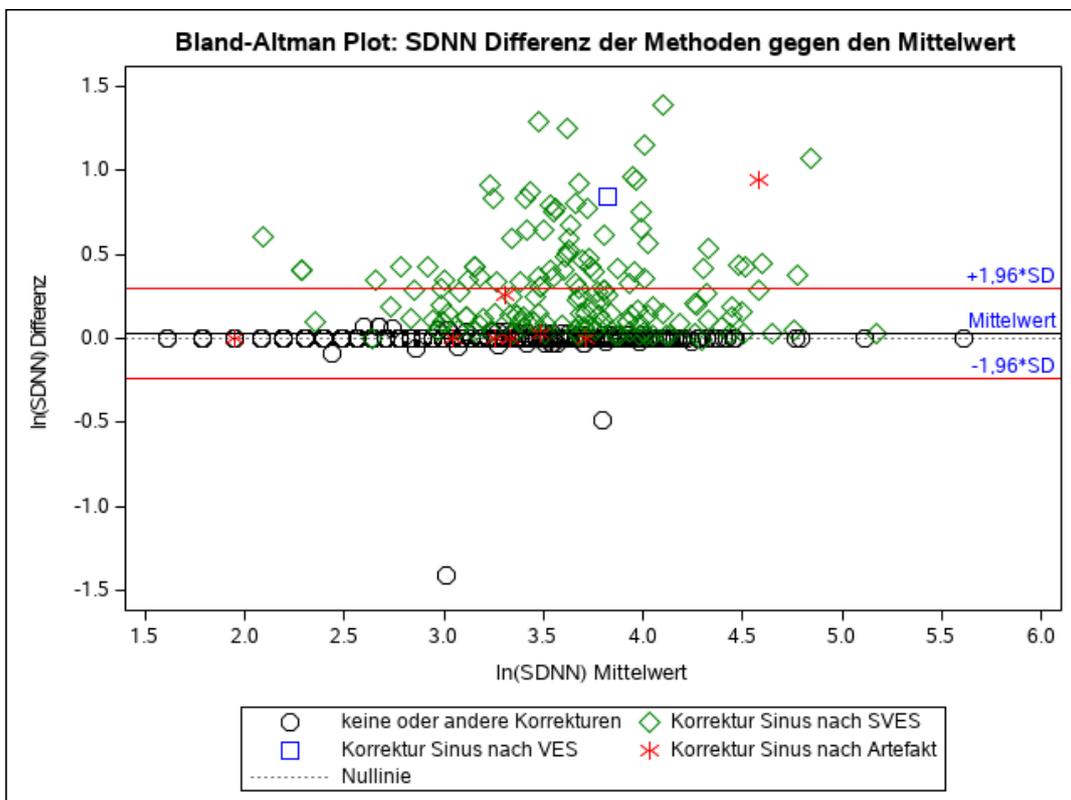


Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramm der logarithmierten SDNN (MEANS gegen Referenz, SD: Standardabweichung der Differenz, Erläuterungen zu den Farben im Text)

Die beiden Ausreißer zu niedrigeren SDNN-Werten sind EKG 456 und 557. Bei beiden hat MEANS sehr viele nicht-normale Schläge gefunden, die von REF zurück zu Sinus-schlägen korrigiert wurden. Beim EKG 557 sogar zu 100%. Das ist gewissermaßen der umgekehrte Effekt zu den farbigen Punkten.

Die Abweichungen der schwarzen Kreise von der Gleichheitsgeraden in Abbildung 15 bzw. von der (gepunkteten) Null-Linie der Differenzen in Abbildung 16 ist Rundungsfehlern bei der Berechnung der SDNN geschuldet und entspricht  $\pm 1$ ms. Formal sind bis auf die vorgenannten zwei Ausnahmen die SDNN-Werte der den schwarzen Kreisen entsprechenden Paare identisch. Sie weisen keinen Sinus-FN auf.

Die automatische Methode (MEANS) ermittelt bis auf zwei Ausnahmen grundsätzlich gleiche oder größere Werte der SDNN als die Referenz.

Artefakte und VES scheinen keinen grundlegenden Einfluss auf den HRV-Parameter zu besitzen, sie werden weitgehend richtig erkannt (VES) bzw. sind zahlenmäßig schwach vertreten (Artefakte). Der dadurch erzeugte Bias bewegt sich in der Größenordnung von 1ms, genauer gesagt berechnet MEANS im Mittel einen 1,03-fachen Wert der Referenz, sichtbar gemacht durch die schwarze durchgehende Horizontale in Abbildung 16.

Das Methodenmittel (rücktransformiert) beträgt 1,03ms [1,027;1,034], die Übereinstimmungsgrenze oben 1,35ms [1,34;1,36] und unten 0,79ms [0,78;0,79].

Insgesamt 69 SDNN-Wertepaare liegen außerhalb des durch die roten Referenzlinien eingeschlossenen Vertrauensbereiches, das sind 4,2% aller Punkte.

#### 4.4.2 Quantitativer Einfluss der Fehltypisierungen auf die HRV-Ergebnisse

Das Bland-Altman-Diagramm lässt einen streng monotonen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Korrekturen und der SDNN-Differenz zwischen den Editiermethoden vermuten. Unter der Annahme eines linearen Modells wurden die in Tabelle 17 aufgeführten Parameter ermittelt. Als unabhängige Variable geht der relative Anteil der Sinus-FN im gewählten Segment der Stichprobe B und als abhängige die dadurch hervorgerufene relative Änderung des SDNN-Wertes ein. Alle Zusammenhänge erwiesen sich als statistisch signifikant. Abgesehen vom Quotienten LF/HF werden sowohl die Frequenzbereichsparameter als auch die SDNN durch Fehltypisierungen der Sinus-FN vergrößert. Für die SDNN wurde zusätzlich der Zusammenhang mit den RF betrachtet. Während bei Diabetikern scheinbar kein Einfluss der Detektierfehler auf den Beta-Koeffizienten existiert, wird er bei MI, Geschlecht und Alter sehr deutlich. Allerdings zeigt eine Prüfung dieser Unterschiede auf Signifikanz mittels einer linearen Regression und dem RF als

zusätzliche Variable, dass die Unterschiede der Betaschätzer für Geschlecht und Alter signifikant werden und für MI und Diabetes nicht. Abbildung 17 veranschaulicht den angenommenen linearen Zusammenhang zwischen dem Anteil der Sinus-FN und der relativen HRV-Änderung am Beispiel der SDNN. Die Ausreißer unterhalb der Null-Linie sind die bereits aus dem vorigen Kapitel bekannten EKGs. 90% aller Punkte fallen auf den Nullpunkt der Abszisse. Die Regressionsgerade beschreibt die relative Veränderung der SDNN mit steigendem Anteil von Sinus-FN im EKG-Segment. So ist bei ca. 7% eine Verdopplung der SDNN im Mittel zu erwarten. Die große Streubreite der Punkte zeigt auch, dass bereits wenige FN zu beachtlichen SDNN-Veränderungen führen können und umgekehrt.

Tabelle 17: Modellparameter für den linearen Zusammenhang von HRV-Werten und dem relativen Anteil von Sinus-FN im gewählten Segment der Stichprobe B, bei der SDNN auch für RF-Abhängigkeit

| Stichprobe B        |            | N                     | R <sup>2</sup> | β Schätzer | p-Wert | Bemerkung                                |
|---------------------|------------|-----------------------|----------------|------------|--------|--|
| <i>HRV Größe</i>    |            | <i>alle Probanden</i> |                |            |        |  |
|                     | LF         | 1.640                 | 0,13           | 0,39       | <,0001 |  |
|                     | HF         | 1.640                 | 0,16           | 0,70       | <,0001 |  |
|                     | LF/HF      | 1.640                 | 0,02           | -0,03      | <,0001 |  |
|                     | SDNN in ms | 1.640                 | 0,32           | 0,14       | <,0001 |  |
| <i>Risikofaktor</i> |            | <i>SDNN in ms</i>     |                |            |        |  |
| Diabetes            | nein       | 1.402                 | 0,34           | 0,14       | <,0001 |  |
|                     | ja         | 237                   | 0,23           | 0,14       | <,0001 |  |
| Myokardinfarkt      | nein       | 1.554                 | 0,31           | 0,14       | <,0001 | Unterschiede nicht signifikant (p=0,7) * |
|                     | ja         | 86                    | 0,61           | 0,31       | <,0001 |  |
| Geschlecht          | m          | 872                   | 0,26           | 0,10       | <,0001 | Unterschiede signifikant (p=0,03) *      |
|                     | w          | 768                   | 0,46           | 0,23       | <,0001 |  |
| Alter in Jahren     | 45-55      | 414                   | 0,32           | 0,10       | <,0001 | Unterschiede signifikant (p=0,0004) *    |
|                     | 55-65      | 495                   | 0,20           | 0,09       | <,0001 |  |
|                     | 65-75      | 438                   | 0,34           | 0,18       | <,0001 |  |
|                     | >75        | 293                   | 0,40           | 0,19       | <,0001 |  |

\* meint den Einfluss des RF in der Subgruppe auf den Beta-Schätzer

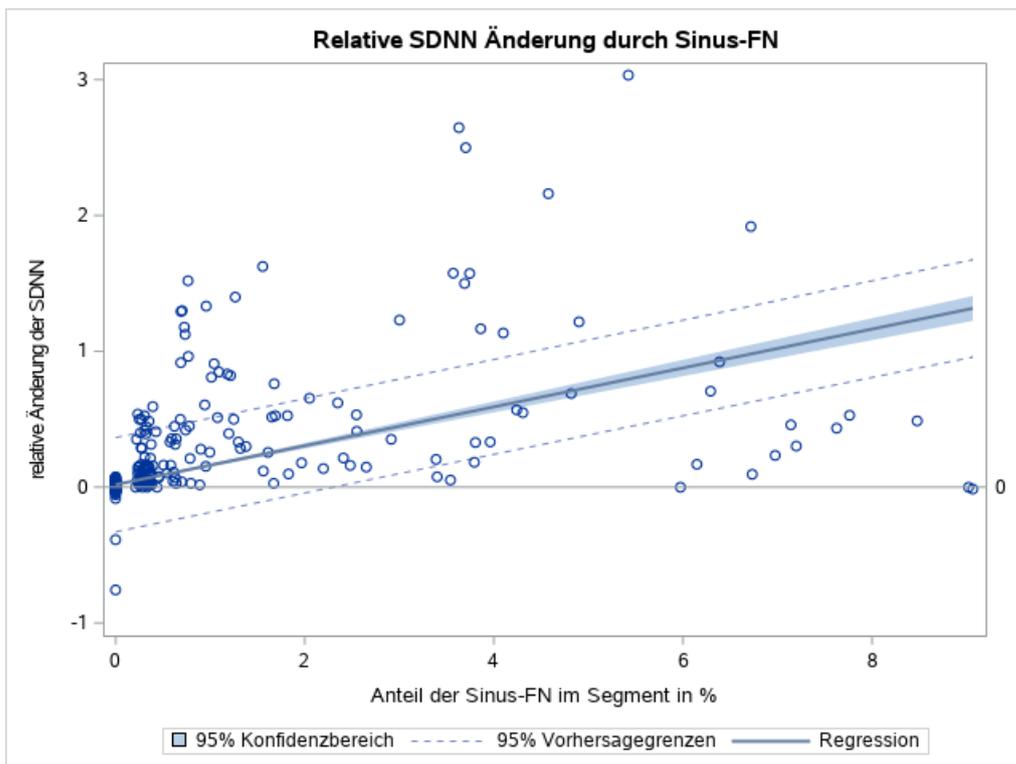


Abbildung 17: Einfluss des Anteils der Sinus-FN (in %) im EKG-Segment auf den berechneten Wert des HRV-Parameters am Beispiel der SDNN (Stichprobe B)

## 4.5 Assoziation der HRV mit kardiovaskulären RF

In 1.1.2 wurden einige der typischen Einflussgrößen auf die HRV besprochen. Am Beispiel von Alter, Geschlecht, Diabetes und MI als RF und der SDNN soll jetzt geprüft werden, ob und welchen Einfluss die EKG-Editiermethode auf die Assoziation von HRV-Parameter und RF hat. Dazu wurde eine lineare Regressionsanalyse in Kombination mit dem Bootstrapverfahren zur Gewinnung von KI durchgeführt.

### 4.5.1 Regression und Bootstrapping

Es wurden 10.000 Bootstrap-Samples aus Stichprobe B mit jeweils 1.641 SDNN-Wertepaaren erzeugt und aus jedem Sample die Differenz der Regressionskoeffizienten ermittelt. Aus der Verteilung dieser Differenzen ergab sich mit Anwendung der Perzentil-Methode das 95%-Konfidenzintervall. Die Beta-Schätzer der Editiermethode selbst wurden direkt von der Ausgangsstichprobe B gewonnen.

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse für Geschlecht, MI und Diabetes aufgelistet.

Tabelle 18: Ergebnisse der linearen Regression für den Einfluss von RF auf die SDNN der jeweiligen Editiermethode (Stichprobe B) und ihrer Differenz (10.000 Bootstrap-Samples)

| Ergebnisse für ln(SDNN)                       |         |        |       |           |        |      |
|---|---------|--------|-------|-----------|--------|------|
|   | $\beta$ | 95% KI |       | Interzept | 95% KI |      |
| <i>Geschlecht (männlich = Referenz)</i>       |         |        |       |           |        |      |
| MEANS   | 0,07    | 0,02   | 0,12  | 3,24      | 3,21   | 3,27 |
| Referenz                                      | 0,06    | 0,02   | 0,11  | 3,21      | 3,18   | 3,24 |
| Differenz                                     | 0,01    | -0,01  | 0,02  | 0,03      | 0,02   | 0,04 |
| <i>Diabetes (Nicht-Diabetiker = Referenz)</i> |         |        |       |           |        |      |
| MEANS   | -0,22   | -0,29  | -0,16 | 3,31      | 3,28   | 3,33 |
| Referenz                                      | -0,24   | -0,30  | -0,17 | 3,28      | 3,25   | 3,30 |
| Differenz                                     | 0,01    | -0,01  | 0,03  | 0,03      | 0,02   | 0,04 |
| <i>MI (kein MI = Referenz)</i>                |         |        |       |           |        |      |
| MEANS   | -0,06   | -0,17  | 0,05  | 3,28      | 3,25   | 3,30 |
| Referenz                                      | -0,04   | -0,14  | 0,06  | 3,25      | 3,22   | 3,27 |
| Differenz                                     | -0,02   | -0,07  | 0,02  | 0,03      | 0,02   | 0,04 |

Für den RF Alter wurde ein quadratischer Term berücksichtigt, die resultierenden Werte zeigt Tabelle 19.

Tabelle 19: Ergebnisse der linearen Regression unter Berücksichtigung eines quadratischen Regressions-terms für den Einfluss des Alters auf die SDNN der jeweiligen Editiermethode (Stichprobe B) und ihrer Differenz (10.000 Bootstrap-Samples)

| Ergebnisse für ln(SDNN) |                      |        |       |                           |        |        |           |        |      |
|-------------------------|----------------------|--------|-------|---------------------------|--------|--------|-----------|--------|------|
| Alter                   | Beta (linearer Term) |        |       | Beta (quadratischer Term) |        |        | Interzept |        |      |
|                         | $\beta$              | 95% KI |       | $\beta$                   | 95% KI |        | $\beta$   | 95% KI |      |
| MEANS                   | -0,08                | -0,11  | -0,04 | 0,0005                    | 0,0003 | 0,0008 | 5,91      | 4,88   | 6,94 |
| Referenz                | -0,07                | -0,10  | -0,04 | 0,0004                    | 0,0002 | 0,0007 | 5,70      | 4,74   | 6,67 |
| Differenz               | -0,01                | -0,02  | 0,00  | 0,0001                    | 0,0000 | 0,0001 | 0,21      | -0,03  | 0,47 |

Das wichtigste Ergebnis ist der Einschluss der Null im KI der Differenz der Regressionskoeffizienten der Editiermethoden. Das trifft nicht durchgehend auf die KI der Differenzen der Absolutglieder zu, was aber zur Aussage des Bland-Altman-Diagramms im vorigen Kapitel passt: MEANS ermittelt immer SDNN-Werte größer oder gleich zur Referenz. Die Breite der KI spricht für eine große Variabilität, welche durch den Editierprozess der REF durchgängig vermindert wird.

#### 4.5.2 Einfluss von Ausreißern und Leverage-Punkten

Ähnlich wie in Kapitel 4.3 sollen die Ergebnisse auf Einflüsse von Ausreißern visuell untersucht werden. Dazu wurde für die Regression der logarithmierten SDNN zu den RF eine Residuenanalyse durchgeführt, um besonders einflussreiche Punkte zu identifizieren. Am Beispiel der Distanz von Cook werden die Ergebnisse veranschaulicht.

Das Cook'sche Abstandsmaß ist ein Anzeiger für den Einfluss einzelner Beobachtungen auf die Regressionsgleichung. Es zeigt die Differenz zwischen dem berechneten Wert des Beta-Schätzers und dem, der bei Ausschluss der betrachteten Beobachtung ermittelt worden wäre. Hier wird auch die Einschränkung deutlich: es wird der Einfluss **eines** Punktes betrachtet, nicht der von zwei oder mehr.

In Abbildung 18 sind für beide Editiermethoden die Cook'schen Abstände am Beispiel des Einflusses des Geschlechtes auf die SDNN gezeigt. Man erkennt einerseits die Existenz einiger dominanter Ausreißerpunkte, andererseits aber, dass diese nur zum Teil durch die visuelle Kontrolle der EKGs beseitigt werden. Ganz ähnliche Ergebnisse zeigen die Regressionen für Diabetes, Alter und MI. Diese „Ausreißer“-EKGs lassen sich nicht einheitlich mit einer Gruppeneigenschaft beschreiben und können daher auch aus den Berechnungen nicht ausgeschlossen werden. Solche statistisch einflussreichen EKGs sind scheinbar Teil der Population.

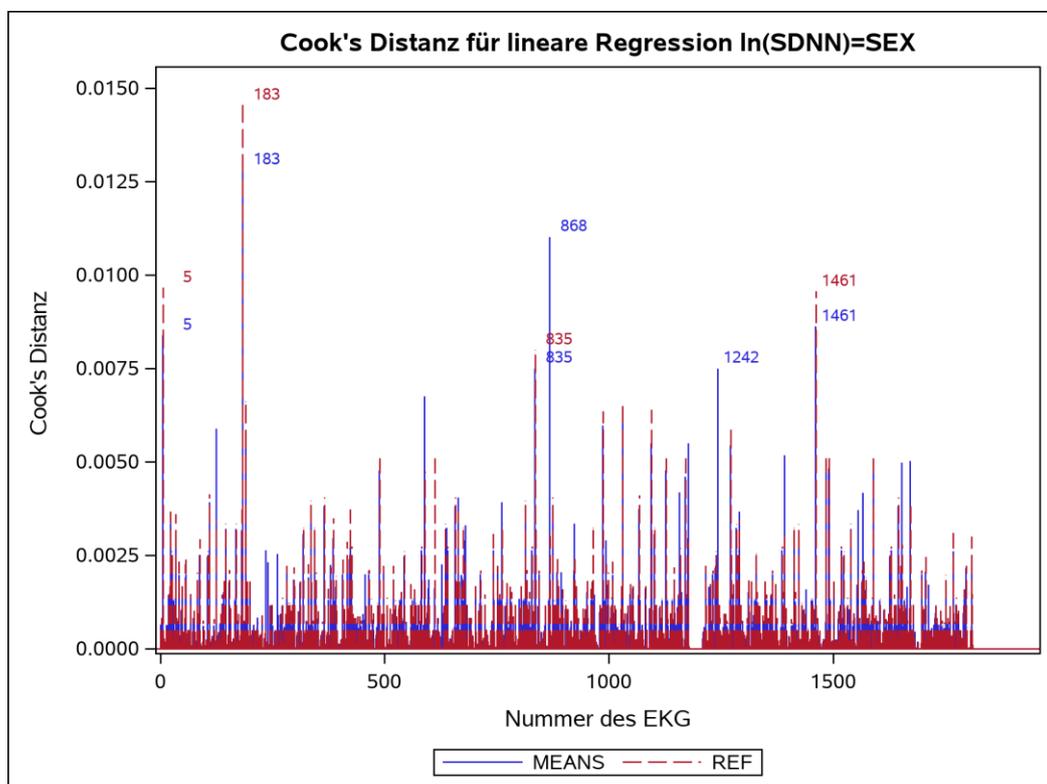


Abbildung 18: Distanz von Cook für die lineare Regression von  $\ln(\text{SDNN})$  zum RF Geschlecht für beide Editiermethoden

## 5 Diskussion

Die CARLA-Studie ist auf die Erforschung der kardiovaskulären Risikofaktoren einer älteren Allgemeinbevölkerung ausgerichtet. Ein besonderes Interesse gilt dabei der Erfassung und Auswertung der HRV und insbesondere deren prognostischer Relevanz. Zur QRS-Klassifikation wurde der automatische Algorithmus MEANS eingesetzt.

In dieser Arbeit sollte geprüft werden, wie valide die Schlagtyperkennung durch MEANS durchgeführt wird und welcher Einfluss sich auf die Berechnung der HRV-Parameter und daraus resultierender Assoziationen zu bekannten RF ergibt.

Die Arbeit gipfelt demzufolge in der Frage: Können automatisierte Systeme, wie es MEANS darstellt, im Rahmen größerer bevölkerungsbezogener Studien zur Ermittlung der HRV zum Einsatz kommen?

### 5.1 Validierung der automatisierten Schlagtyperkennung

Im ersten Aufgabenteil der vorliegenden Arbeit stand die QRS-Komplex-Klassifikation des in der CARLA-Studie verwendeten automatischen Algorithmus MEANS im Vergleich zu einem visuellen Editierprozess im Vordergrund. Im Einzelnen ging es darum:

- a) Wie valide werden die QRS-Komplexe durch MEANS klassifiziert?
- b) Welche Einflussfaktoren lassen sich identifizieren?

Es zeigte sich zunächst, dass falsch erkannte Normalschläge einen beträchtlichen Einfluss auf die nachfolgenden HRV-Berechnungen haben können. Diese Erkenntnis korrespondiert sehr gut mit den Ergebnissen von Berntson und Stowell (1998), welche ausgesprochen häufig zitiert werden. Ein einzelner (künstlicher und unkorrigierter) Artefakt kann die SDNN um mehr als 100% vergrößern. Hier wurde mit 2min EKGs gearbeitet, was einer höheren Empfindlichkeit der SDNN gegenüber nicht-normalen Komplexen entspricht als bei 5min oder längeren Epochen (Lippman et al., 1994). Nach Malik et al. (1991) könnte das aber auch für längere Auswerteperioden so sein.

Bei einer Prävalenz von etwa 1% nicht-normaler Schläge ermittelte MEANS 99,4% aller Sinusschläge korrekt. Allerdings wurden nur 65 bis 76% (je nach Modellannahme) aller Nicht-Sinusschläge richtig bestimmt. Dafür zeichnet letztlich die niedrige Erkennungsrate von MEANS für SVES verantwortlich, die modellabhängig zwischen 37,6% und 61,5% liegt.

### 5.1.1 Globale und gemittelte diagnostische Indizes

Die Einordnung der Ergebnisse zur Leistungsfähigkeit von MEANS im Kontext der Literatur gestaltet sich schwierig. Teilweise unterscheiden sich die eingesetzten Methoden, teilweise die untersuchten Populationen. Der überwiegende Teil aller Arbeiten, die die Erkennung des Schlagtyps thematisieren, verwenden als Datenquelle die MIT-BIH-Datenbank. Diese 48 EKGs aus den 1970er Jahren entstammen einer Population, die nicht mit der der CARLA-Studie vergleichbar ist. Sie enthalten in Summe lediglich 110.000 Schläge mit einer Prävalenz von 11% nicht-normaler Schläge. Ob die Leistungskennziffern eines an diesen EKGs getesteten Typisierungsprogrammes in die reale Welt übertragen werden können, stellen bereits Moody und Mark (1983) in Frage. Bis heute wird diese Problematik intensiv diskutiert (Mar et al., 2011; Basil und Lakshminarayan, 2014; Stapelberg et al., 2016; Daluwatte et al., 2018).

Der Vergleich der globalen und der gemittelten Performanzergebnisse verschiedener Autoren (mit unterschiedlichsten Methoden und Programmen) in Tabelle 20 und Tabelle 21 zeigt ein breites Wertespektrum sowohl innerhalb der Literatur als auch zu den hier vorgelegten Resultaten.

Tabelle 20: Vergleich der globalen Performanzwerte für ausgewählte Autoren (Luz et al., 2016) und eigene Werte

| Autor                       | Normalschlag    |           | SVES              |           | VES               |           |
|-----------------------------|-----------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
|                             | Spezifität in % | PPV in %  | Sensitivität in % | PPV in %  | Sensitivität in % | PPV in %  |
| de Chazal et al. (2004)     | 87              | 99        | 76                | 38        | 78                | 82        |
| Llamedo und Martinez (2011) | 95              | 98        | 77                | 39        | 81                | 87        |
| Ye et al. (2012)            | 88              | 97        | 60                | 53        | 81                | 63        |
| Mar et al. (2011)           | 89              | 99        | 83                | 33        | 86                | 75        |
| Huang et al. (2014)         | 99              | 95        | 91                | 42        | 94                | 91        |
| <b>vorliegende Arbeit</b>   | <b>99</b>       | <b>56</b> | <b>38</b>         | <b>93</b> | <b>93</b>         | <b>93</b> |
| Acar et al. (2000)          | 99              | -         | 99                | -         | 98                | -         |

Tabelle 21: Vergleich der gemittelten Performanzwerte für ausgewählte Autoren und eigene Werte

| Autor                       | Normalschlag    |           | SVES              |           | VES               |           |
|-----------------------------|-----------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
|                             | Spezifität in % | PPV in %  | Sensitivität in % | PPV in %  | Sensitivität in % | PPV in %  |
| de Chazal et al. (2004)     | -               | -         | 41                | 22        | 70                | 60        |
| Llamedo und Martinez (2011) | 95              | 83        | 61                | 73        | 75                | 86        |
| Huang et al. (2014)         | 95              | 99        | 63                | 26        | 91                | 67        |
| <b>vorliegende Arbeit</b>   | <b>99</b>       | <b>65</b> | <b>61</b>         | <b>99</b> | <b>98</b>         | <b>91</b> |

Offenbar ist die Erkennung von SVES für alle Algorithmen eine im Unterschied zu anderen Schlagtypen größere Herausforderung (Teijeiro et al., 2016). MEANS liefert hier mit

38% Sensitivität den schlechtesten Wert bei den globalen Werten, punktet dafür aber bei der VES-Typisierung. Ganz anders stellt sich die Situation bei der Betrachtung der gemittelten Performanzwerte dar. Leider berichten diese nur wenige Autoren, obwohl es vom AAMI-Standard gefordert wird. Hier sind die Ergebnisse für MEANS im Vergleich überaus gut für alle Schlagtypen. Es sei nochmals betont, dass die obige Gegenüberstellung von Resultaten aus einer realen Welt (MEANS) zu denen aus einer „künstlichen“ (z. B. MIT-BIH) mit der nötigen Vorsicht zu betrachten ist.

Lediglich Acar et al. (2000) verwenden ein ähnliches Vorgehen wie bei der CARLA-Studie. Ihre Studienpopulation besteht aus 69 Beamten, die an der *Whitehall II*-Studie teilgenommen haben und deren EKGs mit zusammen etwa 24.000 Herzschlägen durch kardiologische Auffälligkeiten gekennzeichnet sind. Auch hier ist eine Vergleichbarkeit zur CARLA-Population problematisch.

Im Gegensatz zu den in Tabelle 20 verwendeten Algorithmen zur Schlagtyperkennung mit Ziel der HRV-Auswertung ist MEANS ein komplexes EKG-Analysesystem.

Während bei MEANS etwa 94% aller als Artefakte gezeichneten QRS-Komplexe Normalschläge sind, werden 60% aller wahren SVES als Sinusschlag typisiert. Damit gehen die falschen Artefakte nicht in die HRV-Berechnung ein, mindern lediglich aufgrund des Ersetzens durch interpolierte Normalschläge die Variabilität (und damit die SDNN) des EKGs. Dieser Einfluss kann vernachlässigt werden (Salo et al., 2001). Im Gegensatz dazu können die falschen Sinusschläge einen dramatischen Bias in den HRV-Berechnungen erzeugen (Karlsson et al., 2012; Peltola, 2012).

Deshalb bleibt die SVES-Erkennung ein problematischer Punkt. Über die Gründe kann hier nur spekuliert werden. Da MEANS hauptsächlich die Morphologie der einzelnen QRS-Komplexe auswertet (van Bommel et al., 1990), stellt die Ähnlichkeit der supraventrikulären und normalen Kurvenformen eine Herausforderung dar. Insbesondere ist bei diesem Ansatz das Finden und Interpretieren der P-Welle ein wichtiger Baustein (Rautaharju und Rautaharju, 2007, S. 92ff; Nabil und Bereksi-Reguig, 2015). Durch eigene visuelle Kontrolle einiger auffälliger EKGs konnte die Vermutung bestärkt werden, dass MEANS gerade bei solchen supraventrikulären Ereignissen versagt, bei denen die P-Welle im Rauschen untergeht, stark verformt oder anderweitig schwer sichtbar ist. Nicht nur, aber besonders für solche Fälle ist ein vorangehendes Training des Algorithmus auf die konkreten (z. B. elektrischen) Gegebenheiten überaus förderlich für die erzielbare Genauigkeit (de Chazal et al., 2004). In ihrem Artikel über MEANS beschreiben van Bommel et al. (1990), dass zur Reduktion falsch positiver und falsch negativer Entdeckungen das Modell mit einem geeigneten Satz von elektrischen Signalformen trainiert wird. Das wird am Beispiel der P-Wellen Detektion (!) beschrieben. Ausgangspunkt

ist eine passende Signalvorlage und ein Anpassungsfilter (Hengeveld und van Bommel, 1976). Möglicherweise war an dieser Stelle die Anpassung von MEANS an die Gegebenheiten der CARLA-EKGs nicht optimal. Sicherlich kann mit einer bestmöglichen Akkommodation des Typisierungsalgorithmus an das Erfassungsequipment die Fehlerkennungsrate merklich gesenkt werden.

### 5.1.2 Modellierung der Performanz mit einem marginalen Modell

Die Angabe der globalen Statistik („*gross statistics*“) mit dem einzelnen Herzschlag als Ereignis und Auswertungseinheit kann naturgemäß nicht die Korrelation der Schläge innerhalb eines EKGs abbilden. Trotzdem dominieren diese Angaben in der Literatur bei Leistungsvergleichen verschiedener Algorithmen.

Autoren wie de Chazal et al. (2004) konnten den Einfluss der Korrelation innerhalb eines EKGs auf die Performanzergebnisse nachweisen.

Das hier vorgestellte Modell einer verallgemeinerten Schätzgleichung (GEE) für die Beschreibung des Einflusses der Korrelation liefert einerseits plausible Werte für Sensitivität, Spezifität und PPV. Sie liegen zwischen den globalen und den gemittelten Angaben. Andererseits bevorzugen die Größen der Anpassungsgüte nach QIC gerade die weniger oder gar nicht korrelierten Modelle. Obwohl QIC in der Literatur kritisch diskutiert wird und Versuche unternommen werden, QIC durch andere Gütekriterien zu ersetzen (Evans und Li, 2005; Davarzani et al., 2016), zeigen doch Tabelle 14 und Tabelle 15, dass der Ausschluss von nur 6 Probanden einen deutlichen Einfluss auf das Schätzergebnis hat. Die Annahme einer Zeitreihen-Abhängigkeit zugunsten einer Unkorreliertheit fallen zu lassen würde den Sinn der Betrachtungen in Frage stellen, denn dieses Ergebnis liefert bereits die globale Statistik (siehe Tabelle 8).

Der große Einfluss von Ausreißern ist auch für die EKGs der MIT-BIH-Datenbank (und auch anderen) ein Problem (Huang et al., 2014; Luz et al., 2016). Wenige EKGs enthalten einen Großteil der Falscherkennungen. Naturgemäß sind aber gerade auch Ausreißer und Extremwerte Inhalt der Modellierung von Sensitivität und Spezifität.

Damit erscheint das ausgewählte marginale Modell für eine plausible Beschreibung der Leistungsfähigkeit von MEANS unzweckmäßig zu sein. Obwohl möglicherweise andere Ansätze (zum Beispiel mit gemischten Modellen) zu besseren Ergebnissen führen könnten, wurde diese Thematik nicht weiterverfolgt. Sie ist nicht Inhalt des eigentlichen Anliegens der Arbeit und bleibt weiterführenden Betrachtungen vorbehalten.

### 5.1.3 Die Annahme der Referenz als „Goldstandard“

Für die gesamte Auswertung wurde vorausgesetzt, dass die unter Aufsicht eines erfahrenen Kardiologen die EKGs visuell auswertenden Studenten fehlerfrei arbeiten und damit den „Goldstandard“ erzeugen. Dieses zunächst methodisch angreifbar erscheinende Vorgehen wird in der Literatur breit diskutiert. Wie bereits erwähnt (Gorman et al., 1964; Farrell et al., 2003), ist es allgemein anerkannter Standard. Die Genauigkeit des erfahrenen EKG-Auswerters wird auf etwa 80% geschätzt (Gorman et al., 1964). In der CARLA-Konzeption wird den Studenten das vom Algorithmus bereits ausgewertete EKG zur Kontrolle präsentiert. Snyder et al. (2003) konnten die Vermutung untermauern, dass eine computerunterstützte Auswertung die diagnostische Genauigkeit erhöht. Ähnliches berichten Krummen et al. (2010).

## 5.2 Einfluss der Editiermethode auf die HRV-Berechnung

Wurde bisher hauptsächlich die Validität des Algorithmus MEANS im Vergleich zur Referenz diskutiert, soll im Folgenden der Einfluss des Editierverfahren auf die Ermittlung der HRV-Messgrößen im Vordergrund stehen.

Wie wirkt sich die Editiermethode auf die Berechnung der HRV-Parameter aus?

Wird durch diese Beeinflussung die Assoziation verschiedener kardiovaskulärer RF mit der HRV verändert?

### 5.2.1 Veränderung der HRV-Messgrößen durch das Editieren

Zeigt sich bereits in den tabellierten Werten, dass MEANS sowohl im Zeitbereich mit der SDNN als auch im Frequenzbereich mit HF und LF ausnahmslos größere oder mindestens gleiche Werte liefert, so wird im Bland-Altman-Diagramm zusätzlich der dominante Einfluss falsch bestimmter SVES deutlich. Die beiden Ausreißer-Punkte zu niedrigeren Werten verdeutlichen, dass durch das Editieren dem (MEANS-) EKG pauschal Variabilität entnommen wird, während falsch erkannte Normalschläge das Gegenteil bewirken. Dieser Effekt wird in vielen Untersuchungen bestätigt. Verallgemeinernd lässt sich aussagen, dass nicht korrigierte ektope Schläge, selbst bei niedrigem Anteil, zu einer substantiellen Überschätzung aller wesentlichen HRV-Parameter führen (Bruggemann et al., 1993; Lippman et al., 1994; Berntson und Stowell, 1998; Storck et al., 2001; Marchant-Forde et al., 2004).

Ein gut vergleichbares Vorgehen findet sich in der bereits erwähnten Arbeit von Malik et al. (1993). Die 24h-Holter-EKGs von ca. 500 MI-Patienten wurden mit zwei unterschiedlichen kommerziellen Systemen (r und m) ausgewertet. Eine dieser Auswertungen (m) wurde nach sorgfältiger visueller und manueller Kontrolle nochmals mit dem gleichen System bearbeitet (M). Somit standen zwei nicht editierte (r und m) und ein editiertes HRV-Ergebnis (M) zum Vergleich. Die Streudiagramme für die SDNN sind in Abbildung 19 den dazu passenden aus Kapitel 4.4.1 gegenübergestellt. Dazu wurden die Achsen von Abbildung 15 vertauscht und die SDNN logarithmiert und nicht logarithmiert dargestellt.

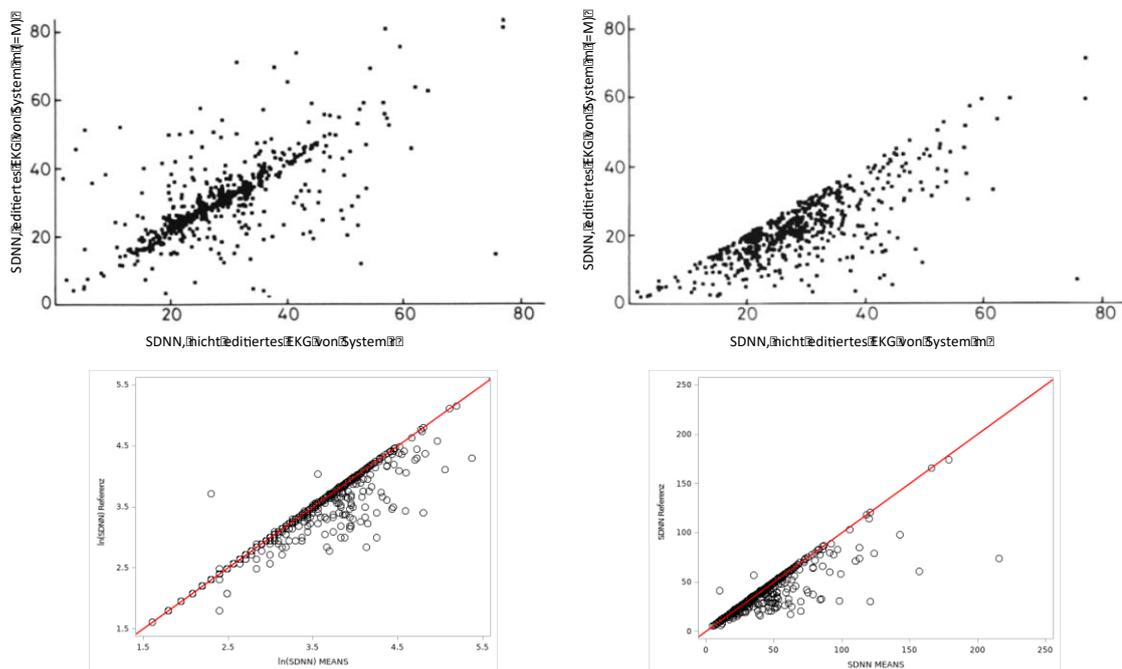


Abbildung 19: Vergleich der SDNN-Streudiagramme aus Malik et al. (1993) und dieser Arbeit. Oben links das nicht editierte EKG des Systems r gegen das editierte des Systems m. Rechts oben nicht editiertes gegen editiertes EKG des Systems m. Die Achsen sind in der Quelle nicht genau spezifiziert. Unten das SDNN-Streudiagramm der vorliegenden Ergebnisse, links logarithmiert, rechts nicht logarithmiert.

Es zeigt sich eine verblüffende visuelle Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen. Die Autoren begründen die systematisch höheren SDNN Werte für das nicht editierte EKG des Systems m mit der geringeren Spannungsempfindlichkeit der Apparatur. Dadurch werden QRS-Komplexe mit niedrigem elektrischem Pegel nicht detektiert und es entstehen verdoppelte oder sogar n-fache RR-Intervalle, was letztlich zur Vergrößerung der SDNN führt.

Fragen wirft das Diagramm oben links in Abbildung 19 auf. Es wird die SDNN zweier verschiedener Systeme gegenübergestellt, ermittelt aus dem uneditierten EKG von r und

dem editierten von  $m$  ( $=M$ ). Hier zeigt sich keine systematische Verzerrung. An anderer Stelle wird allerdings der Einfluss von Artefakten in  $r$  und  $m$  auf das Ergebnis untersucht. Somit drängt sich die Erkenntnis auf, dass ein Bias durch automatisierte Auswertung nicht notwendigerweise entstehen muss. Es wird in der Studie auch Augenmerk auf Ektopien gerichtet, jedoch lediglich angenommen, dass die Anzahl ektopter Schläge typisch für solche Patientengruppen ist. Ihre Auswirkungen auf die numerischen Werte der HRV-Parameter werden mit Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten separat für die inter-50 und inter-25 Perzentile abgeschätzt. Schlussfolgerung: eine sorgfältige Auswahl des Auswertesystems kann die manuelle Überprüfung der automatischen QRS-Typerkennung bei Langzeit-EKGs überflüssig machen.

Ähnliche Ergebnisse für den Frequenzbereich (hier HF und LF) werden in Xia et al. (1993) berichtet. Die Werte für LF und HF werden bei nicht editierten EKGs systematisch überschätzt.

Bisher unbeantwortet bleibt die Frage: Wie stark wird der HRV-Parameter durch die Editiermethode beeinflusst?

Histogramm und Boxplots (Abbildung 12 bis Abbildung 14) der logarithmierten HRV-Parameter lassen nur sehr geringe, wenn auch signifikante (T-Test-) Unterschiede in den deskriptiven Verteilungseigenschaften erkennen.

Jung et al. (1996) können zeigen, dass bereits verschiedene kommerzielle Systeme bei der Analyse von HRV-Größen im Zeit- und Frequenzbereich signifikante Unterschiede aufweisen. Dies wird unter anderem auf die differierende Genauigkeit bei der Erkennung ektopter Schläge zurückgeführt. Aus der Arbeit von Lippman et al. (1994) wird deutlich, dass die Änderung von HRV-Werten mit dem Anteil an nicht-normalen Schlägen im EKG stetig ansteigt.

Stapelberg et al. (2018) untersuchen die Abhängigkeit von 38 HRV-Parametern vom Anteil ektopter Schläge in menschlichen und simulierten 24-Stunden-EKGs. Durch das Einfügen artifizierender ektopter RR-Intervalle im Anteil von 1 bis 10% in die EKGs ermitteln sie lineare Regressionskoeffizienten für die relative Änderung des Parameters gegen den Ektopie-Anteil. Konkret für den SDNN-Zusammenhang ergeben sich Beta-Schätzer von 0,147 für die 20 simulierten und 0,064 für die 20 humanen 24h-EKGs. Dem stehen als Ergebnis dieser Arbeit ein Regressionskoeffizient von 0,14 für 1.640 5min-EKGs gegenüber. Obwohl die Datenbasis sehr unterschiedlich ist (20 gegen 1.640 EKGs sowie 24h gegen 5min), ist die Übereinstimmung dennoch frappierend. Eine Verdopplung der SDNN wird im Mittel durch ca. 7% ektopter Schläge bewirkt. Kritisch hinterfragt werden muss allerdings, inwieweit das Einbringen künstlich erzeugter ektopter RR-Distanzen mit realen Verhältnissen korrespondiert, gerade bei größeren Studienpopulationen. Ebenso

bleibt die Ursache für die Unterschiede in den Ergebnissen aus artifiziellen und humanen EKGs unklar.

### 5.2.2 Die Wahl der Editiermethode und deren Auswirkungen auf die Assoziation zwischen HRV und kardiovaskulären RF

Messtechnischer Zugang und Informationsträger für alle HRV-Parameter ist die zeitliche Abfolge der RR-Intervalle. Die Eigenschaften dieser Zeitreihe können mit verschiedenen statistischen Kenngrößen beschrieben werden, welche direkt oder nach Transformationen aus den Daten ermittelt werden. Die Anwendungen der HRV lassen sich pauschal in drei große Bereiche einteilen. Der erste (und vielleicht sogar wichtigste) ist der eines prognostischen Hilfsmittels zur Vorhersage von Morbiditäten und Mortalitäten. Der zweite interpretiert die HRV als Surrogat für den Zustand des vegetativen Nervensystems, beruhend auf der uralten Idee vom Gleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus. Der dritte Bereich fasst den Menschen als komplexes chaotisches System auf, dessen Balance, aber auch Störungen mit der HRV (bzw. HRC: „*heart rate complexity*“) beschrieben werden können (Ernst, 2017).

Inhalt dieses Kapitels wird die HRV als Risiko- und Prognosefaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sein, insbesondere die Diskussion der Frage, ob durch die Wahl der Editiermethode deren Aussage beeinträchtigt wird.

Anhand der Assoziation der HRV mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus oder überlebter MI sollte diese Thematik untersucht werden.

Die Auswahl dieser RF ist zum einen begründet durch die Erhebungen der CARLA-Studie. Andererseits sind gerade diese RF epidemiologisch in der Literatur zahlreich behandelt. Mittels eines einfachen linearen Regressionsmodells wurde die Assoziation der SDNN jeder Editiermethode mit dem RF berechnet. Als Ergebnis wird ein durch das Bootstrap-Verfahren gewonnenes robustes KI angegeben.

Das KI der Differenz der Regressionskoeffizienten enthält bei allen untersuchten RF im Rahmen des gewählten Signifikanzniveaus die Null. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Editiermethode die Assoziation zwischen der hier untersuchten SDNN und dem RF nicht wesentlich verändert.

Zunächst sollen Stärke und Richtung der gefundenen Zusammenhänge im Hinblick auf das Literaturumfeld diskutiert werden.

### *Geschlecht*

Die Beziehung zwischen Geschlecht und SDNN wird durchaus kontrovers berichtet. Während Bigger et al. (1995), Corrales et al. (2012) sowie Voss et al. (2012) nur geringe und nicht signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern berichten, zeigen van Hoogenhuyze et al. (1991), Ryan et al. (1994), Ramaekers et al. (1998), Felber Dietrich et al. (2006) sowie Sloan et al. (2008) für Frauen deutlich niedrigere Werte an als für Männer. Eine Meta-Analyse von Koenig und Thayer (2016) scheint allerdings letztere Aussage zu stützen. Sie geben für die SDNN eine Effektstärke als Hedges **g**-Wert von -0,08 [-0,10;-0,06] an (hier wegen großer *n* identisch zu Cohens **d**). **Für SDNN-Unterschiede zwischen Mann und Frau in dieser Arbeit ergibt sich ein **g** von -0,06 und damit eine qualitativ gute Entsprechung zu den Ergebnissen der Meta-Analyse mit niedrigeren SDNN-Werten für Frauen.**

### *Diabetes mellitus*

Für die Population der CARLA-Studie (Stichprobe B) ergab sich für REF ein Regressionskoeffizient bei Diabetes für die logarithmierte SDNN von -0,24 mit KI [-0,30;-0,17]. Für Diabetiker ist die SDNN im Schnitt um etwa 21% niedriger. Das entspricht mit Blick auf das KI einem SDNN-Quotienten Diabetes/Kontrollgruppe (also der Differenz der Logarithmen) zwischen 0,74 und 0,84.

In ESC/NASPE Task Force (1996) wird dem Verhältnis zwischen HRV und Diabetes nur wenig Raum gewidmet. Mit Liao et al. (1995) erscheint die erste epidemiologische Studie, die diesen Zusammenhang untersucht. Seitdem wird relativ einheitlich von signifikant niedrigeren HRV-Werten bei Diabetes Typ 2-Probanden berichtet (Seyd et al., 2008; Nolan et al., 2009; Karjalainen et al., 2014). Kudat et al. (2006) konzentrieren sich auf ein reines Diabetes-Kollektiv (*n*=30) und vergleichen es mit einer Kontrollgruppe (*n*=31). Alle aus Holter-EKGs gewonnenen HRV-Indizes sind deutlich vermindert. Der Quotient der mittleren SDNN beträgt hier  $98,9/148,5 = 0,7$ . Liao et al. (2002) untersuchen im Rahmen der ARIC-Studie, ob für Diabetiker eine verminderte HRV mit dem Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) assoziiert ist. Die Angabe der aus einem 2min-EKG ermittelten SDNN-Werte für Diabetiker bzw. Nicht-Diabetiker ohne Anzeichen einer KHK ergibt einen Quotienten von  $32/38 = 0,84$ . Ähnliche Werte finden sich in weiteren Arbeiten (Bernardi et al., 1992; Migliaro et al., 2003; Nk et al., 2015).

### *Myokardinfarkt*

Die MI-Gruppe ist im Vergleich zum Diabetiker-Anteil in Stichprobe B relativ klein. Hier waren die Ergebnisse des Bootstrap-Prozesses in Bezug auf den zufälligen Startpunkt (= seed) am empfindlichsten und schwankten merklich. Aus diesem Grunde wurde für alle Assoziationsberechnungen „seed“ fest vorgegeben. Der direkt aus Stichprobe B geschätzte Regressionskoeffizient beträgt  $-0,04$  mit einem KI von  $[-0,14;0,06]$ . Hier ist die Null enthalten und damit die Effektrichtung unbestimmt.

Obwohl mehrheitlich für post-MI-Probanden eine signifikant erniedrigte HRV berichtet wird (Fei et al., 1996; Stein et al., 2000; Balanescu et al., 2004), ist auch bekannt, dass die HRV sich wieder erholen kann (Huikuri und Stein, 2012). Gerade für ältere Populationen werden auch gegensätzliche Effekte ausgewiesen (de Bruyne et al., 1999).

Wesentlich erscheint aber die Tatsache, dass bei der Betrachtung der HRV – MI Assoziation der Zeitfaktor nicht unberücksichtigt bleiben darf, also konkret z. B. der zeitliche Abstand zwischen MI und CARLA-Untersuchung. Diese Zusammenhänge sind noch ungenügend erforscht (Stein et al., 2005b), so dass sie in der hier durchgeführten Berechnung keine Berücksichtigung fanden. Es mitteln sich möglicherweise im Ergebnis verschiedene Einflüsse, was neben der geringen Fallzahl eine Erklärung für die fehlende Effektrichtung und die oben erwähnten „Instabilitäten“ des Bootstrap-Prozesses sein könnte.

### *Alter*

Allgemeiner Konsens besteht darüber, dass die HRV mit zunehmendem Alter abnimmt. Bei der Beschreibung der Zusammenhänge zwischen HRV und Alter werden mehrheitlich lineare Modelle verwendet. Unterschiedlich wird hierbei die Verwendung höherer Potenzen im Regressionsmodell gehandhabt. Während Bigger et al. (1995) und Voss et al. (2015) keine bessere Modellanpassung durch Einbeziehung eines quadratischen Terms erzielen, berichten Umetani et al. (1998), Goldberger et al. (2001) und Almeida-Santos et al. (2016) den umgekehrten Effekt.

Auch für die CARLA-Population ließ sich mit einer einfachen linearen Regression keine befriedigende Modellgüte erzielen, die Berücksichtigung eines quadratischen Effektes führte hier weiter.

Goldberger et al. (2001) vergleichen ein lineares Modell mit und ohne quadratischen Term und zeigen die Überlegenheit der quadratischen Anpassung. Allerdings erhalten sie einen negativen Koeffizienten, was zu einem verstärkten Abfall der SDNN im höhe-

ren Alter führt. Das könnte durch die geringe Probandenzahl ( $n=29$ ) und das eingeschränkte Altersspektrum verursacht sein. Vergleichbarer zu CARLA ist die Studie von Almeida-Santos et al. (2016), die 1.743 Probanden im Alter von 40 bis 100 Jahren einschließt. Die logarithmierte SDNN bewegt sich mit den Altersgruppen für diabetesfreie Männer von 4,9 bis 4,65 mit vermindertem Abfall zum höchsten Alter hin. Diese Werte korrespondieren zu den in dieser Arbeit gewonnenen, obgleich sie nicht direkt vergleichbar sind. Die Autoren verwenden 24h-Langzeit-EKGs für die HRV-Berechnungen.

Unbeantwortet bleibt die Frage nach einer physiologischen Erklärung des verminderten Abfalls oder sogar Anstiegs der HRV im höheren Alter. Manche Autoren begründen das mit Langlebigkeit, also dem „Ausscheiden“ der Probanden mit niedriger HRV (Zulfiqar et al., 2010), andere sehen als Ursache eine erhöhte Prävalenz von Sinus-Arrhythmien bei höheren Altersgruppen („erratic rhythm“ (Stein, 2010)). Eine, wenn auch nur spekulative, Stütze für das letztere Argument könnte der leicht vergrößerte quadratische Term bei MEANS im Vergleich zu REF darstellen, der gerade bei hohem Alter wirksam wird. Wie Abbildung 9 zeigt, steigt der Anteil von Sinus-FN mit dem Alter, was man in gewisser Weise als künstlich erzeugte Sinus-Arrhythmien ansehen kann.

Ungeachtet dessen ist die Assoziation der SDNN mit dem Lebensalter statistisch gesehen nicht beeinflusst durch die Wahl der Editiermethode.

#### *Der Vergleich der Editiermethoden*

Verändert die Editiermethode die Assoziation zwischen kardiovaskulären RF und der HRV? Konkret wurden hier die Zusammenhänge zwischen logarithmierter SDNN und den RF Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus und MI untersucht.

Während für die letzten drei eine lineare Regression gerechnet wurde, ergab sich für Alter eine bessere Modellanpassung durch die Berücksichtigung eines quadratischen Terms in der Regressionsgleichung. Die Regressionskoeffizienten für die Editiermethode können parametrisch aus Stichprobe B gewonnen werden. Für deren Differenz gelingt das nicht ohne weiteres. Es fehlen Kenntnisse über die Verteilungseigenschaften. Deshalb kommt hier das nicht-parametrische Bootstrapverfahren zur Anwendung. Mit der Perzentil-Methode wurden die KI für die Differenz der Regressionskoeffizienten gewonnen.

Alle Intervalle der Koeffizienten des linearen (und bei Alter auch quadratischen) Terms enthalten die Null. Daraus folgt, dass für die untersuchten RF die Editiermethoden keinen proportionalen Bias (also für den Schätzer des Regressionskoeffizienten) hervorbringen. Die Regressionsgeraden besitzen die gleiche Steigung. Analoges gilt für den RF Alter.

Die KI des Absolutgliedes, des Schnittpunktes der Regressionskurve mit der Ordinate, enthalten außer beim Alter nicht die Null und dokumentieren so das Vorhandensein eines systematischen Bias für den Absolutwert der SDNN. Das bestätigt die Ergebnisse aus den vorhergehenden Betrachtungen.

Der am häufigsten verwendete Ansatz, um zwei konkurrierende Messmethoden miteinander zu vergleichen, ist zweifellos das Bland-Altman-Verfahren, wie es weiter oben beschrieben und angewendet wurde. Aber auch das Konzept der Regressionsanalyse zum Methodenvergleich ist etabliert.

Dem Autor ist es nicht gelungen, in der Literatur eine Anwendung dieses Konzeptes auf die konkrete Problemstellung dieser Arbeit ausfindig zu machen. Wegen der fehlenden Kenntnisse über die Verteilungseigenschaften der Regressionskoeffizienten und dem Ziel der Gewinnung eines KI fiel die Wahl auf die Nutzung der Bootstrap-Methodik zur Erzeugung zusätzlicher Variabilität in der Stichprobe. Nach Wehrens et al. (2000) wäre bei dieser Konstellation (fehlerlose unabhängige Variable) die Anwendung des Bootstraps auf die Residuen das Mittel der Wahl. Allerdings verkompliziert das die Berechnungsmethoden und führt nicht zwangsläufig zu valideren Intervallschätzern (Francq, 2014). Das weitere Vorgehen unter Nutzung der sehr intuitiven und einfachen Perzentilmethode ist nur zielführend, wenn die Bedingung annähernder Verteilungssymmetrie erfüllt ist. Efron und Tibshirani (1993) schlugen aus diesem Grunde die „Bias-Corrected“ bzw. „BCa“-Methoden vor, um auf einen möglichen Bias in der Bootstrap-Verteilung sowie Änderungen in der Varianz des gesuchten Schätzers reagieren zu können. Deshalb wurden im Nachgang zusätzlich die BCa KI mit Hilfe eines von SAS zur Verfügung gestellten Makros ermittelt (SAS Inc, 2010).

Diese sind in Tabelle 22 den Resultaten der Perzentil-Methode gegenübergestellt.

Tabelle 22: 95% KI für die Differenz der Regressionskoeffizienten der logarithmierten SDNN (MEANS-REF), ermittelt nach der Bootstrap-Perzentil- bzw. BCa-Methode (Efron und Tibshirani, 1993)

|                         | Ergebnisse für ln(SDNN)          |                            |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------|
|                         | Beta-95%-KI<br>Perzentil-Methode | Beta-95%-KI<br>BCa-Methode |
| Geschlecht (männlich=0) | [-0,01;0,02]                     | [-0,01;0,02]               |
| Diabetes (positiv=1)    | [-0,01;0,03]                     | [-0,01;0,04]               |
| MI (positiv=1)          | [-0,07;0,02]                     | [-0,08;0,01]               |
| Alter (linearer Term)   | [-0,02;0,00]                     | [-0,02;0,00]               |
| Alter (quadr. Term)     | [0,0000;0,0001]                  | [0,0000;0,0002]            |

Es wird eine sehr gute Übereinstimmung ausgewiesen und damit eine Bestärkung für die Wahl der Perzentil-Methode. Warum wurde nicht von vornherein das BCa-Verfahren verwendet? Hier kommt es zu einem deutlich erhöhten Rechenaufwand und es müssen zwei weitere Parameter geschätzt werden. Bei Erfüllung der Voraussetzung ist die Perzentil-Methode dem BCa-Verfahren ebenbürtig.

#### *Mehrwert der hier vorgestellten Vorgehensweise und Methodenkritik*

Sinn und Zweck eines Methodenvergleichs ist es, wesentliche Unterschiede zu erkennen, Ursachen dafür aufzuzeigen sowie die Eignung eines neuen Verfahrens in Bezug auf eine konkrete Fragestellung zu bewerten. Das Bootstrapping eines Regressionsmodells ist ein etabliertes Verfahren zur Gewinnung von Inferenzen. Es wird auch bei Methodenvergleichen eingesetzt (Francq, 2014). Es existieren keine offensichtlichen Gründe, dieses Vorgehen nicht auch zukünftig im HRV-Umfeld anzuwenden. Die AAMI als Initiator eines Standards, um die Validität von Algorithmen zu bewerten und zu vergleichen, ist sich der Unzulänglichkeit der eigenen Methoden durchaus bewusst (ANSI/AAMI EC57:2012, 2013, S. 24). Die globale ist gegenüber der gemittelten Statistik weit weniger geeignet für Schlussfolgerungen in Bezug auf die reale Welt, dafür liefert sie aufgrund der weitaus größeren Anzahl von Ereignissen zuverlässigere Schätzer. Eine Mittelwertstatistik wiederum kann sehr empfindlich gegenüber einzelnen Fehlern sein. Das bestätigt auch die hier gewonnene Erkenntnis, dass die Mehrheit aller (globalen) Fehlerkennungen in nur wenigen EKGs stattfindet. Somit erscheint die gemittelte Statistik besser für die Beurteilung von Algorithmen wie MEANS geeignet zu sein. Gerade in bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Untersuchungen spielt der Zusammenhang zwischen RF und kardiovaskulärem Outcome vermittelt über die HRV eine wichtige Rolle. Die Beurteilung eines Algorithmus über seine Beeinflussung von Assoziationen zwischen RF und Outcome könnte hier ein neuer Ansatzpunkt sein.

#### *Die HRV als Proxy für Exposition und Outcome*

Zweifellos ist die HRV ein inzwischen weit verbreitetes Konzept zur Charakterisierung der Funktionalität und des Zustandes des ANS. Bei MI-Patienten ist begründet durch epidemiologische Untersuchungen (z. B. ARIC) inzwischen eine klinische Risikokontrolle durchaus Praxis geworden (Dekker et al., 2000). Die seit 1996 existierende Standardisierung zur Erfassung und Auswertung der HRV (ESC/NASPE Task Force, 1996) hat sich dabei bewährt, bedarf allerdings einer Aktualisierung. Beispielsweise als Risikomarker nach akutem Herzinfarkt findet die HRV breite Anwendung (Huikuri und Stein, 2012)

oder auch in der Neonatologie zur Diagnostik von Neugeborenenensepsis (Bohanon et al., 2015). Bedingt durch die technische Entwicklung wird der Zugang zur HRV immer weiter vereinfacht. Trotzdem bleiben viele Zusammenhänge immer noch unverstanden, was sich beispielsweise in widersprüchlichen Aussagen in der Literatur äußert. Obwohl in der vorliegenden Arbeit die SDNN in den Mittelpunkt der Betrachtungen gestellt wurde, sind andere HRV-Parameter nicht minder bedeutsam. Insbesondere ihre unterschiedliche Empfindlichkeit sowohl für RF als auch für Störungen erklärt die differierende Aussagekraft für verschiedene Expositionen und Outcomes (Sassi et al., 2015). Angesichts der sehr dynamischen Forschung auf diesem Gebiet zeigt sich der Autor überzeugt, dass in wenigen Jahren die Anwendung der HRV in vielen Lebensbereichen Einzug gefunden haben wird, darunter ein verstärkter Einsatz in der epidemiologischen Forschung.

### 5.3 Weitere methodische Betrachtungen

Neben den bisher diskutierten Algorithmen und Vorgehensweisen sollen im Folgenden zusätzliche noch nicht behandelte Stärken, aber auch Limitationen der hier vorgelegten Untersuchungen und Ergebnisse besprochen werden.

Als eine besondere Stärke der CARLA-Studie ist die Stichprobenauswahl hervorzuheben. Diese gilt als repräsentativ für die ältere Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle. Weiter zählen dazu die hochstandardisierte Erhebung aller Parameter, darunter die kontrollierte Kurzzeitbestimmung der HRV, sowie die hohe Probandenanzahl.

Die Erfassung des EKG in liegender Position nach vorangegangener mindestens 20minütiger Ruhepause, ausgemessener Elektrodenpositionierung und Kontrolle der Atemfrequenz erfolgte angelehnt an die Empfehlungen der ESC/NASPE Task Force (1996) mit besonderem Augenmerk auf Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Dieses gilt ebenso für die daran anschließende HRV-Bestimmung aus stationären, möglichst Ektopie-freien 5min-Segmenten.

Neben diesen Stärken sind auch Grenzen ersichtlich. Die sechzehn 5min-Segmente je 20min-EKG, die zur Berechnung der HRV-Parameter gebildet wurden, erlauben gewisse Aussagen zur Reliabilität der HRV-Analyse. Erste Untersuchungen zeigten sehr große Schwankungen der SDNN-Werte zwischen den Segmenten eines EKGs, so dass diese Fragestellung nicht weiterverfolgt wurde. In der Literatur wird über die Reliabilität der Messungen sehr widersprüchlich berichtet. Kontrollierte Bedingungen scheinen allerdings die Reliabilität zu erhöhen (Sandercock et al., 2005; Maestri et al., 2007; Pinna et al., 2007; Mukherjee et al., 2011). Die Überlegungen zur Reliabilität erstrecken sich auch auf die Typisierung der Schläge durch die zwei geschulten Medizinstudenten. In einer

eigenen Übersichtsrechnung wurde deutlich, dass eine Dysbalance im Anteil der Schlagkorrekturen zwischen den Personen existiert. Das könnte auf einen möglichen Bias hindeuten, verursacht beispielsweise durch eine unterschiedliche Stringenz bei der Unterscheidung von SVES.

In der vorliegenden Arbeit werden weder nichtlineare noch frequenzbezogene HRV-Größen berücksichtigt. Der Schwerpunkt liegt auf der SDNN, weil sie der am häufigsten verwendete und am besten eingeführte HRV-Parameter ist. Er spiegelt recht intuitiv den physiologischen Gehalt der HRV wider. Der Wert gibt eine globale Aussage zur HRV und reflektiert die Gesamt-Power. Mathematisch und rechentechnisch ist die SDNN leicht zu ermitteln. Es bestehen Korrelationen zu anderen Zeit- und Frequenzparametern (Wang und Huang, 2012). Das Parsevalsche Theorem verknüpft die Parameter miteinander und ist damit letztlich eine Form des Energieerhaltungssatzes (Bilchick und Berger, 2006).

Die Frequenzbereichsparameter sollten allerdings kritisch betrachtet werden. Ihre Berechnung gründet auf der Annahme, dass das Tachogramm ein periodisches, abtastbares Signal als Voraussetzung der Fouriertransformation darstellt (Bronstein und Semendjajew, 1979, S. 659). Eigentlich ist es eine diskrete Punktabfolge, deren Verbindung untereinander eher visuelle als inhaltliche Gründe hat. Hier setzen sich mehr und mehr statistische Verfahren zur Spektralanalyse durch, beruhend beispielsweise auf Autoregression (Shaffer und Ginsberg, 2017).

Der Einfluss der Herzfrequenz auf die HRV wurde in den Berechnungen nicht berücksichtigt. Es ist leicht zu veranschaulichen: Herzfrequenz und die Länge des RR-Intervalls sind reziprok miteinander verknüpft, eine höhere Herzfrequenz zieht anteilig mehr Herzschläge nach sich und damit eine höhere Variabilität. Diese Zusammenhänge sind bisher nicht ausreichend untersucht, es gibt Vorschläge, die HRV mit der durchschnittlichen Herzrate zu normalisieren (Sacha, 2014). Auch wurde eine Wechselbeziehung zur Reliabilität der Messungen gefunden (Gašior et al., 2016). Die Diskussion dieser Zusammenhänge hat erst in den letzten Jahren an Umfang gewonnen (Monfredi et al., 2014; Sacha et al., 2014; Stauss, 2014). Trotz der interessanten Aspekte wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.

## 6 Zusammenfassung

Eines der Hauptziele der CARLA-Kohortenstudie war die Untersuchung der Assoziation der aus Kurzzeit-EKGs gewonnenen HRV in der Allgemeinbevölkerung mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Vorhersagekraft der HRV bezüglich inzidenter kardiovaskulärer Ereignisse.

Die HRV-Berechnung setzt ein um Extrasystolen und Artefakte bereinigtes EKG voraus. Bisher war nicht ausreichend evaluiert, inwieweit ein automatischer Algorithmus für diesen Zweck einem visuellen Verfahren ebenbürtig ist. Hierin besteht der Hauptinhalt der vorliegenden Arbeit. Die Untersuchungen sind in zwei Komplexe unterteilt: zum einen der direkte Vergleich der Leistungsfähigkeit des automatischen Verfahrens mit dem visuellen bei der Typisierung von Herzschlägen und zum anderen die Auswirkungen der jeweiligen Editiermethode auf die HRV-Berechnung als Methodenvergleich.

Betrachtet man die visuelle Methode als Referenz, so erkennt MEANS mehr als 99% aller Schläge korrekt. Die Falscherkennung eines Nicht-Normalschlages als Sinuskomplex in einem EKG kann zu einem gravierend falschen SDNN-Wert führen, wie an einem Beispiel gezeigt werden konnte. Die falsch-negativ erkannten Sinusschläge spielen für die HRV-Berechnung die entscheidende Rolle. Gerade in diesem Bereich ist die Performanz von MEANS mit einer Sensitivität zwischen 65% und 76% je nach Modellannahme relativ schlecht. Allerdings ist die Hälfte aller Nicht-Sinus Fehlerkennungen in nur 0,7% aller EKGs konzentriert.

Aus den bis hierher betrachteten 20min-EKGs wurde jeweils ein 5min-Segment aus denen für die HRV-Berechnung ausgewählt, die weniger als 10% nicht-normale Schläge enthalten. Durch MEANS ausgewertete EKG-Segmente liefern gleiche oder größere SDNN-Werte im Vergleich zur visuellen Kontrolle, verursacht durch Sinus-FN. Im Vergleich der Editiermethoden durch das Bland-Altman-Verfahren dominieren solche EKGs als Ausreißer, in denen mehrheitlich SVES fälschlich als Sinusschlag typisiert wurden. Die Untersuchung der Assoziation der RF Alter, Geschlecht, Diabetes und MI mit der SDNN ergab deutliche Hinweise dafür, dass der Computeralgorithmus MEANS hier keinen verfälschenden Einfluss ausübt. Der Vermutung, dass ein automatischer Algorithmus wie MEANS zur Typisierung von QRS-Komplexen im Rahmen einer bevölkerungsbezogenen großen epidemiologischen Studie und der Auswertung der HRV nicht geeignet ist, kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit klar widersprochen werden.

Eine Ausweitung der gleichen Vorgehensweisen auch auf andere erhobene Zeit-, Frequenz- und nichtlineare HRV-Parameter könnte das Bild abrunden und die gefundenen

Zusammenhänge möglicherweise stützen. Die Untersuchung der Ergebnisse bei schrittweisem Fallenlassen von einigen Ausschlusskriterien könnte zu einer Vergrößerung des Stichprobenumfangs und Angleichung an reale Studienbedingungen führen. Eine Validierung anhand der Ergebnisse in anderen unabhängigen Populationen wäre wünschenswert, gerade angesichts der rasanten technischen Entwicklung im Bereich der sogenannten „wearables“. Dadurch stehen sowohl die Verbesserung als auch die Spezialisierung von Algorithmen zur Schlagtyperkennung zum Zwecke der HRV-Bestimmung auf der Tagesordnung.

## 7 Literaturverzeichnis

- Acar B, Savelieva I, Hemingway H, Malik M (2000) **Automatic ectopic beat elimination in short-term heart rate variability measurement.** *Comput Methods Programs Biomed* 63: 123-131.
- Almeida-Santos M A, Barreto-Filho J A, Oliveira J L, Reis F P, da Cunha Oliveira C C, Sousa A C (2016) **Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart.** *Arch Gerontol Geriatr* 63: 1-8.
- ANSI/AAMI. **Testing and reporting performance results of cardiac rhythm and ST segment measurement algorithms.** ANSI/AAMI EC57:2012, Arlington, VA, 2013.
- Asl B M, Setarehdan S K, Mohebbi M (2008) **Support vector machine-based arrhythmia classification using reduced features of heart rate variability signal.** *Artif Intell Med* 44: 51-64.
- Bailey J J, Itscoitz S B, Hirshfeld J W, Jr., Grauer L E, Horton M R (1974) **A method for evaluating computer programs for electrocardiographic interpretation. I. Application to the experimental IBM program of 1971.** *Circulation* 50: 73-79.
- Balanescu S, Corlan A D, Dorobantu M, Gherasim L (2004) **Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction.** *Med Sci Monit* 10: CR307-315.
- Basil T, Lakshminarayan C (2014) **Automatic classification of heartbeats.** Beitrag präsentiert bei: European Signal Processing Conference (Lisbon, Portugal).
- Belsley D A, Kuh E, Welsch R E: **Detecting Influential Observations and Outliers.** In: Belsley D A, Kuh E und Welsch R E (Hrsg): *Regression Diagnostics.* John Wiley & Sons, Inc., 2005, S. 6-84.
- Bendat J S, Piersol A G: **Random Data: Analysis and Measurement Procedures.** John Wiley&Sons, Inc., Hoboken, 2010, S. 97ff.
- Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Solda P, Calciati A, Ferrari M R, Vandea I, Finardi G, Fratino P (1992) **Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease.** *Circulation* 86: 1443-1452.
- Bernardi L, Wdowczyk-Szulc J, Valenti C, Castoldi S, Passino C, Spadacini G, Sleight P (2000) **Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability.** *J Am Coll Cardiol* 35: 1462-1469.
- Berntson G G, Stowell J R (1998) **ECG artifacts and heart period variability: don't miss a beat!** *Psychophysiology* 35: 127-132.
- Bigger J T, Jr., Fleiss J L, Steinman R C, Rolnitzky L M, Kleiger R E, Rottman J N (1992) **Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction.** *Am J Cardiol* 69: 891-898.
- Bigger J T, Jr., Fleiss J L, Steinman R C, Rolnitzky L M, Schneider W J, Stein P K (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.
- Bilchick K C, Berger R D (2006) **Heart rate variability.** *J Cardiovasc Electrophysiol* 17: 691-694.
- Bland J M, Altman D G (1986) **Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.** *Lancet* 1: 307-310.
- Bland J M, Altman D G (1999) **Measuring agreement in method comparison studies.** *Stat Methods Med Res* 8: 135-160.
- Bohanon F J, Mrazek A A, Shabana M T, Mims S, Radhakrishnan G L, Kramer G C, Radhakrishnan R S (2015) **Heart rate variability analysis is more sensitive at identifying neonatal sepsis than conventional vital signs.** *Am J Surg* 210: 661-667.
- Bonner R E, Schwetman H D (1968) **Computer diagnosis of electrocardiograms. 3. A computer program for arrhythmia diagnosis.** *Comput Biomed Res* 1: 387-407.

- Bootsma M, Swenne C A, Janssen M J, Cats V M, SchaliJ M J (2003) **Heart rate variability and sympathovagal balance: pharmacological validation.** Neth Heart J 11: 250-259.
- Bootsma M, Swenne C A, van Bolhuis H H, Chang P C, Cats V M, Brusckke A V (1994) **Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance.** Am J Physiol Heart Circ Physiol 266: H1565-H1571.
- Bronstein I, Semendjajew K: **Taschenbuch der Mathematik.** BSB B.G. Teubner Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1979.
- Bruggemann T, Andresen D, Weiss D, Rose J, Chorianopoulos A, Schroder R (1993) **Heart rate variability: how to exclude extrasystoles from the analysis?** Beitrag präsentiert bei: Proceedings of Computers in Cardiology Conference (London, UK).
- Caceres C A, Hochberg H M (1970) **Performance of the computer and physician in the analysis of the electrocardiogram.** Am Heart J 79: 439-443.
- Carpenter J, Bithell J (2000) **Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians.** Stat Med 19: 1141-1164.
- Cook R D (1977) **Detection of Influential Observation in Linear Regression.** Technometrics 19: 15-18.
- Corrales M M, de la Cruz Torres B, Esquivel A G, Salazar M A G, Orellana J N (2012) **Normal values of heart rate variability at rest in a young, healthy and active Mexican population.** Health (N Y) 4: 377-385.
- Cygankiewicz I, Zareba W (2013) **Heart rate variability.** Handb Clin Neurol 117: 379-393.
- Daluwatte C, Vicente J, Galeotti L, Johannesen L, Strauss D G, Scully C G (2018) **A novel ECG detector performance metric and its relationship with missing and false heart rate limit alarms.** J Electrocardiol 51: 68-73.
- Davarzani N, Peeters R, Smirnov E, Karel J, Brunner-La Rocca H-P (2016) **Ranking Accuracy for Logistic-GEE Models.** Beitrag präsentiert bei: Advances in Intelligent Data Analysis XV: 15th International Symposium, IDA 2016, Stockholm, Sweden, October 13-15, 2016, Proceedings (Cham: Springer International Publishing).
- de Bruyne M C, Kors J A, Hoes A W, Klootwijk P, Dekker J M, Hofman A, van Bommel J H, Grobbee D E (1999) **Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study.** Am J Epidemiol 150: 1282-1288.
- de Bruyne M C, Kors J A, Hoes A W, Kruijssen D A, Deckers J W, Grosfeld M, van Herpen G, Grobbee D E, van Bommel J H (1997) **Diagnostic interpretation of electrocardiograms in population-based research: computer program research physicians, or cardiologists?** J Clin Epidemiol 50: 947-952.
- de Chazal P, O'Dwyer M, Reilly R B (2004) **Automatic classification of heartbeats using ECG morphology and heartbeat interval features.** IEEE Trans Biomed Eng 51: 1196-1206.
- Dekker J M, Crow R S, Folsom A R, Hannan P J, Liao D, Swenne C A, Schouten E G (2000) **Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities.** Circulation 102: 1239-1244.
- Di Rienzo M, Lombardi P, Parati G, Vaini E (2016) **Heart rate patterns and cardiac mechanics during sleep in microgravity aboard the International Space Station.** Beitrag präsentiert bei: ESGCO 2016 biological oscillations (Lancaster, UK).
- Di Rienzo M, Vaini E, Lombardi P (2015) **Wearable monitoring: A project for the unobtrusive investigation of sleep physiology aboard the International Space Station.** Beitrag präsentiert bei: Computing in Cardiology Conference (Nice, France).
- Draisma H H M, Swenne C A, van de Vooren H, Maan A C, van Huysduynen B H, van der Wall E E, SchaliJ M J (2005) **LEADS, an interactive research-oriented ECG/ECG analysis system.** Comput Cardiol 2005: 515-518.
- Dreifus L S, Agarwal J B, Botvinick E H, Ferdinand K C, Fisch C, Fisher J D, Kennedy J W, Kerber R E, Lambert C R, Okike O N (1993) **Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias.** J Am Coll Cardiol 22: 948-950.

- Efron B (1979) **Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife**. Ann Statist 7: 1-26.
- Efron B: **The jackknife, the bootstrap, and other resampling plans**. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, PA, 1982.
- Efron B, Tibshirani R: **An introduction to the bootstrap**. Chapman & Hall, New York, 1993.
- Ernst G (2017) **Heart-Rate Variability-More than Heart Beats?** Front Public Health 5: 240.
- ESC/NASPE Task Force (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**. Eur Heart J 17: 354-381.
- Evans S, Li L (2005) **A comparison of goodness of fit tests for the logistic GEE model**. Stat Med 24: 1245-1261.
- Farrell R M, Xue J Q, Young B J (2003) **Enhanced rhythm analysis for resting ECG using spectral and time-domain techniques**. Beitrag präsentiert bei: Computers in Cardiology, 2003.
- Fei L, Copie X, Malik M, Camm A J (1996) **Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction**. Am J Cardiol 77: 681-684.
- Felber Dietrich D, Schindler C, Schwartz J, Barthélémy J-C, Tschopp J-M, Roche F, von Eckardstein A, Brändli O, Leuenberger P, Gold D R, Gaspoz J-M, Ackermann-Liebrich U (2006) **Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study**. EP Europace 8: 521-529.
- Francq B G (2014) **Bootstrap in Errors-in-Variables Regressions Applied to Methods Comparison Studies**. Beitrag präsentiert bei: Informatica Medica Slovenica (Slovenian Medical Informatics Association (SIMIA)).
- Gašior J S, Sacha J, Jeleń P J, Zieliński J, Przybylski J (2016) **Heart Rate and Respiratory Rate Influence on Heart Rate Variability Repeatability: Effects of the Correction for the Prevailing Heart Rate**. Front Physiol 7: 356.
- Goldberger A L, Amaral L A N, Glass L, Hausdorff J M, Ivanov P C, Mark R G, Mietus J E, Moody G B, Peng C-K, Stanley H E (2000) **PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet**. Circulation 101: e215-e220.
- Goldberger J J, Challapalli S, Tung R, Parker M A, Kadish A H (2001) **Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect**. Circulation 103: 1977-1983.
- Gorman P A, Calatayud J B, Abraham S, Caceres C A (1964) **Observer Variation in Interpretation of the Electrocardiogram**. Med Ann Dist Columbia 33: 97-99.
- Greiser K H, Kluttig A, Schumann B, Kors J A, Swenne C A, 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.
- Greiser K H, Kluttig A, Schumann B, Swenne C A, Kors J A, 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.
- Hengeveld S J, van Bommel J H (1976) **Computer detection of P-waves**. Comput Biomed Res 9: 125-132.
- Hofman A, Breteler M M, van Duijn C M, Janssen H L, Krestin G P, Kuipers E J, Stricker B H, Tiemeier H, Uitterlinden A G, Vingerling J R, Witteman J C (2009) **The Rotterdam Study: 2010 objectives and design update**. Eur J Epidemiol 24: 553-572.
- Hofman A, Darwish Murad S, van Duijn C M, Franco O H, Goedegebure A, Ikram M A, Klaver C C, Nijsten T E, Peeters R P, Stricker B H, Tiemeier H W, Uitterlinden A G, Vernooij M W (2013) **The Rotterdam Study: 2014 objectives and design update**. Eur J Epidemiol 28: 889-926.
- Huang H, Liu J, Zhu Q, Wang R, Hu G (2014) **A new hierarchical method for inter-patient heartbeat classification using random projections and RR intervals**. Biomed Eng Online 13: 90.
- Huikuri H V, Stein P K (2012) **Clinical application of heart rate variability after acute myocardial infarction**. Front Physiol 3: 41.

- Jandackova V K, Britton A, Malik M, Steptoe A (2016) **Heart rate variability and depressive symptoms: a cross-lagged analysis over a 10-year period in the Whitehall II study.** Psychol Med 46: 2121-2131.
- Jose A D, Collison D (1970) **The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man.** Cardiovasc Res 4: 160-167.
- Jung J, Heisel A, Tscholl D, Fries R, Schieffer H, Ozbek C (1996) **Assessment of heart rate variability by using different commercially available systems.** Am J Cardiol 78: 118-120.
- Kamath M V, Fallen E L: **Correction of the heart rate variability signal for ectopics and missing beats.** In: Malik M und Camm A J (Hrsg): Heart Rate Variability. Futura, Armonk, 1995, S. 75-85.
- Karjalainen J J, Kiviniemi A M, Hautala A J, Piira O P, Lepojarvi E S, Peltola M A, Ukkola O H, Hedberg P S, Huikuri H V, Tulppo M P (2014) **Determinants and prognostic value of cardiovascular autonomic function in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes.** Diabetes Care 37: 286-294.
- Karlsson M, Hornsten R, Rydberg A, Wiklund U (2012) **Automatic filtering of outliers in RR intervals before analysis of heart rate variability in Holter recordings: a comparison with carefully edited data.** Biomed Eng Online 11: 2.
- Kemp A H, Quintana D S (2013) **The relationship between mental and physical health: insights from the study of heart rate variability.** Int J Psychophysiol 89: 288-296.
- Kleiger R E, Miller J P, Bigger J T, Jr., Moss A J (1987) **Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.** Am J Cardiol 59: 256-262.
- Kligfield P, Gettes L S, Bailey J J, Childers R, Deal B J, Hancock E W, van Herpen G, Kors J A, Macfarlane P, Mirvis D M, Pahlm O, Rautaharju P, Wagner G S (2007) **Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part I: The Electrocardiogram and Its Technology A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology.** J Am Coll Cardiol 49: 1109-1127.
- Koenig J, Thayer J F (2016) **Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis.** Neurosci Biobehav Rev 64: 288-310.
- Kors J A, Crow R S, Hannan P J, Rautaharju P M, Folsom A R (1999) **Comparison of computer-assigned Minnesota Codes with the visual standard method for new coronary heart disease events.** Am J Epidemiol 151: 790-797.
- Kors J A, van Herpen G (2001) **The coming of age of computerized ECG processing: can it replace the cardiologist in epidemiological studies and clinical trials?** Stud Health Technol Inform 84: 1161-1167.
- Krummen D E, Patel M, Nguyen H, Ho G, Kazi D S, Clopton P, Holland M C, Greenberg S L, Feld G K, Faddis M N, Narayan S M (2010) **Accurate ECG diagnosis of atrial tachyarrhythmias using quantitative analysis: a prospective diagnostic and cost-effectiveness study.** J Cardiovasc Electrophysiol 21: 1251-1259.
- Kuch B, Hense H W, Sinnreich R, Kark J D, von Eckardstein A, Sapoznikov D, Bolte H D (2001) **Determinants of short-period heart rate variability in the general population.** Cardiology 95: 131-138.
- Kudat H, Akkaya V, Sozen A, Salman S, Demirel S, Ozcan M, Atilgan D, Yilmaz M, Guven O (2006) **Heart Rate Variability in Diabetes Patients.** J Int Med Res 34: 291-296.
- La Rovere M T, Bigger J T, Jr., Marcus F I, Mortara A, Schwartz P J (1998) **Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction.** Lancet 351: 478-484.
- Liang K-Y, Zeger S L (1986) **Longitudinal data analysis using generalized linear models.** Biometrika 73: 13-22.
- Liao D, Cai J, Brancati F L, Folsom A, Barnes R W, Tyroler H A, Heiss G (1995) **Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus - The ARIC Study.** Diabetes Res Clin Pract 30: 211-221.

- Liao D, Carnethon M, Evans G W, Cascio W E, Heiss G (2002) **Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study.** *Diabetes* 51: 3524-3531.
- Lippman N, Stein K M, Lerman B B (1994) **Comparison of methods for removal of ectopy in measurement of heart rate variability.** *Am J Physiol* 267: H411-418.
- Llamedo M, Martinez J P (2011) **Heartbeat classification using feature selection driven by database generalization criteria.** *IEEE Trans Biomed Eng* 58: 616-625.
- Luz E J, Schwartz W R, Camara-Chavez G, Menotti D (2016) **ECG-based heartbeat classification for arrhythmia detection: A survey.** *Comput Methods Programs Biomed* 127: 144-164.
- Maestri R, Pinna G D, Porta A, Balocchi R, Sassi R, Signorini M G, Dudziak M, Raczak G (2007) **Assessing nonlinear properties of heart rate variability from short-term recordings: are these measurements reliable?** *Physiol Meas* 28: 1067-1077.
- Mäkikallio T H, Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanainen J M, Tulppo M P, Schmidt G, Huikuri H V (2005) **Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era.** *Eur Heart J* 26: 762-769.
- Malik M, Xia R, Odemuyiwa O, Staunton A, Poloniecki J, Camm A J (1993) **Influence of the recognition artefact in automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability.** *Med Biol Eng Comput* 31: 539-544.
- Malik M, Xia R, Poloniecki J, Odemuyiwa O, Farrell T, Staunton A, Camm A (1991) **Influence of the noise and artefact in automatically analysed long term electrocardiograms on different methods for time-domain measurement of heart rate variability.** Beitrag präsentiert bei: *Computers in Cardiology 1991, Proceedings.* (IEEE).
- Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A (1983) **Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings.** *Circ Res* 53: 96-104.
- Mar T, Zaunseder S, Martinez J P, Llamedo M, Poll R (2011) **Optimization of ECG classification by means of feature selection.** *IEEE Trans Biomed Eng* 58: 2168-2177.
- Marchant-Forde R M, Marlin D J, Marchant-Forde J N (2004) **Validation of a cardiac monitor for measuring heart rate variability in adult female pigs: accuracy, artefacts and editing.** *Physiol Behav* 80: 449-458.
- Marzbanrad F, Jelinek H, Ng E, Tamayo M, Hambly B, McLachlan C, Matthews S, Palaniswami M, Khandoker A (2013) **The effect of automated preprocessing of RR interval tachogram on discrimination capability of heart rate variability parameters.** Beitrag präsentiert bei: *Computing in Cardiology Conference (CinC), 2013* (IEEE).
- Migliaro E R, Canetti R, Contreras P, Hakas M (2003) **Heart Rate Variability: Short-Term Studies are as Useful as Holter to Differentiate Diabetic Patients from Healthy Subjects.** *Ann Noninvasive Electrocardiol* 8: 313-320.
- Molina-Picó A, Cuesta-Frau D, Miró-Martínez P, Oltra-Crespo S, Aboy M (2013) **Influence of QRS complex detection errors on entropy algorithms. Application to heart rate variability discrimination.** *Comput Methods Programs Biomed* 110: 2-11.
- Monfredi O, Lyashkov A E, Johnsen A B, Inada S, Schneider H, Wang R, Nirmalan M, Wisloff U, Maltsev V A, Lakatta E G, Zhang H, Boyett M R (2014) **Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate.** *Hypertension* 64: 1334-1343.
- Moody G B, Mark R G (1983) **How can we predict real-world performance of an arrhythmia detector?** *Comput Cardiol* 10: 71-76.
- Mooney C Z, Duval R D: **Bootstrapping: A Nonparametric Approach to Statistical Inference.** Sage, Newbury Park, CA, 1993.
- Mukherjee S, Yadav R, Yung I, Zajdel D P, Oken B S (2011) **Sensitivity to mental effort and test-retest reliability of heart rate variability measures in healthy seniors.** *Clin Neurophysiol* 122: 2059-2066.
- Nabil D, Bereksi-Reguig F (2015) **Ectopic beats detection and correction methods: A review.** *Biomed Signal Process Control* 18: 228-244.

- National Heart Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health (1987) **Manual 5: Electrocardiography**. In ARIC Manuals of Operation (ARIC Coordinating Center, School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC).
- Neumann T, Biermann J, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R, Erbel R (2009) **Herzinsuffizienz**. Dtsch Arztebl International 106: 269-275.
- Nicolini P, Ciulla M M, de 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 Clin Electrophysiol 35: 622-638.
- Nk S, Adhikari P, Poornima V, Rao Kn S (2015) **Correlates of SDNN heart rate variability in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus**. Int J Biomed Adv Res 6: 208-211.
- Nolan R P, Barry-Bianchi S M, Mechettiuc A E, Chen M H (2009) **Sex-based differences in the association between duration of type 2 diabetes and heart rate variability**. Diab Vasc Dis Res 6: 276-282.
- Nolle F, Badura F, Catlett J, Bowser R, Sketch M (1986) **CREI-GARD, a new concept in computerized arrhythmia monitoring systems**. Comput Cardiol 13: 515-518.
- Nolte I M, Munoz M L, Tragante V, Amare A T, Jansen R, Vaez A, von der Heyde B, Avery C L, Bis J C, Dierckx B, van Dongen J, Gogarten S M, Goyette P, Hernesniemi J, Huikari V, Hwang S-J, Jaju D, Kerr K F, Kluttig A, Krijthe B P, Kumar J, van der Laan S W, Lyytikäinen L-P, Maihofer A X, Minassian A, van der Most P J, Müller-Nurasyid M, Nivard M, Salvi E, Stewart J D, Thayer J F, Verweij N, Wong A, Zabaneh D, Zafarmand M H, Abdellaoui A, Albarwani S, Albert C, Alonso A, Ashar F, Auvinen J, Axelsson T, Baker D G, de Bakker P I W, Barcella M, Bayoumi R, Bieringa R J, Boomsma D, Boucher G, Britton A R, Christophersen I, Dietrich A, Ehret G B, Ellinor P T, Eskola M, Felix J F, Floras J S, Franco O H, Friberg P, Gademan M G J, Geyer M A, Giedraitis V, Hartman C A, Hemerich D, Hofman A, Hottenga J-J, Huikuri H, Hutri-Kähönen N, Jouven X, Juntila J, Juonala M, Kiviniemi A M, Kors J A, Kumari M, Kuznetsova T, Laurie C C, Lefrandt J D, Li Y, Li Y, Liao D, Limacher M C, Lin H J, Lindgren C M, Lubitz S A, Mahajan A, McKnight B, zu Schwabedissen H M, Milaneschi Y, Mononen N, Morris A P, Nalls M A, Navis G, Neijts M, Nikus K, North K E, O'Connor D T, Ormel J, Perz S, Peters A, Psaty B M, Raitakari O T, Risbrough V B, Sinner M F, Siscovick D, Smit J H, Smith N L, Soliman E Z, Sotoodehnia N, Staessen J A, Stein P K, Stilp A M, Stolarz-Skrzypek K, Strauch K, Sundström J, Swenne C A, Syvänen A-C, Tardif J-C, Taylor K D, Teumer A, Thornton T A, Tinker L E, Uitterlinden A G, van Setten J, Voss A, Waldenberger M, Wilhelmsen K C, Willemsen G, Wong Q, Zhang Z-M, Zonderman A B, Cusi D, Evans M K, Greiser H K, van der Harst P, Hassan M, Ingelsson E, Järvelin M-R, Kääb S, Kähönen M, Kivimäki M, Kooperberg C, Kuh D, Lehtimäki T, Lind L, Nievergelt C M, O'Donnell C J, Oldehinkel A J, Penninx B, Reiner A P, Riese H, van Rooij A M, Rioux J D, Rotter J I, Sofer T, Stricker B H, Tiemeier H, Vrijkkotte T G M, Asselbergs F W, Brundel B J J M, Heckbert S R, Whitsel E A, den Hoed M, Snieder H, de Geus E J C (2017) **Genetic loci associated with heart rate variability and their effects on cardiac disease risk**. Nature Communications 8: 15805.
- Oweis R J, Al-Tabbaa B O (2014) **QRS Detection and Heart Rate Variability Analysis: A Survey**. Biomedical Science and Engineering 2: 13-34.
- Pan W (2001) **Akaike's information criterion in generalized estimating equations**. Biometrics 57: 120-125.
- Peltola M A (2012) **Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability**. Front Physiol 3: 148.
- Pepe M S: **The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction**. Oxford University Press, Oxford, 2003.
- Pinna G D, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, La Rovere M T, Raczak G (2007) **Heart rate variability measures: a fresh look at reliability**. Clin Sci 113: 131-140.
- Pluim B M, Swenne C A, Zwinderman A H, Maan A C, van der Laarse A, Doornbos J, van der Wall E E (1999) **Correlation of heart rate variability with cardiac functional and metabolic variables in cyclists with training induced left ventricular hypertrophy**. Heart 81: 612-617.
- Poon K, Okin P M, Kligfield P (2005) **Diagnostic performance of a computer-based ECG rhythm algorithm**. J Electrocardiol 38: 235-238.
- Preisser J S, Perin J (2007) **Deletion diagnostics for marginal mean and correlation model parameters in estimating equations**. J Stat Comput 17: 381-393.

- Preisser J S, Qaqish B F (1996) **Deletion Diagnostics for Generalised Estimating Equations**. *Biometrika* 83: 551-562.
- Ramaekers D, Ector H, Aubert A, Rubens A, van de Werf F (1998) **Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective?** *Eur Heart J* 19: 1334-1341.
- Rautaharju P, Rautaharju F: **Investigative Electrocardiography in Epidemiological Studies and Clinical Trials**. Springer Verlag, London, 2007.
- Rautaharju P M, Wolf H K, Eifler W J, Blackburn H (1976) **A simple procedure for positioning precordial ECG and VCG electrodes using an electrode locator**. *J Electrocardiol* 9: 35-40.
- Reunanen A, Aromaa A, Pyorala K, Punsar S, Maatela J, Knekt P (1983) **The Social Insurance Institution's coronary heart disease study. Baseline data and 5-year mortality experience**. *Acta Med Scand Suppl* 673: 1-120.
- Robert Koch-Institut (Hrsg): **Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis**. RKI, Berlin, 2015.
- Ryan S M, Goldberger A L, Pincus S M, Mietus J, Lipsitz L A (1994) **Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men?** *J Am Coll Cardiol* 24: 1700-1707.
- Sacha J (2014) **Interaction between heart rate and heart rate variability**. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 19: 207-216.
- Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Muller A, Piskorski J, Barthel P, Schmidt G (2014) **Gender differences in the interaction between heart rate and its variability - how to use it to improve the prognostic power of heart rate variability**. *Int J Cardiol* 171: e42-45.
- Salo M A, Huikuri H V, Seppanen T (2001) **Ectopic beats in heart rate variability analysis: effects of editing on time and frequency domain measures**. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 6: 5-17.
- Sammito S, Böckelmann I (2015) **Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Mathematische Basis und praktische Anwendung**. *Herz* 40 Suppl 1: 76-84.
- Sandercock G R, Bromley P D, Brodie D A (2005) **The reliability of short-term measurements of heart rate variability**. *Int J Cardiol* 103: 238-247.
- SAS Inc (2010) **Jackknife and Bootstrap Analyses**. URL: <http://support.sas.com/kb/24/982.html> [Stand: 1.3.2018].
- Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri H V, Peng C K, Schmidt G, Yamamoto Y (2015) **Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society**. *Europace* 17: 1341-1353.
- Schroeder E B, Chambless L E, Liao D, Prineas R J, Evans G W, Rosamond W D, Heiss G (2005) **Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study**. *Diabetes Care* 28: 668-674.
- Seyd P T A, Ahamed V I T, Jacob J, Joseph K P (2008) **Time and Frequency Domain Analysis of Heart Rate Variability and their Correlations in Diabetes Mellitus**. *International Journal of Medical, Health, Biomedical, Bioengineering and Pharmaceutical Engineering* 15: 624-627.
- Shaffer F, Ginsberg J P (2017) **An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms**. *Front Public Health* 5: 258.
- Sharipov O S: **Glivenko-Cantelli Theorems**. In: Lovric M (Hrsg): *International Encyclopedia of Statistical Science*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2011, S. 612-614.
- Sloan R P, Huang M-H, McCreath H, Sidney S, Liu K, Dale Williams O, Seeman T (2008) **Cardiac autonomic control and the effects of age, race, and sex: The CARDIA study**. *Auton Neurosci* 139: 78-85.
- Smisek R, Marsanova L, Nemcova A, Vitek M, Kozumplik J, Novakova M (2016) **CSE database: extended annotations and new recommendations for ECG software testing**. *Med Biol Eng Comput* 55: 1473-1482.

- Snyder C S, Fenrich A L, Friedman R A, Macias C, O'Reilly K, Kertesz N J (2003) **The emergency department versus the computer: which is the better electrocardiographer?** *Pediatr Cardiol* 24: 364-368.
- Stapelberg N J, Neumann D L, Shum D H, McConnell H, Hamilton-Craig I (2016) **A preprocessing tool for removing artifact from cardiac RR interval recordings using three-dimensional spatial distribution mapping.** *Psychophysiology* 53: 482-492.
- Stapelberg N J, Neumann D L, Shum D H K, McConnell H, Hamilton-Craig I (2018) **The sensitivity of 38 heart rate variability measures to the addition of artifact in human and artificial 24-hr cardiac recordings.** *Ann Noninvasive Electrocardiol* 23: e12483.
- Statistisches Bundesamt (2017) **Todesursachen.** URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursache.html> [Stand: 28.3.2017].
- Stauss H M (2014) **Heart rate variability: just a surrogate for mean heart rate?** *Hypertension* 64: 1184-1186.
- Stein K M, Borer J S, Okin P M, Kligfield P (1992) **Prognostic value of heart rate variability measures in patients with chronic, nonischemic mitral regurgitation.** *J Electrocardiol* 25 Suppl: 220.
- Stein P K (2010) **Heart rate variability and longevity.** *Am J Cardiol* 106: 910.
- Stein P K, Domitrovich P P, Hui N, Rautaharju P, Gottdiener J (2005a) **Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses.** *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 954-959.
- Stein P K, Domitrovich P P, Huikuri H V, Kleiger R E, Cast I (2005b) **Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction.** *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 13-20.
- Stein P K, Domitrovich P P, Kleiger R E, Cast Investigators (2004) **Including patients with diabetes mellitus or coronary artery bypass grafting decreases the association between heart rate variability and mortality after myocardial infarction.** *Am Heart J* 147: 309-316.
- Stein P K, Domitrovich P P, Kleiger R E, Schechtman K B, Rottman J N (2000) **Clinical and demographic determinants of heart rate variability in patients post myocardial infarction: insights from the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST).** *Clin Cardiol* 23: 187-194.
- Storck N, Ericson M, Lindblad L, Jensen-Urstad M (2001) **Automatic computerized analysis of heart rate variability with digital filtering of ectopic beats.** *Clin Physiol* 21: 15-24.
- Taddei A, Distante G, Emdin M, Pisani P, Moody G B, Zeelenberg C, Marchesi C (1992) **The European ST-T database: standard for evaluating systems for the analysis of ST-T changes in ambulatory electrocardiography.** *Eur Heart J* 13: 1164-1172.
- Teijeiro T, Felix P, Presedo J, Castro D (2016) **Heartbeat classification using abstract features from the abductive interpretation of the ECG.** *IEEE J Biomed Health Inform* 22: 409-420.
- Tsuji H, Larson M G, Venditti F J, Jr., Manders E S, Evans J C, Feldman C L, Levy D (1996a) **Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study.** *Circulation* 94: 2850-2855.
- Tsuji H, Venditti F J, Jr., Manders E S, Evans J C, Larson M G, Feldman C L, Levy D (1996b) **Determinants of heart rate variability.** *J Am Coll Cardiol* 28: 1539-1546.
- Umetani K, Singer D H, 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.
- van Bemmel J H, Kors J A, van Herpen G (1990) **Methodology of the modular ECG analysis system MEANS.** *Methods Inf Med* 29: 346-353.
- van Hoogenhuyze D, Weinstein N, Martin G J, Weiss J S, Schaad J W, Sahyouni X N, Fintel D, Remme W J, Singer D H (1991) **Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease.** *Am J Cardiol* 68: 1668-1676.

- Voss A, Heitmann A, Schroeder R, Peters A, Perz S (2012) **Short-term heart rate variability-age dependence in healthy subjects**. *Physiol Meas* 33: 1289-1311.
- Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S (2015) **Short-term heart rate variability-influence of gender and age in healthy subjects**. *PLoS One* 10: e0118308.
- Wang H-M, Huang S-C (2012) **SDNN/RMSSD as a Surrogate for LF/HF: A Revised Investigation**. *Modelling and Simulation in Engineering* 2012: 8.
- Wehrens R, Putter H, Buydens L M (2000) **The bootstrap: a tutorial**. *Chemom Intell Lab Syst* 54: 35-52.
- Wikimedia Commons contributors (2016) **File: EKG Complex de.svg**. URL: [https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:EKG\\_Complex\\_de.svg&oldid=194734188](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:EKG_Complex_de.svg&oldid=194734188) [Stand: 8.2.2017].
- Willems J L, Abreu-Lima C, Arnaud P, van Bommel J H, Brohet C, Degani R, Denis B, Gehring J, Graham I, van Herpen G, Machado H, Macfarlane P W, Michaelis J, Mouloupoulos S D, Rubel P, Zywiets C (1991) **The Diagnostic Performance of Computer Programs for the Interpretation of Electrocardiograms**. *N Engl J Med* 325: 1767-1773.
- Willems J L, Arnaud P, van Bommel J H, Bourdillon P J, Degani R, Denis B, Graham I, Harms F M A, Macfarlane P W, Mazzocca G, Meyer J, Zywiets C (1987) **A reference data base for multilead electrocardiographic computer measurement programs**. *J Am Coll Cardiol* 10: 1313-1321.
- Willems J L, Arnaud P, van Bommel J H, Degani R, Macfarlane P W, Zywiets C (1990) **Common standards for quantitative electrocardiography: goals and main results. CSE Working Party**. *Methods Inf Med* 29: 263-271.
- Winter J (2016) **Rhythm strips**. URL: <https://ecg-educator.blogspot.de/2016/11/ecg-rhythm-strips.html> [Stand: 8.2.2017].
- Xia R, Odemuyiwa O, Gill J, Malik M, Camm A J (1993) **Influence of recognition errors of computerised analysis of 24-hour electrocardiograms on the measurement of spectral components of heart rate variability**. *Int J Biomed Comput* 32: 223-235.
- Ye C, Kumar B V, Coimbra M T (2012) **Heartbeat classification using morphological and dynamic features of ECG signals**. *IEEE Trans Biomed Eng* 59: 2930-2941.
- Young F L, Leicht A S (2011) **Short-term stability of resting heart rate variability: influence of position and gender**. *Appl Physiol Nutr Metab* 36: 210-218.
- Zeger S L, Liang K Y (1986) **Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes**. *Biometrics* 42: 121-130.
- Zulfiqar U, Jurivich D A, Gao W, Singer D H (2010) **Relation of High Heart Rate Variability to Healthy Longevity**. *Am J Cardiol* 105: 1181-1185.

## 8 Thesen

- (1) Mit der Erhebung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) lässt sich bekanntlich eine Aussage über den Zustand des autonomen Nervensystems treffen. Eine eingeschränkte HRV ist ein Marker der autonomen Dysfunktion und ein früher Prognosefaktor für erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.
- (2) Die Berechnung der HRV-Parameter setzt eine um Ektopien und Artefakte bereinigte Abfolge von Normalschlägen im EKG voraus. Ein einzelner fehlerhaft als Normalschlag typisierter QRS-Komplex kann eine beträchtliche Abweichung des HRV-Parameters vom wahren Wert nach sich ziehen.
- (3) Die Ziele dieser Arbeit sind zum einen der Vergleich des automatischen QRS-Typisierungsprogramms MEANS mit einem visuellen Editierverfahren und zum anderen der Einfluss dieser beiden Methoden auf die HRV-Berechnungen und deren Assoziationen mit kardiovaskulären Risikofaktoren.
- (4) Analysiert wurden die 20min-EKGs von 1.674 Probanden der CARLA-Studie, einer Kohortenstudie zu kardiovaskulären Risiken in der älteren Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle (Saale). Als wichtigster HRV-Parameter wurde hauptsächlich die SDNN (Standardabweichung aller normal-normal Intervalle) untersucht.
- (5) 99% aller QRS-Komplexe werden von MEANS korrekt erkannt. Die globale (alle Schläge gleich gewichtet) Sensitivität beträgt für SVES/VES/Artefakt 38/93/41% und Spezifität 100/100/99%, die mittlere Sensitivität (alle EKGs gleich gewichtet) entsprechend 61/98/56% und die Spezifität 100/100/100%. Die gleiche Betrachtung für die Nicht-Sinus-Schlagerkennung ergibt für den globalen Fall eine Sensitivität von 65% und Spezifität von 99% sowie gemittelt 76% und 99%.
- (6) Die Mehrheit der Falschbestimmungen konzentriert sich auf wenige EKGs. Die Beschreibung der Performanzwerte mit einer verallgemeinerten Schätzgleichung führte zu mit den Modellannahmen divergierenden Ergebnissen. Dieser Effekt konnte im Rahmen der Arbeit nicht zufriedenstellend geklärt werden. Ausreißer beeinflussen hier die Ergebnisse stark.
- (7) Aus den von MEANS bearbeiteten EKGs werden im Mittel um ca. 1,4ms [95% KI: 1,0;1,7] größere SDNN-Werte ermittelt als aus den visuell editierten. Verantwortlich dafür sind als Normalschlag typisierte SVES. Ein grafischer Me-

thodenvergleich mit dem Bland-Altman-Verfahren zeigt, dass EKGs mit eben diesen Fehltypisierungen als Ausreißer dominieren. Zwischen dem relativen Anteil falsch bestimmter Sinusschläge im EKG und der dadurch verursachten Änderung des berechneten SDNN-Wertes besteht ein linearer, monoton steigender Zusammenhang. Sieben Prozent falsch erkannter Schläge verdoppeln im Mittel die SDNN.

- (8) Es konnte keine Abhängigkeit der Assoziation der kardiovaskulären Risikofaktoren Geschlecht, Diabetes, überlebter Myokardinfarkt und Alter mit der SDNN von der Editiermethode nachgewiesen werden.
- (9) Ein automatischer Algorithmus wie MEANS zur Bereinigung der EKGs von nicht-normalen Schlägen erscheint für einen Einsatz bei großen bevölkerungsbezogenen Studien mit HRV-Bezügen geeignet zu sein. Damit kann der durch manuell-visuelle Kontrolle bisher anfallende enorme Aufwand deutlich vermindert werden.
- (10) Zur weiteren Stützung dieser Aussage bieten sich die Ausweitung der Auswertung auf weitere HRV-Parameter aus dem Zeit-, Frequenz- und nichtlinearen Bereich sowie die Validierung anhand von Ergebnissen in anderen unabhängigen Populationen an.

---

# Tabellarischer Lebenslauf

## Schulische Ausbildung

|             |   |
|-------------|---|
| 1967 – 1975 | Grundschule und POS Teutschenthal                                 |
| 1975 – 1977 | EOS Adolf Reichwein Halle (Saale)                                 |
| 1977 – 1979 | Spezialklassen für Mathematik und Physik der MLU Halle-Wittenberg |
| 1979        | Abitur (Prädikat „Ausgezeichnet“)                                 |

## Akademische Laufbahn

|             |   |
|-------------|---|
| 1981 – 1986 | Studium der Physik an der MLU Halle-Wittenberg  |
| 1985 – 1986 | Teilstudium am Institut für Festkörperphysik<br>(Universität Riga, Lettland)                            |
| 1986        | Abschluss: Diplom-Physiker (Prädikat „Ausgezeichnet“)   |
| 1992        | Weiterbildung zum Medizin-Physiker  |
| 2015        | Weiterbildung im MSE-Modul „Medizinische Biometrie“<br>(Universität Düsseldorf, DDZ, Prof. Guido Giani) |

## Berufserfahrung

|             |  |
|-------------|--|
| 1986 – 1992 | Aspirant/Forschungsstudent an der Sektion Physik<br>der MLU Halle-Wittenberg |
| 1992 – 1992 | Vertriebsingenieur für NEXT Computer bei solutions ic Halle                  |
| 1992 – 1994 | Vertriebsingenieur für Röntgentechnik bei medtec Halle (Saale)               |
| seit 1994   | selbstständiger Unternehmer (AbaMediCus GbR)                                 |

---

# Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe. Alle den benutzten Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen sind als solche einzeln kenntlich gemacht.

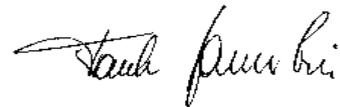
Diese Arbeit ist bislang keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden und auch nicht veröffentlicht worden.

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

Halle, den 10.9.2018

---

Ort, Datum



---

Unterschrift

---

## Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Halle, den 10.9.2018

---

Ort, Datum

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Stach P. M. B. i.', written above a horizontal line.

---

Unterschrift

---

## Danksagung

Herrn Professor Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting gilt zu allererst mein Dank für die Überlassung des Themas und die kritische und fordernde Begleitung bei der Einarbeitung in die Fachthematik und die Erstellung des Manuskriptes. Ohne seine Beharrlichkeit wäre das Zustandekommen der Arbeit nicht möglich gewesen.

Besonders verbunden bin ich Herrn Dr. rer. medic. Alexander Kluttig für seine umfangreiche fachliche Betreuung und ständige Bereitschaft zur Diskussion aller auftretenden Fragen und Probleme.

Frau Dr. med. Ina Stabenow hat mich bei der Auswertung von EKGs und beim Begreifen kardiologischer Zusammenhänge sehr unterstützt, wofür ich ihr herzlich danken möchte.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI) der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bin ich dankbar für die freundliche Aufnahme und Unterstützung.

Meinen Kolleginnen und Kollegen von AbaMediCus danke ich für die erhaltene Hilfe und Rückendeckung.

Die CARLA-Studie wurde gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie durch das Kultusministerium des Landes Sachsen-Anhalt.