

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Veränderung der Herzfrequenzvariabilität über die Zeit anhand von Daten der CARLA-Studie

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
für das Fachgebiet Epidemiologie

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

von Konstantin Friedemann Hollmann
geboren am 21.03.1984 in Selb

Betreuer Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting

Gutachter 1. Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting
 2. Prof. Dr. med. Karl Werdan
 3. Prof. Dr. med. Georg Schmidt, München

5.2.2019
26.8.2019

Referat

Zielsetzung: Als Marker der autonomen Dysfunktion steht eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität (engl. heart rate variability, HRV) im Zusammenhang mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen der Assoziation zwischen Risikofaktoren für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) und einer verminderten HRV im Querschnitt sind inkonsistent. Die Erhebung des ersten Follow-ups der CARLA-Studie nach vier Jahren ermöglichte die Untersuchung dieser Zusammenhänge im Längsschnitt.

Methoden: Realisiert wurde die Untersuchung anhand von Basis- und Follow-up-Erhebung der CARLA-Studie mit 1 281 Probanden (46 % Frauen). Aus 20-Minuten EKGs wurden zeitbezogene und frequenzbezogene HRV-Indizes berechnet. Unter Verwendung linearer multivariabler Regressionsmodelle wurden die Zusammenhänge zwischen Determinanten und der HRV-Veränderung analysiert. Anhand von Poincaré-Plots erfolgte eine Untersuchung auf *Erratic Sinus Rhythms* (ESR).

Ergebnisse: Die Analyse des 4-Jahres-Follow-ups ergab keine schlüssigen Assoziationen zwischen Risikofaktoren für CVD und der Veränderung der HRV über die Zeit. Die ermittelten HRV-Veränderungen waren mehrheitlich nicht signifikant. Bei über 65-Jährigen Männern zeigte sich ein unerwarteter Anstieg der *High frequency power* (HF). Die Vermutung einer Maskierung dieser unerwarteten Zunahme durch ESR konnte bestätigt werden.

Zusammenfassung: Die angenommenen Assoziationen zwischen Risikofaktoren für CVD und der HRV-Veränderung über die Zeit konnten nicht bestätigt werden. Fraglich ist, ob die HF (ms^2), speziell im höheren Alter, neben vagalen Einflüssen noch altersbezogene Aspekte widerspiegelt oder sogar einen protektiven Einfluss darstellt. Weitere Untersuchungen mit älteren Kohorten sind erforderlich.

Inhaltsverzeichnis

Referat	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1. HRV – Marker des autonomen Systems.....	2
1.2. Bedeutung der HRV als prognostischer Marker.....	4
1.3. HRV-Messung.....	5
1.4. Determinanten der HRV im Längsschnitt.....	12
2. Zielstellung.....	14
3. Material und Methodik.....	16
3.1. Datenerhebung und Erhebungsmethodik.....	16
3.2. Statistische Methoden.....	19
4. Ergebnisse.....	22
4.1. Darstellung der untersuchten Population.....	22
4.2. Darstellung der HRV-Parameter.....	25
4.3. Einfluss der Herzfrequenz auf die HRV-Veränderung.....	27
4.4. Einfluss von Alter und Geschlecht auf die HRV-Veränderung.....	28
4.5. Einfluss von CVD auf die HRV-Veränderung.....	37
4.6. Darstellung der Einflussvariablen auf die HRV-Veränderung.....	38
4.7. Sensitivitätsanalyse durch den Ausschluss von ESR.....	43
5. Diskussion.....	48
6. Zusammenfassung.....	58
7. Literaturverzeichnis.....	59
8. Thesen.....	66
9. Anlagen.....	67
Eidesstattliche Erklärung.....	VIII
Erklärung über frühere Promotionsversuche.....	IX
Vita	X
Danksagung.....	XI

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
BMI	Body Mass Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CVD	Cardiovascular Disease
DAG	Directed Acyclic Graph
DAN	Diabetische autonome Neuropathie
DFA	Detrended fluctuation analyses
EKG	Elektrokardiographie
ESR	Erratic Sinus Rhythm
FFT	Fast Fourier Transformation
HCN-Kanäle	Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel
HF	High Frequency
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HTN	Arterieller Hypertonus
KHK	Koronare Herzerkrankung
LF	Low Frequency
MEANS	Modular ECG Analysis System
MI	Myokardinfarkt
PNP	Polyneuropathie
PSD	Power spectral density
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SD	Standardabweichung
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervalle
ÜG	Übereinstimmungsgrenze
UHF	Ultra High Frequency
VLF	Very Low Frequency
VNS	Vegetatives Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: HRV-Parameter aus dem Zeitbereich (Quelle: Eigene Darstellung nach Malik et al. 2008:358) ...	8
Tab. 2: HRV-Parameter des Frequenzbereichs	9
Tab. 3: Charakteristika der Probanden zum Zeitpunkt T ₁	24
Tab. 4: Mittlere HRV-Indizes aus T ₁ und T ₂ sowie mittlere Veränderung mit 95% Konfidenzintervall...	25
Tab. 5: Einfluss der Herzfrequenz auf Δ HRV. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung	28
Tab. 6: Mittlere und prozentuale HRV-Veränderung nach Geschlecht und 10-Altersstrata	29
Tab. 7: Einfluss Alter (Jahren) auf Δ HRV. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung	30
Tab. 8: Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ SDNN (ms). Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung	31
Tab. 9: Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ HF (ms ²). Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung	32
Tab. 10: Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ LF (ms ²). Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung	34
Tab. 11: Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ LF/HF. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung	35
Tab. 12: Vergleich mittlerer HRV-Indizes mit und ohne CVD zu T ₁ , stratifiziert nach Geschlecht.	37
Tab. 13: Einfluss von CVD auf Δ HRV, getrennte Regression nach Geschlecht und HRV Parameter	38
Tab. 14: Einflussgrößen auf die Veränderung der SDNN (ms) über die Zeit	39
Tab. 15: Einflussgrößen auf die Veränderung der HF (ms ²) über die Zeit	40
Tab. 16: Einflussgrößen auf die Veränderung der LF (ms ²) über die Zeit	41
Tab. 17: Einflussgrößen auf die Veränderung der LF/HF über die Zeit	42
Tab. 18: Prävalenz von ESR nach Altersgruppen und Geschlecht in T ₁	43
Tab. 19: Kreuztabelle zur Prävalenz von ESR zu den Erhebungen T ₁ und T ₂	44
Tab. 20: Mittlere jährliche kumulative Inzidenz von ESR nach Altersgruppe	44
Tab. 21: Mittlere Veränderung von HRV und HR, stratifiziert nach Geschlecht und ESR-Status	45
Tab. 22: Einfluss von prävalenten ESR auf HRV-Veränderung nach Geschlecht und Adjustierung	45
Tab. 23: Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ SDNN. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung	67
Tab. 24: Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ HF. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung	67
Tab. 25: Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ LF. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung	68
Tab. 26: Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ LF/HF. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung	68
Tab. 27: Einfluss von HTN auf Δ HRV über die Zeit. Getrennt nach Geschlecht und HRV Parametern .	69
Tab. 28: Effektschätzung von HTN auf Δ HRV ohne ESR nach Geschlecht und Adjustierung	69
Tab. 29: Einfluss von Diabetes mellitus auf Δ HRV, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung	69
Tab. 30: Effektschätzung von Diabetes auf Δ HRV ohne ESR nach Geschlecht und Adjustierung	70
Tab. 31: Einfluss von Myokardinfarkt auf Δ HRV. Getrennt nach Geschlecht und Adjustierung	70
Tab. 32: Einfluss von Apoplex auf Δ HRV. Getrennt nach Geschlecht und Adjustierung	71
Tab. 33: Einfluss von CVD auf Δ HRV ohne ESR, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung	71
Tab. 34: Einfluss von Tabakkonsum auf Δ HRV, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung	72
Tab. 35: Einfluss des Alkoholkonsums auf Δ HRV, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung	72
Tab. 36: Einfluss des BMI auf die Δ HRV über die Zeit, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung	73
Tab. 37: Einfluss durch Einnahme von Beta-Blockern auf Δ HRV, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung	73

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. EKG mit variierenden Intervallangaben (ms), R-Zacke und P-Welle.....	6
Abb. 2. RR-Tachogramm, schematisch	6
Abb. 3. Frequenzspektrum eines 24h-Holter EKGs.....	9
Abb. 4. Poincaré Plot, SD und Ellipse exemplarisch eingezeichnet	11
Abb. 5. Muster in Poincaré Plots	22
Abb. 6. Zusammensetzung und Ausschluss-Gründe des Studienkollektivs.....	23
Abb. 7. Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation zum Zeitpunkt T1; Zuordnung der Altersstrata zum Zeitpunkt T1; Anteil an der Gesamtgröße der Studienkohorte in Prozent.....	23
Abb. 8. Histogramme der HRV-Veränderung nach Geschlecht	26
Abb. 9. Bland-Altman-Plots der HRV-Parameter; ÜG Übereinstimmungsgrenze	27
Abb. 10. Regression SDNN aus T ₁ und T ₂ sowie Veränderung nach Alter	32
Abb. 11. Regression HF (ms ²) aus T ₁ und T ₂ sowie Veränderung nach Alter	34
Abb. 12. Regression LF (ms ²) aus T ₁ und T ₂ sowie Veränderung nach Alter.....	35
Abb. 13. Regression LF/HF aus T ₁ und T ₂ sowie Veränderung nach Alter	36
Abb. 14. Prävalenz von ESR nach Altersgruppe und Zeitpunkt der Erhebung: Angaben in Prozent; Altersangaben auf Zeitpunkt T ₁ bezogen. Prävalenzen zum Zeitpunkt T ₁ links bzw. T ₂ rechts	44
Abb. 15. Quadratische Regression von Δ HF nach Alter zu T ₁ bei ESR vs. ohne ESR: Y-Achse logarithmisch skaliert; Regressionslinien mit 95 % Konfidenzintervallen hinterlegt; Getrennte Regression nach Geschlecht; Blau ESR +; Rot ESR -	46

1. Einleitung

Krankheiten des Herzkreislaufsystems verursachten 2013 in Deutschland 39,6 % aller Todesfälle und stehen damit an erster Stelle aller Todesursachen. Die Klasse der Herz-Kreislauf-Erkrankungen (engl. cardiovascular diseases, CVD) bildete mit 46,4 Mrd. Euro (2015) den größten Anteil der Gesundheitsausgaben (gesamt 338,2 Mrd.) [1].

Unter den CVD stellen die Koronare Herzkrankung (KHK) sowie der Schlaganfall die häufigsten Todesursachen dar [2]. Nach Datenlage des Augsburger Herzinfarktregisters (2015) konnte die Sterblichkeitsrate von Patientinnen und Patienten mit Herzinfarkt vor Einlieferung in das Krankenhaus sowie innerhalb der ersten Behandlungstage seit 1985 gesenkt werden. Durch verbesserte Notfall- und Akutversorgung sowie Rehabilitation konnte auch das Rezidivrisiko reduziert werden. Dennoch treten gut ein Viertel der Sterbefälle durch Herzinfarkt vor Erreichen der Klinik auf [3]. Eine verstärkte Primärprävention durch konsequente Reduktion der Risikofaktoren, könnte einen erheblichen Beitrag zur Minimierung der Herzinfarktsterblichkeit leisten.

Zu den häufigsten *beeinflussbaren* Risikofaktoren der CVD zählen Hypertonie, Diabetes Mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas sowie gesundheitsbeeinträchtigende Verhaltensweisen wie Rauchen, körperliche Inaktivität und ungesunde Ernährung [4].

Das Führen eines gesunden Lebensstils kann einer späteren pharmakologischen Behandlung Vorsorge leisten. Hierunter zählt zum Beispiel regelmäßiger Ausdauersport wie Radfahren oder Schwimmen. Bereits 15 Minuten Gehen am Tag hat einen positiven Effekt auf die Gesundheit [5]. Außerdem bildet der Verzehr von Obst und Gemüse, abwechslungsreiche und fettarme Kost die Basis einer gesunden Ernährung.

Als bedeutendster vermeidbarer Einzelfaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen steht das Rauchen mit einer Mortalität von etwa 121 000 Menschen im Jahr 2013. Dies entspricht 13,5 % aller Todesfälle bundesweit. Einem Drittel aller durch das Rauchen verursachten Todesfälle liegen Erkrankungen des Herzkreislaufsystems zugrunde [6].

Mit CVD geht eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems einher [7]. Diese besteht aus einer verstärkten Aktivierung des sympathischen Reflexbogens sowie einer Inhibition des Vagotonus. Das Resultat ist eine erhöhte Herzfrequenzlage und einer veränderte Herzmodulation. Bekannt ist, dass eine autonome Dysbalance mit einer erhöhten Mortalität nach Myokardinfarkt (MI) einhergeht [8–10]. Darüber hinaus gibt es eine Assoziation zwischen ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod.

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) beschreibt die Fluktuation der Intervalle zwischen den Herzschlägen und gilt als Marker des autonomen Nervensystems. Da deren Indizes durch Elektrokardiographie (EKG) zugänglich sind, bietet die HRV als nichtinvasives Verfahren eine Möglichkeit die autonome Reaktionslage einzuschätzen [7, 9].

Eine verminderte HRV zeigt sich mit zunehmendem Alter sowie bei Erkrankungen des Kreislaufsystems (e.g. Bluthochdruck, Diabetes), bei diabetischer Polyneuropathie und linksventrikulärer Dysfunktion [7, 10]. Eine reduzierte Variabilität in der Phase nach akutem Myokardinfarkt (MI) gilt als Indikator eines erhöhten Mortalitätsrisikos [11, 12]. Ebenso spielen psychosoziale Faktoren eine Rolle. Bei Probanden mit Depressionen wurde eine verminderte HRV beobachtet [13, 14].

Überwiegend in Querschnittstudien wurden bereits zahlreiche Einflussfaktoren auf die HRV untersucht. Hierunter zählen Parameter, wie Alter, Geschlecht, Atmung, Trainingszustand, Valsalva-Manöver, die Tageszeit, das psychosoziale Umfeld, Ernährung, Körperlage und Medikamente (z.B. Atropin, β -Rezeptorenblocker). Diese Analysen erfolgten dabei überwiegend an *gesunden* Probanden, mittleren Alters [15–17].

Nur wenig analysiert wurde die HRV bisher auf Bevölkerungsebene im Längsschnitt und in Bezug auf Determinanten der HRV-Veränderung. Unklar ist außerdem die Stellung der autonomen Funktion in Beziehung zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Herz-Kreislauf-erkrankungen.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Determinanten und HRV-Veränderung im Längsschnitt anhand einer repräsentativen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle, die im Rahmen der CARLA-Studie erhoben wurden.

1.1. HRV – Marker des autonomen Systems

Als Herzfrequenz (engl. Heart Rate, HR) bezeichnet man die Anzahl von Herzaktionen je Zeiteinheit. Die Oszillationen der Intervalle zwischen den Herzschlägen wird als Herzfrequenzvariabilität (engl. Heart Rate Variability, HRV) bezeichnet.

Die Impulse für die Herzaktivität werden durch den Sinusknoten abgegeben. Die intrinsische Eigenfrequenz des Sinusknotens liegt, je nach Literaturquelle, zwischen 80-120 Schlägen pro Minute [17]. Neben dem intrinsischen, autonomen Taktgeber unterliegt die HR auch einem extrinsischen Regelsystem in welchem Herz, Kreislauf, Temperatur, Metabolismus und psychische Faktoren eine Rolle spielen.

Übergeordnetes Ziel der Steuerung der HR ist die Beibehaltung einer adäquaten Gewebsperfusion. Die kurzfristige Regulation erfolgt überwiegend durch *neuronale*, die langfristige eher durch *humorale* Mechanismen [18].

Über *neuronale* Mechanismen wirkt das vegetative Nervensystem (VNS, syn. Autonomes Nervensystem). Es verfügt über zwei Reflexbögen:

Der *hemmende* Reflexbogen des VNS wird als Parasympathikus (Syn. Vagus) bezeichnet. Dessen Nervenkerne liegen im Nucleus dorsalis nervi vagi. Die Efferenzen des Vagus verlaufen entlang der Carotiden in den Thorax [19]. Die Signalwirkung erfolgt durch den Botenstoff Acetylcholin, welcher an den prä- und postsynaptischen Nervenendigungen freigesetzt wird. Dieser vermittelt über muskarinische (M_2 -) Rezeptoren des Sinusknotens eine Hyperpolarisation sowie eine Verlangsamung der Depolarisationsrate. Dies hat eine Senkung der Herzfrequenz zur Folge [17, 20].

Der als Sympathikus bezeichnete Anteil des VNS vermittelt seine *stimulierende* Wirkung über die Hormone Adrenalin und Noradrenalin, welche durch die Nebennierenrinde ins Plasma ausgeschüttet werden und über die β_1 -Rezeptoren von Sinus- sowie AV-Knoten wirken. Eine cAMP vermittelte Stimulierung von HCN-Kanälen (Syn. Funny Channel) hat einen verstärkten Natrium-Einstrom und eine erhöhte Depolarisation zur Folge [17, 20].

In verschiedenen Versuchen konnte, durch Blockade des Parasympathikus mittels Atropin bzw. des Sympathikus mit Propranolol, die zweizügige Funktionsweise des VNS gezeigt werden [21, 22].

Präganglionäre sympathische Afferenzen des Rückenmarks unterhalten eine Ruheaktivität durch stetige Freisetzung von Acetylcholin u. a. zur Erhaltung des Blutdrucks. Diese exzitatorischen Signale werden durch Neurone der rostralen ventrolateralen Medulla vermittelt [23]. Die Medulla oblongata dient als Integrationszentrum von Hormonen, supramedullären Neuronen, Medikamenten und des kardiovaskulären Systems [17].

Wichtigster Regulator des kardiovaskulären Systems ist der *Barorezeptorenreflex*, welcher sensibel auf Dehnung von Mechanorezeptoren in Aorta, Carotissinus, Herzvorhöfen, Ventrikeln und Pulmonalvenen reagiert. Dessen Efferenzen projizieren in den Ncl. Traktus solitarii der Medulla oblongata. Von diesem sind wiederum Neurone mit der rostralen ventrolateralen Medulla bzw. Ncl. ambiguus verschaltet, wo sie sympathische bzw. parasympathische Signale beeinflussen [18].

Auf *hormoneller* Ebene reagiert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) auf verminderte Dehnung von Barorezeptoren mit Blutdruckreduktion. Sympathische Nervenendigungen bewirken durch Renin-Ausschüttung im Nierenmark die Aktivierung des RAAS. In der Niere führt dies durch Salz- und Wasserretention zu einem Anstieg des Blutdrucks. Diesen Effekt verantworten noch weitere Botenstoffe, die sehr wirksam sind und den langfristigen Regulationsmechanismen des Blutdrucks angehören [18].

Eine weitere Modulation der HR erfolgt durch die *respiratorische Sinusarrhythmie* (RSA). Sie beinhaltet einen Anstieg der HR bei Inspiration bzw. einen Abfall bei Expiration. Die atembabhängige Modulation der HR ist notwendig, um, trotz fluktuierender intrathorakaler Druckverhältnisse, einen kontinuierlichen Blutfluss und somit den notwendigen Diffusionsgradienten für Sauerstoff in der Lunge zu erhalten [17, 24, 25].

Die Einflüsse der genannten Regelkreise bilden sich in der HRV ab. Die HRV kann daher als Indikator für die Funktionsweise dieser Organsysteme aufgefasst werden. Die Fähigkeit zur Änderung des Herzrhythmus ist Ausdruck der Anpassungsfähigkeit des Organismus an beliebige Einwirkungen der inneren und äußeren Umgebung.

Auch unter konstanten Bedingungen weist die HR eine Variabilität auf. In Ruhe überwiegt die Aktivität des Parasympathikus den Sympathikus. Dies führt zu einer erhöhten Variabilität des Herzrhythmus [17, 26]: Die Variabilität der Intervalle zwischen den Herzschlägen nimmt zu.

1.2. Bedeutung der HRV als prognostischer Marker

Erste klinische Bedeutung in der modernen Medizin erlangte die HRV in den 60er Jahren. Seitdem wird sie in Form der Kardiotokographie in der Geburtshilfe eingesetzt [27]. Alterationen der Herzfrequenz werden hierbei als Indikator der fetalen Kreislauffunktion herangezogen. Entgegen den etablierten HRV-Indizes unterteilt man die fetale Herzfrequenz in lang-, mittel- und kurzfristige Oszillationen. Der Mittelwert, der über einen längeren Zeitraum gemessenen fetalen Herzfrequenz, wird als Basalfrequenz bezeichnet. Als Normokardie gilt eine Basalsequenz von 120 bis 160 Schlägen pro Minute. Mittelfristige Änderungen werden mit Akzeleration (Beschleunigung) bzw. Dezeleration (Verlangsamung) gekennzeichnet. Zur genauen Einschätzung werden noch weitere Kriterien wie Amplitude, Dauer des Abfalls und Dauer der Wehen-Intervalle in die Bewertung einbezogen [28].

In den letzten Jahren hat sich die HRV in weiteren Gebieten der Gesundheitsversorgung, z. B. Kardiologie, Intensivmedizin, Neurologie, Arbeits- und Sportmedizin sowie im Forschungsbereich (z. B. Arbeits- und Sportphysiologie, Psychologie und Pharmakologie) etabliert [26].

In der Kardiologie reflektiert eine verminderte HRV, in der Phase nach akutem MI, eine verminderte Aktivität des Parasympathikus. Sie stellt einen Risikomarker hinsichtlich Letalität und der Entwicklung maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien dar. Darüber hinaus erlaubt sie eine Risikostratifizierung bei chronischer Herzinsuffizienz [12, 29–34].

Im Bereich der *Intensivmedizin* findet die HRV zunehmend Einsatz zur kontinuierlichen Überwachung [10]. Kritisch Kranke mit Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom weisen eine eingeschränkte HRV auf. Darüber hinaus ermöglicht sie eine Risikoeinschätzung beim Guillain-Barré-Syndrom, akuten Myokardinfarkt sowie schweren Kopf- und Hirnverletzungen [29, 35, 36].

Eine Komplikation des *Diabetes Mellitus* ist die Polyneuropathie (PNP) mit welcher eine frühzeitige Degeneration von sympathischen und parasympathischen Nervenfasern einhergeht [37]. Klinisch beeinflusst die Degeneration verschiedene Organsysteme wie den Gastrointestinaltrakt, die Respiration, die Thermoregulation, den Urogenitaltrakt, die Pupillenmotorik sowie das Herzkreislaufsystem. Am häufigsten zeigt sich im Rahmen des Diabetes Mellitus die distale symmetrische Polyneuropathie neben Formen wie Small-Fiber Neuropathie, Radikuloplexopathie und autonomen Neuropathien. Sind klinische Merkmale einer diabetischen autonomen Neuropathie (DAN) manifest, so beträgt die 5-Jahres Mortalität schätzungsweise 50 % [38]. Eine reduzierte HRV ist ein sensitiver Indikator für frühe Veränderungen der autonomen Funktion in Folge einer DAN [10, 39].

Im Bereich der *Trainingswissenschaften* und der *Sportmedizin* findet die HRV zunehmend breite Anwendung. Sie dient hierbei unter anderem als leistungsdiagnostische Kenngröße, als Kontrollparameter der Beanspruchung und als Steuerinstrument der Belastungsintensität [40].

Psychische Faktoren wie Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörungen und Depressionen ergaben signifikante Zusammenhänge mit einer verminderten HRV. Die Eigenschaften von negativen Emotionen wie Wut, Ärger und Depression als Risikofaktor für KHK sind evident [41–43]. Die HRV kann in diesem Kontext als Psychoindikator des Organismus dienen.

In der *Arbeitsmedizin* bzw. *-wissenschaft* dient die HRV der Beurteilung von betrieblichen Belastungsschwerpunkten, der Objektivierung individueller psychischer Arbeitsbeanspruchung, Erfassung des Ermüdungs- und Erholungsverhaltens sowie der Evaluation arbeitsmedizinischer Interventionen [26].

Die angeführten Einsatzbereiche zeigen die zentrale Rolle des autonomen Nervensystems und das weitreichende Potential eines Indikators. Zu betonen ist, dass das Verhältnis zwischen HRV und autonomer Funktion qualitativer Natur ist. Von der Höhe der HRV kann nicht auf die aktuelle quantitative Höhe der Variabilität geschlossen werden. Der Messwert informiert lediglich über den Status reduzierte bzw. erhöhte HRV [10, 44].

1.3. HRV-Messung

Der Zugang zur Herzfrequenzvariabilität erfolgt über die Auswertung der Standardableitung von EKGs. Die Abtastrate sollte hierbei minimal 500 Hz (optimal 1 000 Hz) betragen, um auch feine

Herzfrequenzschwankungen auflösen zu können [26]. Ziel der Diagnostik ist es, die Einflüsse des autonomen Nervensystems auf den Sinusknoten zu untersuchen. Im EKG wird dessen Aktivität durch die P-Welle repräsentiert [17]. Da die P-Welle im physiologischen EKG eine geringe Amplitude aufweist sowie durch kurvenartigen Verlauf nur ungenau zu bestimmen ist, hat sich für die Ermittlung der Schlag-zu-Schlag Abstände die R-Zacke als Referenzpunkt etabliert (Abb. 1). Daher leitet sich der Begriff des RR- oder NN-Intervalls (normal-to-normal) ab [10].

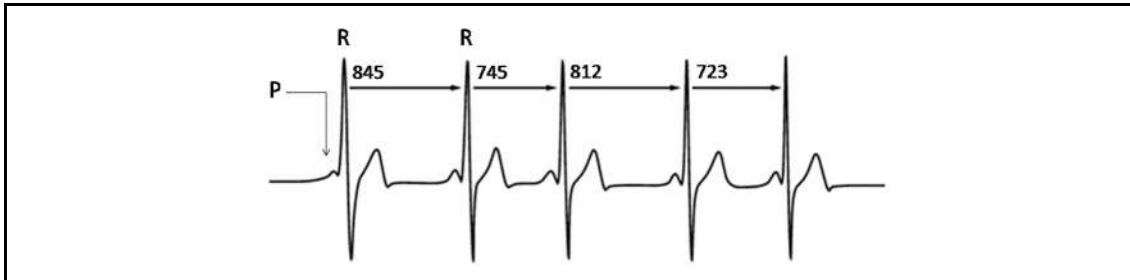


Abb. 1. EKG mit variierenden Intervallangaben (ms), R-Zacke und P-Welle

Die ermittelten NN-Intervalle lassen sich in einem NN-Tachogramm grafisch veranschaulichen (Abb. 2). Hierzu wird die Dauer der NN-Intervalle in Sekunden (Ordinate) gegen die kumulative Zeit (Abszisse) aufgetragen. Zuvor ist eine Bereinigung der EKGs von Artefakten (z.B. supra- und ventrikulären Extrasystolen) erforderlich, um falsch positive HRV-Messungen zu vermeiden. Die Verwendung von Aufzeichnungen mit einem Anteil von mehr als 1 % an Extrasystolen sollte kritisch betrachtet werden [45]. Ein Vorhofflimmern muss ausgeschlossen werden.

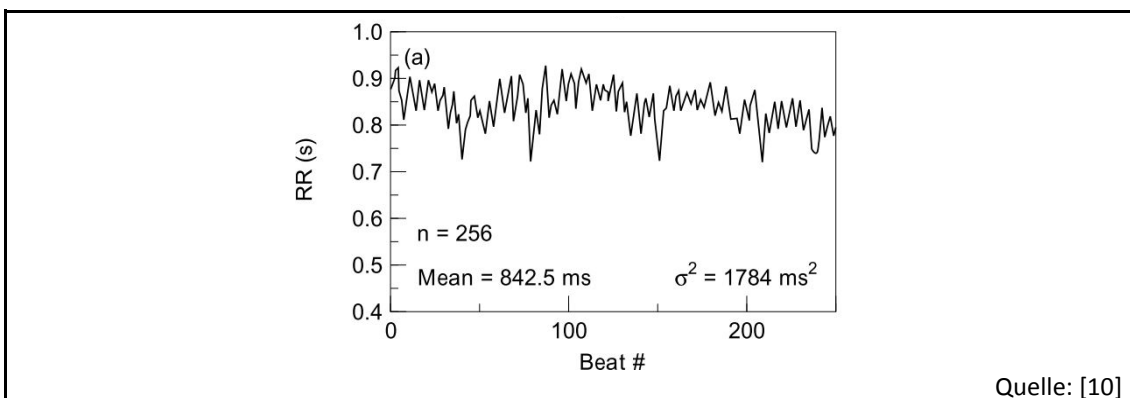


Abb. 2. RR-Tachogramm, schematisch

Die Nachbearbeitung der EKGs kann automatisch oder manuell (d. h. visuell) erfolgen. Letzteres wird als Goldstandard gesehen, ist jedoch bei größerem Studienumfang mit erheblichem Zeit- bzw. Personalaufwand verbunden.

Neben der Bereinigung von Artefakten spielt auch die Dauer der EKG-Aufzeichnungen eine wichtige Rolle. Es wird zwischen *Kurz-* und *Langzeitanalysen* unterschieden. Kurzzeitanalysen werden meist für einen Zeitraum von 5 Minuten, Langzeitanalysen als 24h (Holter)-EKGs durchgeführt [10].

Die Langzeitmessungen erfolgen üblicherweise mit portablen EKG-Rekordern, die 24 Stunden am Körper getragen werden. In die Interpretation ist das erhöhte Artefaktrisiko durch elektrophysiologische und mechanische Muskelaktivität sowie weitere Einflussfaktoren wie z. B. Stress, Schlafen, zirkadiane Rhythmik, etc. einzubeziehen. Für die Auswertung der HRV bei *Langzeitmessungen* eignen sich die Methoden aus dem Zeitbereich [46].

Der Vorteil von Kurzzeitmessungen liegt in der Reduktion von Artefakten und Einflussfaktoren, da die Durchführung in stationärer, physiologisch stabiler Umgebung erfolgt. Empfohlen wird eine Aufzeichnungsdauer von 5 Minuten. Aufgrund der Stationarität eignen sich *Kurzzeitmessungen* besonders für Auswertungen der HRV im Frequenzbereich [10].

Eine exakte Beurteilung der HRV ist nur unter Berücksichtigung der HR möglich. Eine proportionale Abhängigkeit von dieser zur HRV konnten verschiedene Arbeiten aufzeigen. Der Quotient LF/HF (Low Frequency-Band/High Frequency-Band) scheint hingegen nicht systematisch beeinflusst zu sein [47–49].

Zeitbezogene Messung

Es wird zwischen *statistischen* und *geometrischen* Verfahren im Zeitbereich unterschieden. Die statistischen Verfahren beziehen sich auf (a) die NN-Intervalle oder die unmittelbare Herzfrequenz und (b) die Differenzen der NN-Intervalle einer Messung. Basismaß der Analysen im Zeitbereich ist die Standardabweichung (SD) aller NN-Intervalle (SDNN; ms) einer Messung. Dabei entspricht die SDNN der Quadratwurzel der Varianz der NN-Intervalle [10]:

Formel 1: SDNN

$$SD = \sqrt{Var(NN)}$$

Die Varianz der HR korreliert positiv mit der Länge der Aufzeichnung sowie der Gesamtvariabilität. Daher eignet sich die SDNN nicht zum Vergleich von EKGs unterschiedlicher Länge. Die SDNN ist der am weitesten verbreitete Parameter aus dem Zeitbereich. Sie gibt die *Gesamtvariabilität* der Aufnahme, bestehend aus periodischen sowie zufälligen Bestandteilen, wieder. Über einzelne Komponenten der Variabilität kann jedoch, im Gegensatz zu den frequenzbezogenen Indizes, keine Aussage getroffen werden [10, 26].

Die gängigsten Parameter des Zeitbereichs sind in Tab. 1 dargestellt.

Tab. 1: HRV-Parameter aus dem Zeitbereich (Quelle: Eigene Darstellung nach Malik et al. 2008:358)

<i>Variable</i>	<i>Einheit</i>	<i>Beschreibung</i>
<i>Statistische Variablen</i>		
SDNN	ms	SD aller NN-Intervalle einer Messung
SDANN	ms	SD des Mittels der NN-Intervalle aller 5 Minuten Segmente einer Aufzeichnung
rMSSD	ms	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver NN-Intervalle
SDNN-Index	ms	Mittelwert der SD der mittleren NN-Intervalle aller 5 Minuten Segmente einer Messung
SDSD	ms	SD der Differenzen sukzessiver NN-Intervalle
NN50 count	ms	Anzahl benachbarter NN-Intervalle, deren Differenz >50ms beträgt
pNN50	%	Anteil aufeinanderfolgender NN-Intervalle, die sich um mehr als 50 % voneinander unterscheiden
<i>Geometrische Variablen</i>		
HRV triangular index		Summe aller NN-Intervalle dividiert durch die Höhe des Histogramms aller NN-Intervalle.
TINN	ms	Länge der Basis der minimalen quadratischen Differenz der triangulären Interpolation für den höchsten Wert des Histogramms aller NN-Intervalle

Frequenzbezogene Messung

Die Transformation der Zeitreihen in den Frequenzbereich ermöglicht eine Betrachtung periodisch-repetitiver Schwingungen der NN-Intervalle. Zu diesen zählen u. a. mittlerer arterieller Blutdruck sowie die respiratorische Sinusarrhythmie [16].

Eines der geläufigsten Verfahren um aperiodische, kontinuierliche Signale in Frequenzspektren zu zerlegen ist die Fast Fourier Transformation (FFT) als nicht-parametrisches Verfahren. Die Fläche unter der Kurve des gesamten Frequenzspektrums einer Messung ergibt das Leistungsdichtespektrum (engl. Power spectral density; PSD). Hierfür wird die Frequenz (Hz) gegen das Leistungsdichtespektrum ($\text{ms}^2 \times 10^3/\text{Hz}$) aufgetragen. Das gesamte Frequenzspektrum gibt die Gesamt-Power einer Messung wieder und wird auch als Total-Power (TP) bezeichnet [10].

Bei Kurzzeitmessungen lassen sich mittels Frequenzanalyse drei Peaks mit folgenden Frequenzbereichen identifizieren: Very Low Frequency (VLF; < 0,04 Hz), Low Frequency (LF; 0,04–0,15 Hz) und High Frequency (HF; 0,15–0,4 Hz). Diese Peaks sind in Abb. 3 ersichtlich [50].

Die Einheit der aufgezählten Parameter ist als Ausdruck der Power ms^2 . LF und HF werden auch in „normalized units“ (n. u.) angegeben, als Verhältnis des Frequenzanteils an der Gesamt-Power minus VLF. Dieses Verhältnis betont das balancierte Verhalten der beiden Arme des autonomen Systems und reduziert diese um den Einfluss von Veränderungen der Gesamt-Power [10].

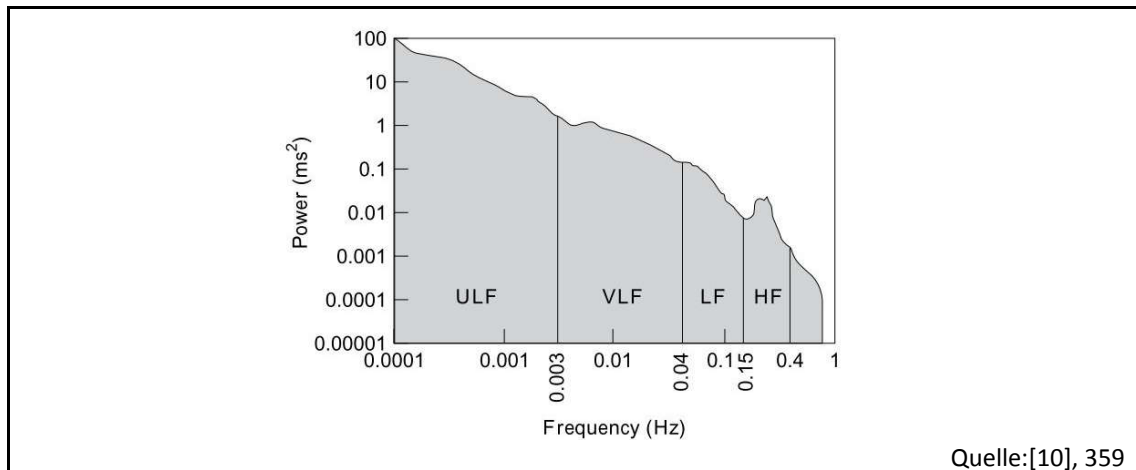


Abb. 3. Frequenzspektrum eines 24h-Holter EKGs

Die Relation von LF/HF wird als Indikator der sympathovagalen Balance angesehen. HF gilt als Indikator für die Einflüsse von Vagus bzw. respiratorisch bedingter Modulation. Dem LF -Band ordnet man hingegen sympathische und parasympathische Einflüsse zu. Die Bedeutung der VLF ist bisher noch nicht endgültig geklärt [10, 50, 51]. Diskutiert wird ein Einfluss zwischen VLF und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) [52].

Bei 24-Stunden-Messungen ergibt sich ein weiterer Peak: *Ultra high frequency* (UHF; 0,24–1,04 Hz;). Diesem Frequenzband konnte bisher noch kein physiologisches Korrelat zugeordnet werden.

Nachteil der Langzeitmessungen ist die fehlende Kontrolle von Einflussfaktoren. Darüber hinaus sind die der Spektralanalyse zugänglichen physiologischen Modulatoren der HR instabil. Frequenzbezogene Langzeitanalysen können deshalb nur ein Mittel der, der Frequenzanalyse zugänglichen, Modulationsmechanismen detektieren. Aus diesem Grund wird für frequenzbezogene Parameter wie LF und HF eine Analysedauer von 5 Minuten empfohlen [10].

Tab. 2: HRV-Parameter des Frequenzbereichs

<i>Variable</i>	<i>Einheit</i>	<i>Beschreibung</i>
<i>Kurzzeit HRV (5 Minuten)</i>		
5 min total power	ms^2	Varianz aller NN-Intervalle eines temporären Segments
VLF Power	ms^2	Power im Very Low Frequency Band
LF Power	ms^2	Power im Low Frequency Band
LF norm	n. u.	LF power in normalised units $LF/(Total\ Power-VLF) \times 100$
HF Power	ms^2	Power im High Frequency Band
HF norm	n. u.	HF power in normalised units $HF/(Total-Power-VLF) \times 100$
LF/HF	n. u.	Ratio $LF [ms^2]/HF [ms^2]$

<i>Langzeit HRV (24h)</i>		
Total Power	ms ²	Varianz aller NN-Intervalle
ULF Power	ms ²	Power im Ultra Low Frequency Band
VLF Power	ms ²	Power im Very Low Frequency Band
LF Power	ms ²	Power im Low Frequency Band
HF Power	ms ²	Power im High Frequency Band

n. u. normalized units; Eigene Darstellung nach [10], 360

Nichtlineare Analysen

Eine zufällige Reihe, eine konstante Reihe oder eine total periodische Reihe von NN-Intervallen können eine identische SDNN aufweisen, die dahinterstehende Organisation kann hingegen sehr unterschiedlich sein [31]. Im Gegensatz zu zeit- und frequenzbezogenen Verfahren, können nicht-lineare Verfahren die Struktur oder Komplexität von NN-Reihen abbilden.

Zu den gebräuchlichsten nicht-linearen Verfahren gehören trendbereinigte Fluktuationsanalysen (engl.: Detrended fluctuation analyses; DFA) und Poincaré Plots. Bei letzteren handelt es sich um eine quantitative Darstellung von RR-Intervallen als Streudiagramm. Hierfür wird ein NN-Intervall (NN) gegen das Folgeintervall ($NN+1$) aufgetragen. Es resultiert eine Punktwolke, deren Form Rückschlüsse auf die HRV erlaubt. Eine physiologische Variabilität ergibt eine größere Verteilung der Streuung [50]. Ektope Erregungsherde (z.B. Extrasystolen) zeigen eine inselförmige Wolke abseits der durch den Sinusknoten initiierten Schläge [53].

Dieses Verfahren wurde erstmalig von MA Woo et al. (1992) angewandt. Sie untersuchten die Plots aus 24-Stunden-EKGs von 24 Probanden mit Herzinsuffizienz sowie die einer gesunden Vergleichsgruppe mit ebenfalls 24 Probanden. Hierbei ergab sich für die Patienten im Vergleich zu den Gesunden eine charakteristische Streuung der Punkte [54].

Legt man eine Ellipse in die Punktwolke lässt sich auch geometrisch die SD der HRV erfassen. Definitionsgemäß wird die kurze Achse dieser Ellipse als SD1 (Kurzzeit-HRV), die lange Achse als SD2 (Langzeit-HRV) und deren Verhältnis als SD12 bezeichnet [51]. Zur Veranschaulichung dient Abb. 4.

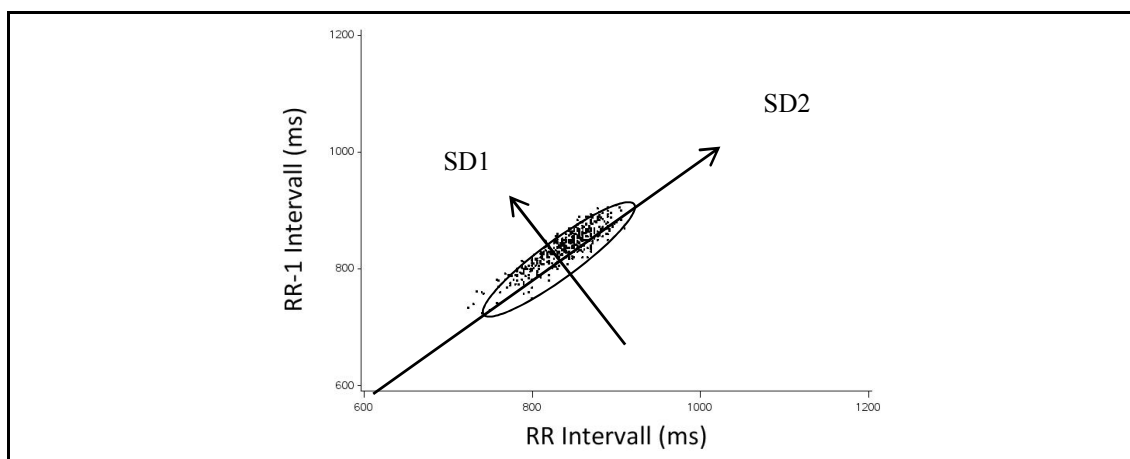


Abb. 4. Poincaré Plot, SD und Ellipse exemplarisch eingezeichnet

Stein et al. erkannten 2005 in Untersuchungen von älteren Probanden mit CVD erhöhte HRV-Parameter. Sie bezeichneten diese erhöhte Unregelmäßigkeit der Herzschläge, deren Ursprung jedoch nicht durch *respiratorische* Einflüsse auf den Sinusknoten oder Extrasystolen zu erklären war, als *Erratic Sinus Rhythm* (ESR) [51].

Vorhandene ESR erhöht Kurzzeit-Parameter wie rMSSD und frequenzbezogene wie die HF (in ms^2 und n. u.). Daher kann eine erhöhte HF bei älteren Probanden, im Gegensatz zu jüngeren, nicht ausschließlich auf Einflüsse des Parasympathikus zurückgeführt werden. Stein et al. detektierten die ESR mit nichtlinearen Methoden, anhand SD1 (reduziert) und SD12 (erhöht) sowie anhand irregulärer Muster von Poincaré-Plots [53, 55].

Die DFA ermöglicht die Analyse des Musters von NN-Intervallen auf Zufälligkeit. Es werden die Parameter DFA1 (auch α_1) und DFA2 (α_2) erhoben. DFA1 kann Werte von 0,5 (keine Korrelation) bis 1,5 (hohe Korrelation der NN-Intervalle) erreichen. Werte von 1 gelten als physiologisch. Mit diesem Verfahren können zufällige Zeitreihen von Zeitreihen, die aufgrund von physiologischen Modulatoren verursacht sind, unterschieden werden. DFA1 wird zur Darstellung der Kurzzeitkomponenten der HRV genutzt, während DFA2 eher die Langzeitaspekte darstellt [31, 56].

Zusammenfassung Messparameter

Die exakte Erhebung und Bewertung von HRV Indizes erfordert ein standardisiertes Vorgehen bei der Messung. Hierzu zählen die Verwendung eines EKG-Rekorders mit ausreichender Abtastrate, eine geeignete Anbringung der Elektroden, vergleichbare Aufnahmebedingungen (Tageszeit, Körperposition, Aufzeichnungsdauer) sowie Ausschluss von Artefakten. Bereits mit Hilfe eines Vor-EKGs können Vorhofflimmern oder Extrasystolen ausgeschlossen werden. Automatisch oder manuell kann eine Artefakt-Kontrolle erfolgen. Abhängig von der Fragestellung erfolgt die Auswahl eines geeigneten Analyseverfahrens und der Aufzeichnungsdauer [10].

Die Aussagekraft *zeitbezogener*, linearer HRV-Indizes (SDNN, RMSSD, pNN50, SDNN index) beschränkt sich auf die Gesamtvariabilität, während die *frequenzbezogenen* Indizes (HF, LF, VLF, HF/LF) Rückschlüsse auf die herzmodulierenden Oszillationen ermöglichen. Letztere sollten v. a. für Kurzzeitmessungen herangezogen werden, da die herzmodulierenden Einflussfaktoren überschaubarer sind und das Risiko von Artefakten oder fehlenden Messpunkten reduziert ist. Langzeitregistrierungen per Frequenzanalyse können aufgrund wenig praktikabler Stationarität nur einen Durchschnitt der periodischen Komponenten widerspiegeln [46]. Messungen des VLF Bandes sollten demgegenüber aus längeren Messungen erhoben werden. *Malik et al.* empfehlen eine Analysedauer die der 10-fachen Dauer der Wellenlänge des untersuchten Frequenzspektrums

entspricht [10]. Zeitbezogenen Indizes eignen sich sowohl für Lang- als auch für Kurzzeitmessungen [10]. Parallel sollte die Herzfrequenz erhoben werden. Sie stellt eine relevante Determinante der der HRV dar [57, 58].

Nichtlineare Methoden bieten Zugang zur qualitativen Analyse von NN-Zeitreihen. Verfahren wie der Poincaré Plot sind robust gegenüber Artefakten und eignen sich für Probanden mit ektopten Herzschlägen. Wie die Indizes des Zeitbereichs stellen auch die nichtlinearen Analysen die Gesamtvariabilität dar, Rückschlüsse auf Oszillationen sind nicht möglich [59].

1.4. Determinanten der HRV im Längsschnitt

Ein Großteil des aktuellen Wissensstandes bezüglich der HRV beruht auf der Analyse von *Querschnittsdaten*. Im Folgenden soll der aktuelle Wissensstand hinsichtlich der in dieser Arbeit untersuchten Determinanten der HRV-Veränderung im *Längsschnitt* dargestellt werden. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird durch die große Bandbreite an angewandten Methoden der HRV-Erhebung und Analyse verschiedener Studien limitiert.

Die Herzfrequenz (*HR*) stellt einen elementaren Einflussfaktor der HRV dar, dessen inverse Assoziation sich in epidemiologischen Untersuchungen gezeigt hat [47, 48, 57, 58]: Eine hohe HR geht mit einer verminderten HRV einher. Monfredi et al. untersuchten diesen Zusammenhang 2014 experimentell an Myozyten des Sinusknotens. Sie erkannten eine exponentielle Beziehung und deuteten die HRV als primär abhängig von der HR [49].

Neben der HR stellen *Alter* und *Geschlecht* weitere Determinanten dar. Mit Zunahme des Alters wird überwiegend von einer Abnahme der HRV ausgegangen. Bezüglich der Quantität der Veränderung schwanken die Ergebnisse zwischen mehr [60] oder weniger linearer Abnahme über das Alter. Letzteres äußert sich in einer geringeren Abnahme der HRV ab der 5. Lebensdekade [47, 61–65]. Dies gilt vor allem für die Parameter SDNN, LF- und HF norm. Bezüglich der Ratio LF/HF sind die Erkenntnisse uneinheitlich. Einzelne Untersuchungen zeigen einen Peak dieser Indizes um die mittlere Lebensdekade [47, 62, 64]. Deutlicher sind die Erkenntnisse im Hinblick auf den Einfluss des Geschlechts. Im Vergleich zu den Männern ergaben sich für die Frauen aus der 24h-HRV eine höhere HF norm, während sich LF norm und SDNN vermindert zeigten. Die Relation zwischen HF- und LF norm spiegelt sich in einer größeren LF/HF der Männer wider. Eine wichtige Rolle für die höhere HRV der Frauen scheinen die Östrogene zu spielen [66]. Deren Absinken nach der Menopause trägt zur Verminderung der weiblichen HRV und damit der geringeren Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Alter bei [47, 61, 63–65, 67, 68].

Zu den therapeutisch beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entstehung von CVD zählen *Diabetes mellitus* und *arterieller Hypertonus* (HTN). Allgemein wird von einem inversen Verhältnis

zwischen HRV und Blutdruck ausgegangen [7]. Die bisherigen Ergebnisse sind stark vom Erhebungssetting abhängig. In Rückenlage scheinen die Unterschiede zwischen Probanden *mit* gegenüber *ohne Bluthochdruck* stärker zu sein, als im Stehen. Überwiegend zeigt sich ein hoher Blutdruck mit LF norm sowie LF/HF positiv und mit HF norm negativ korreliert. Die Behandlung mit Antihypertensiva bildete sich nur teilweise in der HRV ab [69–71]. Bezüglich der Veränderung der HRV über die Zeit konnten dem Befund HTN keine statistisch signifikanten Effekte zugeschrieben werden [72].

Das vagale Ungleichgewicht beim *Diabetes mellitus* kann sich frühzeitig, noch vor dessen klinischer Diagnose, in einer verminderten HRV äußern [73, 74]. Als Indikator der vagalen Komponente gilt die HF norm, welche sich bei Diabetikern reduziert zeigte [75, 76]. Andere Studien konnten wiederum keine Assoziationen beobachten. In Hinblick auf die SDNN, LF norm und LF/HF ist die Studienlage bisher nicht einheitlich [73]. Bezüglich der HRV-Veränderung im Längsschnitt wurden bei Probanden mit Diagnose eines *Diabetes mellitus* bisher noch keine Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern beobachtet.

Durch Verhaltensänderung beeinflussbar sind die Risiko-Faktoren wie *Nikotin-* und *Alkoholkonsum* sowie *Adipositas*, deren Einflüsse auf die HRV-Veränderung bisher widersprüchlich sind: Die Assoziation zwischen *Nikotin* und der HRV lässt sich physiologisch nachvollziehen und deckt sich teilweise mit epidemiologischen Beobachtungen. Nach Nikotinkonsum verschiebt sich die autonome Balance kurzzeitig zugunsten des sympathischen Zweiges. Diese *akuten* Effekte äußern sich in einer Reduktion der HF power sowie einem Anstieg der LF power, welche sich in der nikotinfreien Phase auf das Ausgangslevel zurückbewegen [77–79]. Langfristig vermindern sich im Vergleich zu Nichtrauchern, neben der vagalen Kontrolle, auch SDNN und LF/HF [71, 80–82]. Andere Studien zeigen hingegen keine signifikanten Effekte von Nikotinkonsum auf die HRV auf [83, 84].

Zwischen *Alkoholkonsum* pro Woche und der Inzidenz von CVD besteht eine U-förmige Assoziation, d. h. moderate Mengen können protektiv wirken [85]. Größere Mengen bewirken eine Verschiebung des sympathovagalen Gleichgewichtes in Richtung Sympathikus [86]. Neben der Gesamtvariabilität (SDNN) wurden negative Effekte durch Alkoholkonsum auch auf HF- und LF power festgestellt [71, 87]. In anderen Untersuchungen konnten keine oder geringe Effekte nachgewiesen werden [83, 88].

Adipositas, quantifiziert durch einen hohen *BMI*, kann sich in einer verminderten SDNN, HF- und LF power widerspiegeln [63, 89–91]. Einzelne Untersuchungen analysierten die unmittelbare HRV-Veränderung nach Gewichtsreduktion und bestätigten eine Verstärkung des Parasympathikus [90, 92]. Andere Analysen konnten diese Ergebnisse nicht verifizieren [47, 84].

Zunehmende Evidenz in der Entwicklung von *CVD* gewinnt die Rolle der autonomen Dysfunktion. Dabei hat sich die HRV als unabhängiger Prädiktor für Morbidität und Mortalität herausgestellt [7, 8, 12, 30, 93]. Charakteristisch für das autonome Ungleichgewicht ist eine Dominanz des sympathischen Armes. Diese kann sich in Form erhöhter LF, LF/HF und verminderter HF darstellen. Umfangreich untersucht wurde die HRV nach akutem MI [12, 30, 94]. Dabei zeigte sich die stärkste Erholung, d. h. Wieder-Anstieg, von HF- und LF power innerhalb der ersten 3 Monate nach Auftreten [67, 95]. Der Effekt eines akuten MI auf die HRV-Veränderung scheint kurzfristig am stärksten zu sein.

In Zusammenhang mit Phasen nach akutem *Myokardinfarkt* (MI) wurde die Wirkung von *Beta-blockern* auf das autonome System anhand der HRV untersucht. Bekannt ist, dass die Gabe von Betablockern nach MI neben der antihypertensiven auch eine prognoseverbessernde Wirkung hat [96]. Die erhöhte HF norm bzw. reduzierte LF norm unter Therapie mit Betablocker lassen auf eine Verschiebung der autonomen Modulation zugunsten des Vagus schließen. Ergänzend zeigen sich positive Effekte auf die Gesamtvariabilität in einem Anstieg der SDNN [84, 97, 98]. Diese Erkenntnisse bestätigten sich auch an jungen, gesunden Probanden [99].

Apoplexie ist eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität. Kardioembolische Apoplexe verursachen 30 % der ischämischen Schlaganfälle, davon ist wiederum die Hälfte Vorhofflimmern geschuldet [100]. In der Akut-Phase nach Apoplex manifestiert sich die autonome Dysfunktion in einer Verminderung von HF-, LF power und SDNN. Nach einem Zeitraum von 9 Monaten scheint sich die HRV-Reduktion anteilig zurückzubilden [101, 102].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Anzahl der HRV-Analysen im Längsschnitt limitiert ist. Hinsichtlich der HRV-Veränderungen kann zwischen kurzfristigen und langfristigen Veränderungen unterschieden werden. Erstere sind besonders für akute Erkrankungen wie den MI bezeichnend. Langfristige Veränderungen zeigen sich etwa bei verhaltensbezogenen Einflussfaktoren wie BMI oder Alkoholkonsum.

Die Vielfalt der bisherigen Ergebnisse bezüglich der Effekte auf die HRV offenbart die Komplexität dieses Parameters. Als ganzheitlicher Indikator zeichnet er sich durch eine Vielzahl an Einflussfaktoren aus. Zu dessen Erhebung sind standardisierte Methoden sowie eine genaue Dokumentation des angewandten Untersuchungsdesigns erforderlich.

2. Zielstellung

Die weltweit häufigste Ursache für Todesfälle stellen CVD dar. Diese gehen mit in einer eingeschränkten autonomen Dysfunktion einher. Mittels der HRV ist die autonome Reaktionslage einer

nichtinvasiven Messung zugänglich. Vorhergehende Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen autonomer Dysfunktion und HRV-Veränderung über die Zeit zeigen uneinheitliche Ergebnisse.

Mit der vorliegenden Längsschnittanalyse der HRV-Veränderung soll diese Lücke geschlossen werden. Grundlage ist eine repräsentative Stichprobe mit 1 281 Probanden der älteren Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle/Saale, die mit einer mittleren Follow-up-time von 4 Jahren erhoben wurde. Mit Verfahren der Multivarianzanalyse wurden die Zusammenhänge mit möglichen Determinanten untersucht. Die Veränderung der HRV wurde als Change-Score im Regressionsmodell berücksichtigt.

Folgenden Hypothesen sollten untersucht werden:

Hypothesen:

1. Die Herzfrequenz zeigt eine negative Assoziation mit der HRV Veränderung.
2. Mit ansteigendem Alter nimmt die HRV-Abnahme zu.
3. Männer zeigen eine stärkere Abnahme der HRV über die Zeit im Vergleich zu Frauen.
4. CVD zeigen eine negative Assoziation mit der HRV-Veränderung.
5. ESR maskieren einen Abfall der HRV über die Zeit.

Nebenhypothesen (Ergebnisse im Anhang):

6. HTN führt zu einer stärkeren Abnahme der HRV im Vergleich zu kein HTN.
7. Diabetes führt zu einer stärkeren Abnahme der HRV im Vergleich zu Nicht-Diabetikern.
8. Regelmäßiges Rauchen führt zu einer stärkeren Abnahme der HRV im Vergleich zu Nicht-Rauchern.
9. Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer stärkeren Abnahme der HRV im Vergleich zu Nicht-Alkoholikern.
10. Ein hoher BMI führt zu einer stärkeren Abnahme der HRV im Vergleich zu niedrigem BMI.
11. Die Einnahme von Betablockern führt zu einem stärkeren Anstieg der HRV im Vergleich zu keiner Einnahme.

3. Material und Methodik

Für die vorliegende Analyse wurden Daten der Basiserhebung (12/2002–01/2006) sowie des Follow-ups (03/2007–03/2010) der CARLA-Studie [103] eingesetzt. Bei dieser Längsschnitt-Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie einer älteren Allgemeinbevölkerung der ostdeutschen Stadt Halle (Saale).

Spezifisches Merkmal der Population in den neuen Bundesländern ist eine hohe Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei über 45-Jährigen [4]. Diese Ausgangslage ermöglichte die Entwicklung einer epidemiologischen Kohortenstudie mit der Perspektive die HRV einer älteren ostdeutschen Bevölkerung mit dem Fokus auf herzkreislaufbedingten Risikofaktoren, zu untersuchen. Als Surrogat-Endpunkt wurde eine eingeschränkte HRV definiert. 1 800 Probanden waren nach statistischen Kriterien einer Studienumfangsplanung erforderlich, um für diesen Surrogatmarker einen Effekt ermitteln zu können [103].

Um eine gepoolte Auswertung mit anderen Kohorten (SHIP Greifswald und KORA/MONICA Augsburg) zu ermöglichen, wurden vergleichbare Instrumente eingesetzt. Zusätzlich wurden Erhebungsteile der EPIC-Studie (Studienteil Potsdam), Rotterdam-Studie sowie der HAPPIE-Studie mit einbezogen.

Das Studienprotokoll der CARLA-Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie durch den Datenschutzbeauftragten von Sachsen-Anhalt genehmigt.

3.1. Datenerhebung und Erhebungsmethodik

Die Stichprobenziehung erfolgte aus dem Melderegister der Stadt Halle (Saale) mit geschlechtsspezifischen Strata von 5-Jahres-Altersgruppen. Das Altersspektrum umfasste 45 bis 80 Jahre. Die Stratifizierung erfolgte in Gruppen zu 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74 und 75–80 Jahren. Abgesehen von der letzten Gruppe entsprach die Verteilung 322 Frauen bzw. 323 Männern je Stratum. Die älteste Altersgruppe wurde mit einer nahezu doppelten Probandenanzahl (625 Frauen bzw. 625 Männer) belegt, um einer erwarteten, niedrigeren Response-Rate in dieser Altersgruppe zu begegnen.

Anschließend erfolgte eine Einladung zur Basisuntersuchung im Studienzentrum der Universitätsklinik Halle. Daten von Teilnehmern, die gesundheitsbedingt nicht ins Studienzentrum kommen konnten, wurden häuslich mit mobilem Untersuchungsinventar erhoben.

Im Follow-up nach einem Median von 4 Jahren wurden die Untersuchungsinstrumente der Basiserhebung eingesetzt. Dazu zählten folgende Module:

Interview

Sozioökonomische, soziodemographische Daten und Angaben zur medizinischen Vorgeschichte mit Fokus auf Herz-Kreislauf-Risikofaktoren wurden im Rahmen eines computergestützten Interviews abgefragt. Dabei orientierten sich die Fragenkataloge an den Inhalten der Studien SHIP, HAPIE, KORA und MONICA.

Zur persönlichen sowie familiären Krankengeschichte wurden das Vorhandensein von chronischen Erkrankungen und vorbestehenden Diagnosen wie Apoplex, Hypertonie, KHK, Diabetes Mellitus, Tumorerkrankungen etc. erfasst.

Medizinische Untersuchung

Anthropometrische Daten wurden durch eine Studienschwester ermittelt. Dazu zählten Körpergröße und Gewicht sowie arterieller Blutdruck. Außerdem wurden Hip-Waist-Index, BMI und Knöchel-Arm-Index berechnet sowie die Medikation der Probanden erfasst.

Der Blutdruck wurde als Mittelwert aus 3 Messungen mit einem Intervall von jeweils 3 Minuten nach einer vorhergehenden Ruhepause von mindestens 5 Minuten ermittelt. Die Erhebung erfolgte am linken Arm in sitzender Position. Gemessen wurde mittels automatisch oszillometrischer Geräte (Typ: OMRON HEM-705CP). Während der Ruhepause erfolgte palpatorisch die Ermittlung der Herzfrequenz.

EKG-Ableitung und Erhebung der HRV

In Rückenlage erfolgte die Ableitung von zwei Ruhe-EKGs. Zunächst wurde ein 10-Sekunden EKG zur Befundung durch eine qualifizierte Studienschwester angefertigt. Für das 20-Minuten EKG wurde eine Ruhephase von mindestens 20 Minuten, in Rückenlage und ohne Sprechen eingehalten. Während der Aufnahme atmete der Proband unter Anleitung eines visuellen Metronoms mit einer Atemfrequenz von 15/Minute (0,25 Hz). Hierdurch sollte der Einfluss individueller Atemfrequenzen auf die Spektralparameter minimiert werden.

Die Ableitung der EKGs erfolgte mittels einer Cardio Control Medical Diagnostic Workstation 1.3.1 mit Cardio Perfect MD Recorder (Abtastrate von 600 Hz).

Die EKG-Auswertung erfolgte mit dem Analyse-System MEANS [104], es berechnete Minnesota-Code-Klassifizierungen [105] sowie die Lage der QRS-Komplexe zur Bestimmung der HRV-Indizes im Zeit- und Frequenzbereich. Die Kooperationspartner J. Kors und A. Swenne der Universität Leiden in den Niederlanden führten die Berechnungen der HRV-Indizes unter Einhaltung der Guideline zur HRV-Analyse durch [10]. Für die Spektralanalyse wurden die Tacho-

gramme linear trendbereinigt und standardisiert. Artefakte und ektope Schläge (z. B. Extrasystolen) wurden durch interpolierte normale Sinusschläge ersetzt. Die Detektion von ektope Schlägen erfolgte *manuell*, d. h. visuell, durch erfahrene Kardiologen.

Im Gegensatz zur Basisuntersuchung wurde nur ein Teil ($N = 215$ [16,78 %]) der EKGs des Follow-ups visuell nacheditiert. Für die Auswahl dieser EKGs zur *manuellen* Kontrolle kam ein Algorithmus zur Anwendung, der auf folgenden Variablen basierte: Anteil nicht-normaler QRS-Komplexe in Prozent, Anteil sukzessiver NN-Intervalle > 50 ms in Prozent (pNN50), Quadratwurzel aus der mittleren NN-Intervall Differenz in ms (rMSSD), dem minimalen NN-Intervall in ms sowie der absoluten LF in ms^2 . Dieser traf eine Vorhersage über die voraussichtliche Abweichung zwischen manueller und automatischer Auswertung der EKGs. Hohe Abweichungen führten zur Nachkontrolle der EKGs um fälschlich (automatisch) detektierte Schläge manuell zu korrigieren.

Für die Analysen dieser Arbeit wurden die SDNN (ms) als Parameter aus dem *Zeitbereich* sowie LF, HF und LF/HF aus dem *Frequenzbereich* einbezogen. Diese zählen zu den geläufigsten HRV-Parametern und ermöglichen die Vergleichbarkeit mit anderen Forschungsarbeiten. Einheit der *Frequenzparameter* ist, als Ausdruck der Power, ms^2 . Die genaue Berechnung der Indizes wurde in vorhergehenden Arbeiten beschrieben [106, 107].

Für die nicht-linearen Analysen der HRV wurden Poincaré-Plots erzeugt.

Blutentnahme

Nach der EKG-Ableitung erfolgte in Rückenlage eine venöse Blutentnahme. Diese beinhaltete Serum, Plasma EDTA, Citratplasma sowie Vollblut EDTA. Ermittelt wurde der Anteil des Hämoglobin A1c (HbA1c) am gesamten Hämoglobin [108].

Prävalente Erkrankungen

Als Hypertonie (HTN) wurde ein systolischer Blutdruck von ≥ 140 , ein diastolischer Blutdruck von ≥ 90 mmHg oder die Einnahme von Hypertensiva in den vorhergegangenen zwei Wochen festgelegt [108].

Als kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) wurden im Interview nach ärztlich bestätigten Diagnosen wie Myokardinfarkt, vorhandener Koronararterienbypass (CABG), durchgeführter perkutante transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und Schlaganfall gefragt.

Eine Einstufung als Diabetiker erfolgte bei vorangegangener ärztlicher Diagnose eines Diabetes Mellitus Typ 1 bzw. 2 oder der Einnahme von Antidiabetika.

Medikamenteneinnahme

Die Einnahme von Pharmaka der sieben letzten Tage wurde mit einem integrierten Dokument- und Output Management (IDOM) Programm erfasst. Die Probanden waren aufgefordert die Medikamentenpackungen ihrer Medikation mitzubringen, deren Strichcodes eingelesen wurden. Durch den Zugriff des IDOM auf den Arzneimittelindex der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) konnten den Medikamenten die jeweiligen ATC-Kodes, einer internationalen Klassifikation für Arzneisubstanzen, zugeordnet werden.

Weitere Details über die CARLA-Studie können nachgelesen werden in [108].

3.2. Statistische Methoden

Zur deskriptiven Darstellung der Studienpopulation wurden arithmetisches Mittel und relative Häufigkeiten (in %) berechnet. Als Streuungsmaße wurden Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall (CI) angegeben; Die Berechnungen erfolgten nach Geschlechtern getrennt.

Aufgrund der Streuung der HRV-Indizes wurden die Punkteplots mit einer logarithmischen Skalierung versehen.

Der geometrische Mittelwert der *prozentualen* HRV-Veränderung wurde über das arithmetische Mittel der logarithmierten Quotienten der HRV-Indizes (T_2/T_1) berechnet.

Die Untersuchung der Gruppenmittelwerte von Basis- (T_1) und Follow-up-Untersuchung (T_2) auf Unterschied erfolgte anhand des T-Tests für abhängige Stichproben.

Als globales Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Regressionsmodell

Für die Berechnung des Zusammenhangs zwischen Einflussfaktoren und HRV-Veränderung über die Zeit wurden zwei lineare Regressionsmodelle entwickelt. Ersteres wurde nur für die Variablen Alter und Herzfrequenz adjustiert. Das zweite Modell („Volladjustiert“) beinhaltete die *unabhängigen* Variablen Alter (Jahre), Herzfrequenz (1/min), systolischer Blutdruck (mmHg), BMI, Medikamente, CVD und HbA1c (%).

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Regressionskoeffizienten bzw. Modellen zu ermöglichen, wurden die kontinuierlichen Variablen, wie HRV-Indizes, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Alter und BMI, standardisiert. (Syn. z-Transformation). Dafür wurden von den Messwerten (χ) die jeweiligen arithmetischen Mittelwerte (μ) subtrahiert und die Differenz durch die Standardabweichung (σ) dividiert:

$$z = \frac{\chi - \mu}{\sigma}$$

Die Regressions-Koeffizienten sind daher als Multiplikatoren der Standardabweichung zu verstehen.

Die Veränderung der HRV zwischen dem Zeitpunkt von T_1 und T_2 wurde als *Change-Score* dargestellt. Dieser berechnet sich aus der Differenz der HRV-Parameter von Follow-up- und Basiserhebung. Der Change-Score wurde auf eine Follow-up-Zeit von 4 Jahren standardisiert und ebenfalls z-transformiert:

$$\text{Change-Score} = \frac{T_2 - T_1}{\text{Follow-up Zeit}} \times 4 \text{ Jahre}$$

Der Change-Score ging als *abhängige Variable* in die Regressionsgleichung ein. Die Einflussvariablen stammen von Zeitpunkt T_1 . Für die HRV-Indizes aus T_1 wurde nicht adjustiert.

Adjustierung für Confounding

Ziel dieser Arbeit war eine Analyse der Effekte unterschiedlicher Faktoren auf die HRV-Veränderung. Drittvariablen wie z. B. die Herzfrequenz können diese Effektschätzung, da sie sowohl auf die Einflussvariable als auch auf das Outcome wirken, verfälschen [109]. Um diese Confounder statistisch berücksichtigen zu können wurden sie unter Berücksichtigung weiterer Einflussgrößen in Form eines Graphen visualisiert. Deren Auswahl richtet sich nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Als Hilfsmittel der Epidemiologie werden dafür zunehmend Directed Acyclic Graphs (DAG) eingesetzt. Hierbei werden kausale bzw. nicht-kausale Pfade unter Beachtung formaler Kriterien visualisiert. Durch dieses Verfahren kann ein Bias aufgrund von „Überadjustierung“ bzw. Effektvermischung vermindert werden. Resultat ist die Bestimmung einer minimal suffizienten Menge an Kovariaten zur Berücksichtigung im Regressionsmodell [109].

Das *minimal* adjustierte Modell beruht auf der Annahme, dass alle Kovariablen Nachfahren bzw. Deszendenten der interessierenden Exposition darstellen [109]. Ausnahmen stellen der Einfluss des Alters sowie HR dar, welche sowohl auf Exposition als auch HRV-Veränderung (Outcome) wirken. Damit entsprechen die Variablen Alter und HR der Definition eines Confounders.

Das *volladjustierte* Modell berücksichtigt noch weitere Effekte, die sowohl auf Exposition als auch Outcome einwirken. Hierbei wird exemplarisch eine kausale Beziehung des BMI auf Exposition (Blutdruck) und Outcome (HRV-Veränderung) angenommen. Ein erhöhter BMI gilt als Risikofaktor für Bluthochdruck und eine verminderte autonome Funktion [89]. Somit gilt der BMI als Confounder. Ebenso wurden weitere potentiell effektverzerrende Faktoren wie Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Medikamente, Herz-Kreislaufkrankungen (CVD) und HbA1c in das Modell aufgenommen.

Für die Entwicklung der DAG kam die Online-Anwendung DAGitty (v2.3) zur Anwendung [110]. Die genaue Anwendung wird andernorts ausführlich erläutert [109].

Umgang mit Missings

Im Rahmen der vorliegenden Analyse ist die Anzahl der Missings ausreichend gering, so dass von einer zufälligen Verteilung der fehlenden Werte ausgegangen werden kann.

Bland-Altman Plot

Ausgewählte HRV Parameter wurden im Bland-Altman Plot dargestellt, um systematische Abhängigkeiten zwischen Höhe des Ausgangswertes und Größe der Differenz darzustellen [111].

Sensitivitätsanalyse

Die zeitbezogenen HRV-Parameter wurden, mit Auswertung von Poincaré Plots, durch ein nicht-lineares, qualitatives Verfahren ergänzt. Hierdurch können Herzschlag-Muster erfasst werden, die linearen Methoden nicht zugänglich sind. Hierzu zählen *Erratic Sinus Rhythms* (ESR), die im Abschnitt „Nichtlineare Analysen“ auf Seite 10 beschrieben sind.

Hintergrund dieser Analyse ist, dass die HRV-Indizes der untersuchten Stichprobe im höheren Alter einen unerwarteten Anstieg aufweisen. Es soll untersucht werden, ob der eigentlich erwartete Abfall der HRV durch ESR maskiert wird und ob diese eine Verzerrung der Effektschätzer bewirken.

Dafür wurden durch den Autor, in Anlehnung an die Arbeiten von Stein et al., in qualitativer Betrachtung die Muster von Poincaré Plots in *Erratic Sinus Rhythm* (ESR) sowie *Nicht Erratic Sinus Rhythm* (Nicht ESR) eingeteilt [53, 54, 112]: Unauffällige, als „Nicht ESR“ klassifizierte, Punkt-Wolken zeigen sich ellipsoid oder kometenförmig mit wenigen Abweichungen außerhalb des ellipsoiden Teils. Als „ESR“ wurden komplexe Punkt-Wolken definiert, deren Gestalt sich unscharf darstellt und aus mehreren Clustern besteht.

Die Kategorisierung wurde verblindet durchgeführt, d. h. der Untersucher traf die Auswahl in ESR bzw. Nicht-ESR ohne Kenntnis des gesundheitlichen Kontextes des jeweiligen Probanden um eine Observer-Bias zu vermeiden. Die Achsen der Plots wurden mit einer Skala von 600 bis 1 600 ms je Intervall versehen.

Exemplarisch ist die Klassifizierung in Abb. 5 dargestellt.

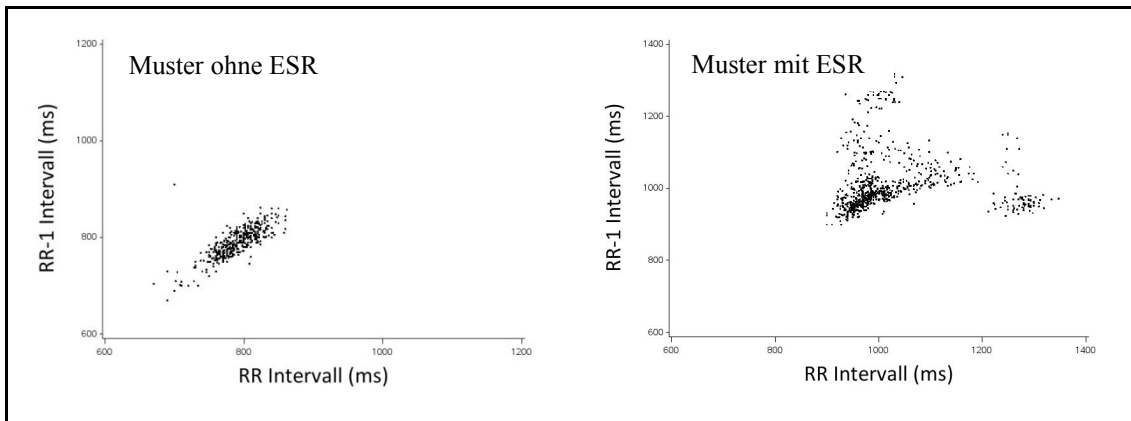


Abb. 5. Muster in Poincaré Plots

Die Regressionsanalysen zur Effektschätzung der Determinanten der HRV erfolgten zunächst anhand des kompletten Studienkollektivs. Für die Sensitivitätsanalyse wurden die Berechnungen unter Ausschluss der Probanden mit ESR durchgeführt und die Effekte mit denjenigen des Gesamtkollektivs verglichen. Eine Effektschätzung für ESR erfolgte ergänzend als Regressionsanalyse.

Alle Berechnungen sowie die Erzeugung der Poincaré- und Bland-Altman Plots erfolgten mit der Software SAS 9.3. (SAS Institute, North Carolina, USA). Für die Regressionsanalysen kam die Prozedur „Proc GLM“ zur Anwendung [113].

Die Literaturrecherche erfolgte selektiv mit Google Scholar und Pubmed.

4. Ergebnisse

4.1. Darstellung der untersuchten Population

Die Basiserhebung (T_1) erfolgte im Zeitraum Dezember 2002 bis Januar 2006. Von 3 437 eingeladenen Probanden nahmen 1 658 nicht an der Basisuntersuchung teil. Gründe waren Tod ($N = 162$), Umzug ($N = 114$), Krankheit ($N = 369$) und sonstige Gründe ($N = 18$). 974 der verbliebenen 2 779 Probanden lehnten eine Teilnahme an der Studie ab, 21 konnten nicht bis zum Ende des vorgesehenen Zeitraums untersucht werden. Letztlich umfasste die Responderate 64,1 % ($N = 1 779$), davon betrug der Anteil an Männern 68,6 % ($N = 967$) und 59,5 % ($N = 812$) an Frauen.

Das Follow-up (T_2) wurde zwischen März 2007 und März 2010, nach einer mittleren Follow-up-time von 4 Jahren, durchgeführt. Gründe für Drop-out ($N = 343$) waren Tod ($N = 105$), Ausschluss ($N = 115$, vgl. hierzu Abb. 6) und Verweigerer ($N = 123$). Es ergab sich eine Responderate von 85,80 % ($N = 1 436$) in Bezug auf die Basisuntersuchung. Ursachen ($N = 196$) wie z. B.

Vorhofflimmern führten zu weiteren 155 Ausschlüssen zu beiden Untersuchungszeitpunkten da keine HRV berechnet wurde (vgl. Abb. 6).

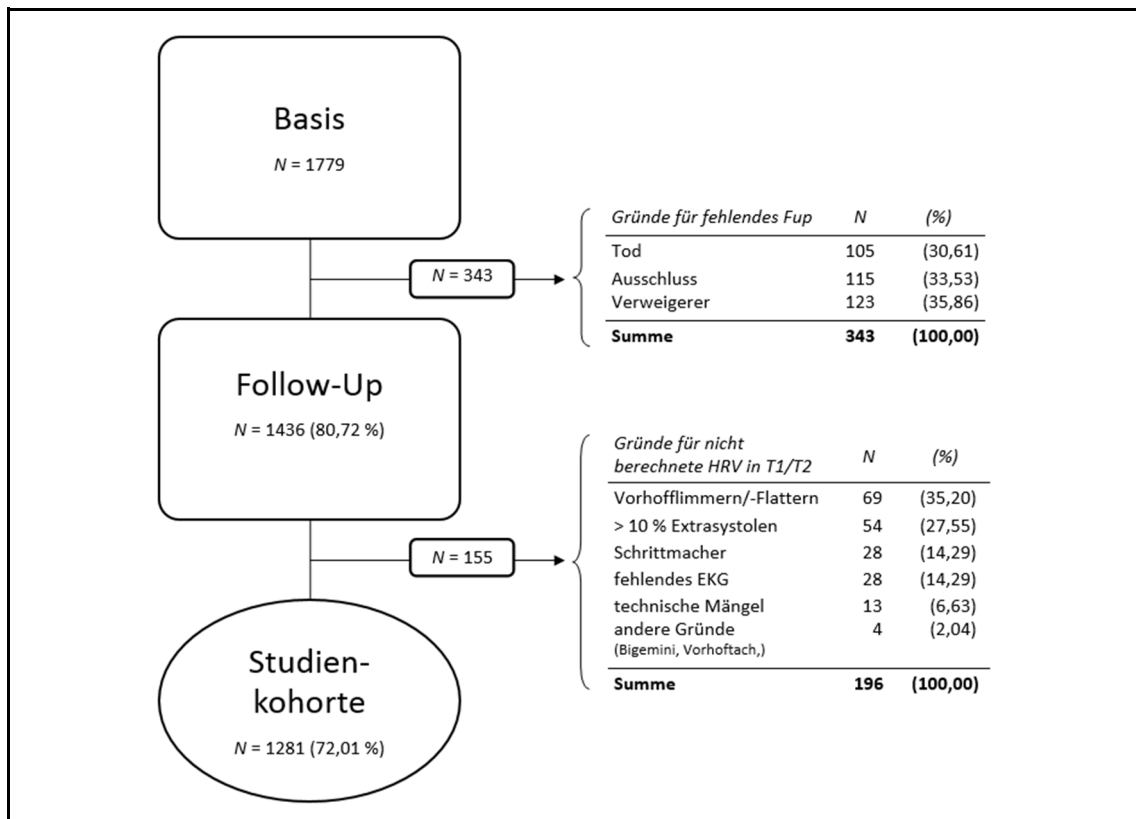


Abb. 6. Zusammensetzung und Ausschluss-Gründe des Studienkollektivs

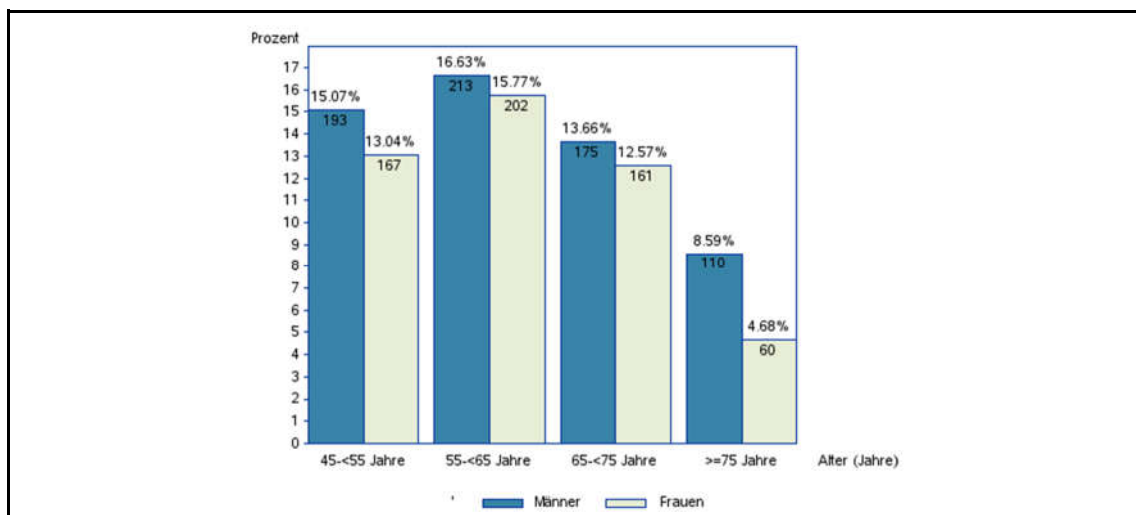


Abb. 7. Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation zum Zeitpunkt T1; Zuordnung der Altersstrata zum Zeitpunkt T1; Anteil an der Gesamtgröße der Studienkohorte in Prozent.

Abb. 7 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation. Eine auffällig verminderte Belegung der 5-Jahresaltersstrata zeigt sich in der älteren Altersgruppe. Diese Ungleichverteilung betrifft insbesondere den weiblichen Anteil der über 75-jährigen Probanden. Dies ist auf eine verminderte Responserate sowohl der Basis als auch des Follow-ups zurückzuführen. In den

Strata 45 bis < 75 Jahren zeigt sich hingegen eine ausgeglichene Verteilung, was auf die alterstratifizierte Stichprobenziehung zurückzuführen ist.

Tab. 3. Charakteristika der Probanden zum Zeitpunkt T₁

Variable	Männer (N = 691)			Frauen (N = 590)		
	N	Mean / %	(SD)	N	Mean / %	(SD)
Alter (Jahre)	691	62,85	9,84	590	62,08	9,10
Größe (m)	691	1,74	0,07	590	1,61	0,07
Gewicht (kg)	691	84,39	13,61	590	72,87	14,00
Herzfrequenz (1/min)	691	71,68	11,74	590	71,06	10,13
RR syst. (mmHg)	691	146,06	19,74	590	140,38	22,04
RR diast. (mmHg)	691	87,23	10,81	590	83,48	10,44
Body Mass Index (kg/m ²)	691	27,88	3,85	590	28,12	5,05
Labor						
HbA1c (%)	689	5,72	0,83	587	5,64	0,70
Lifestyle						
Sport (h/Woche)	690	0,78	1,45	590	0,86	1,29
Alkohol (g/Tag)	689	18,14	18,80	590	4,47	7,36
Rauchen						
regelmässig	159	23,25		86	14,68	
früher	333	48,68		105	17,92	
niemals	192	28,07		395	67,41	
Packyears	689	14,13	15,62	590	4,18	8,76
Medikamenteneinnahme						
Antiarrhythmika	3	0,44		5	0,85	
Calcium-Kanal Antagonisten	83	12,13		76	12,97	
Beta-Rezeptoren Blocker	182	26,61		199	33,96	
Diuretika	45	6,58		50	8,53	
ACE-Hemmer	214	31,29		167	28,50	
Digitalis	7	1,02		15	2,56	
Prävalente Erkrankungen						
Diabetes Mellitus	91	13,30		67	11,43	
Arterielle Hypertension	509	74,42		408	69,62	
CVD/Therapien	78	11,29		26	4,41	
Myokardinfarkt	44	6,43		6	1,02	
Apoplex	18	2,63		13	2,22	
CABG	32	4,68		3	0,51	
PTCA	19	2,78		7	1,19	
Carotis OP	4	0,58		0	0,00	

Kardiovaskuläre Krankheiten (CVD); Koronararterienbypass (CABG); perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA);

Tab. 3 stellt die Charakteristika der untersuchten Population zur Basisuntersuchung dar. Deutlich ist die höhere Prävalenz von CVD bei Männern. Die Häufigkeit der Einnahme herzkreislaufwirksamer Medikamenten ist zwischen den Geschlechtern hingegen ausgeglichen.

4.2. Darstellung der HRV-Parameter

Tab. 4 zeigt die arithmetischen Mittel von HR und HRV Parametern zu T₁ und T₂ sowie die mittlere Differenz mit 95 % CI. Angewandt wurde der T-Test für abhängige Stichproben.

Tab. 4. Mittlere HRV-Indizes aus T₁ und T₂ sowie mittlere Veränderung mit 95% Konfidenzintervall

		<i>Männer (N = 691)</i>			<i>Frauen (N = 590)</i>		
		Mean	SD	[95% CI]	Mean	SD	[95% CI]
HR (1/Min)	T1	71,68	11,74		71,06	10,13	
	T2	69,32	11,15		68,93	10,59	
	Δ	-2,36**		[-3,17; -1,55]	-2,13**		[-2,95; -1,31]
SDNN (ms)	T1	29,03	17,68		30,40	16,1	
	T2	30,49	20,43		29,71	17,92	
	Δ	1,45		[-0,16; 3,07]	-0,69		[-2,24; 0,86]
HF (ms ²)	T1	217,78	521,55		297,33	789,81	
	T2	360,79	1923,93		299,37	675,89	
	Δ	143,02*		[5,94; 280,09]	2,05		[-69,13; 73,22]
LF (ms ²)	T1	331,81	842,01		300,44	547,05	
	T2	370,27	890,38		300,36	709,95	
	Δ	38,46		[-47,58; 124,49]	-0,08		[-67,7; 67,54]
LF/HF	T1	2,46	2,09		1,51	1,29	
	T2	2,31	2,02		1,44	1,34	
	Δ	-0,15		[-0,33; 0,03]	-0,08		[-0,19; 0,04]

T₁ Basisuntersuchung; T₂ Follow-up-Untersuchung; Δ T₂ – T₁; CI Konfidenzintervall; **P <0,001; *P<0,05; T-Test für abhängige Stichproben

In Tab. 4 zeigen sich im Geschlechtervergleich gleichgerichtete, signifikante Abnahmen der HR über den beobachteten Zeitraum. Die im Geschlechtervergleich höheren Ausgangswerte für HF bei den Frauen bzw. LF bei den Männern entspricht den Erwartungen. Auffallend ist hingegen der mit 143,02 ms signifikante Anstieg der HF bei den Männern von T₁ nach T₂.

Abb. 8 zeigt die Histogramme der HRV-Veränderung nach Geschlechtern getrennt. Die Normalverteilungskurve ist blau dargestellt.

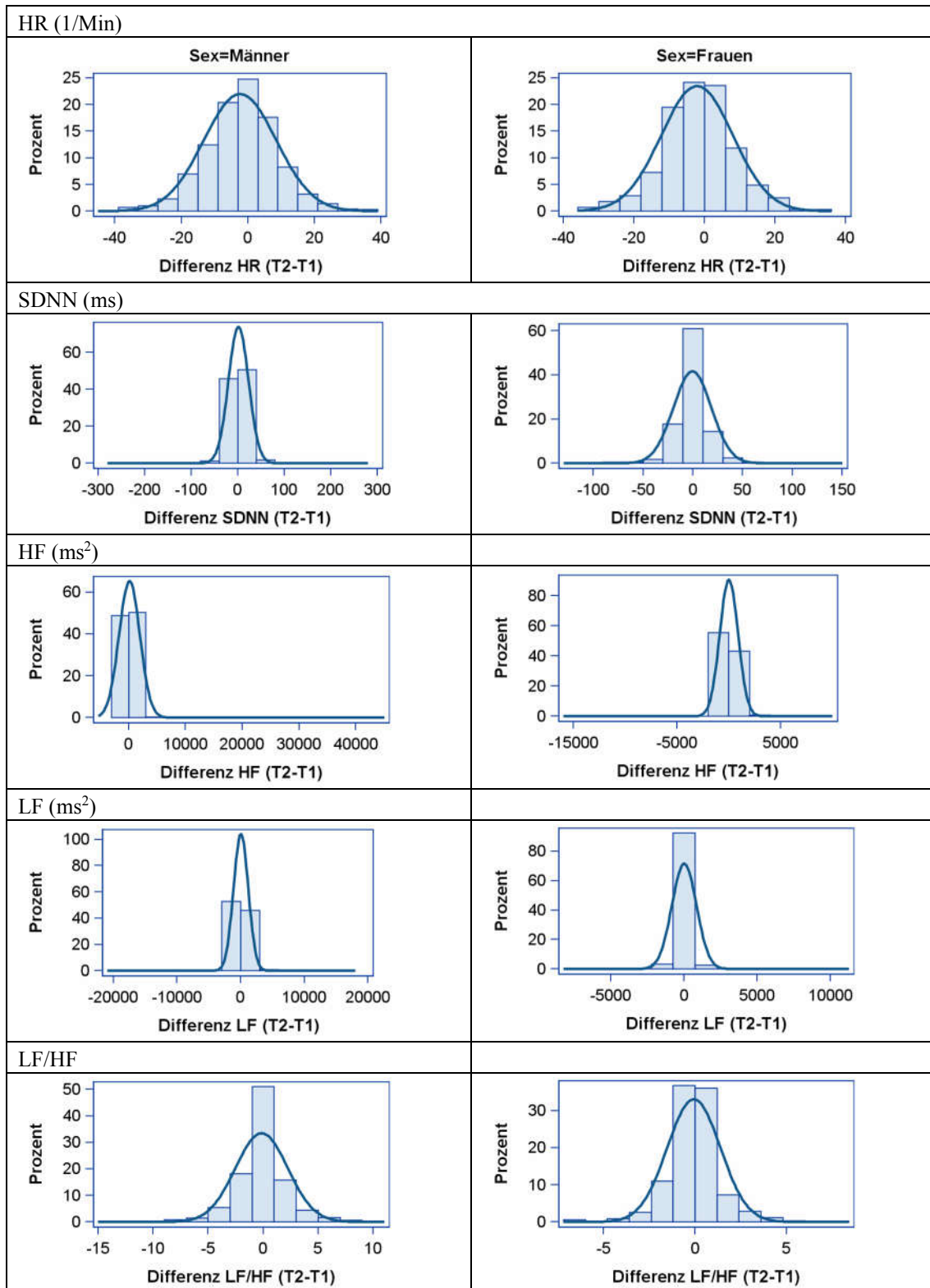


Abb. 8. Histogramme der HRV-Veränderung nach Geschlecht

Die Differenzen aus Abb. 8 häufen sich erwartungsgemäß um Null. Die Anpassungslinien für die Normalverteilung passen sich gut dem Verlauf der Balken an. Die asymmetrische Verschiebung der Veränderung der HF bei den Männern ist auf Ausreißer zurückzuführen. Abb. 9 zeigt Bland-Altman-Plots der HRV-Parameter, in denen Differenz gegen den Mittelwert der HRV-Parameter

jeder Beobachtung aufgetragen sind. Referenzlinien markieren die mittlere Differenz und obere- bzw. untere Übereinstimmungsgrenze (ÜG).

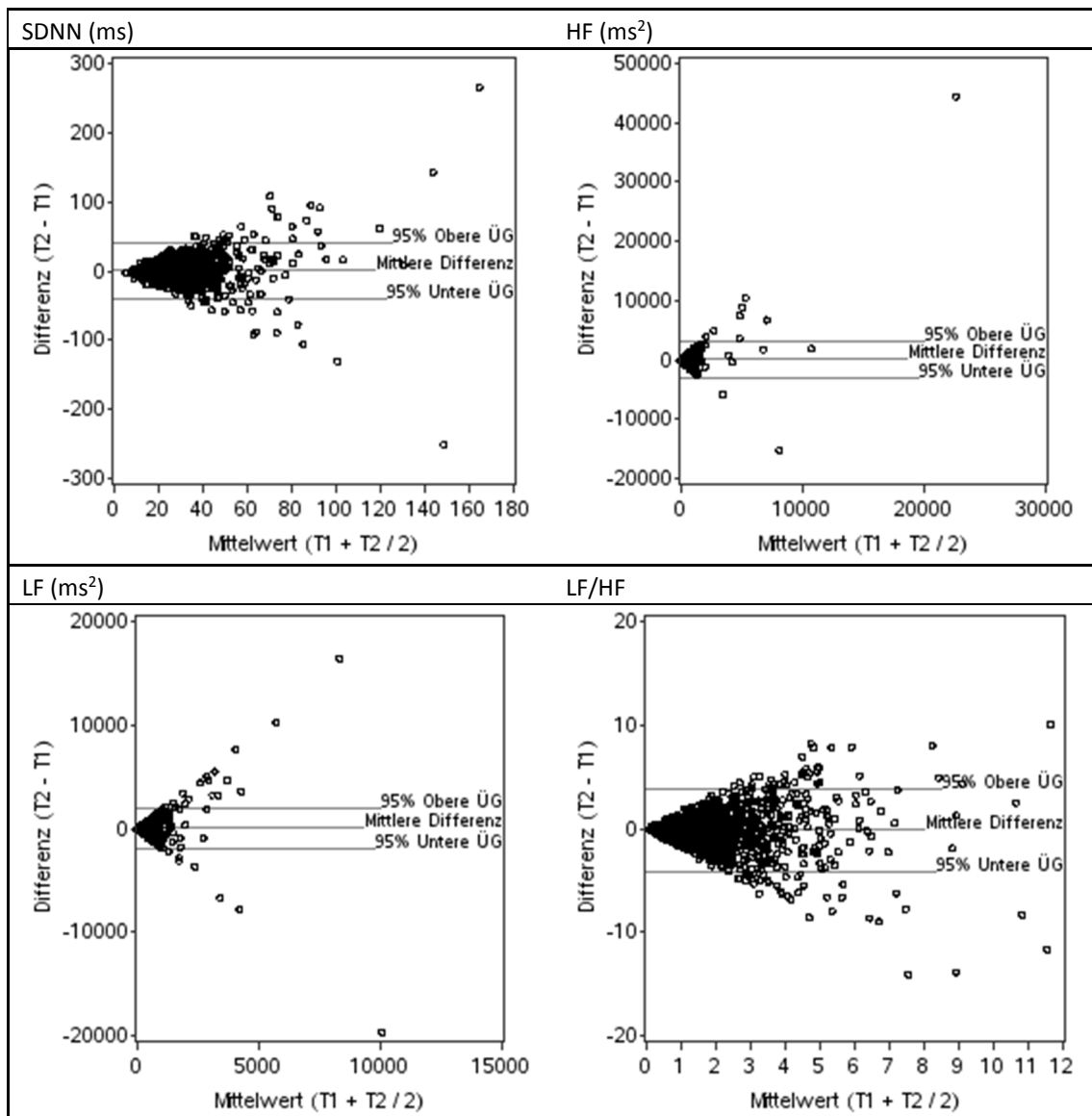


Abb. 9. Bland-Altman-Plots der HRV-Parameter; ÜG Übereinstimmungsgrenze

Alle Plots zeigen ein trichterförmiges Muster der Punkte mit zunehmender Streuung bei größeren Werten. Im Bereich der mittleren Differenz und der niedrigeren Mittelwerte (nahe Y-Achse) zeigt sich eine Konzentration des Punktemusters. Geringe Mittelwerte gehen mit vergleichsweise geringen Differenzen einher. Insgesamt zeigt sich eine starke Streuung der Werte.

4.3. Einfluss der Herzfrequenz auf die HRV-Veränderung

Hypothese 1: Die Herzfrequenz zeigt eine negative Assoziation mit der HRV Veränderung

In Tab. 5 ist der Einfluss der HR auf die Veränderung der HRV über die Zeit dargestellt. Die Einflussvariablen wurden zum Zeitpunkt T_1 erhoben.

Tab. 5. Einfluss der Herzfrequenz auf Δ HRV. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	<i>Adjustierung für Alter (Jahren)</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	0,015	[-0,06; 0,09]	0,013	[-0,07; 0,09]
Δ HF (ms ²)	-0,010	[-0,09; 0,07]	-0,029	[-0,11; 0,05]
Δ LF (ms ²)	-0,049	[-0,12; 0,03]	-0,055	[-0,14; 0,03]
Δ LF/HF	-0,109	[-0,18; -0,03]	-0,081	[-0,16; 0,001]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	0,071	[-0,01; 0,15]	0,078	[-0,01; 0,17]
Δ HF (ms ²)	0,078	[0,00; 0,16]	0,063	[-0,02; 0,15]
Δ LF (ms ²)	0,023	[-0,06; 0,11]	0,010	[-0,08; 0,10]
Δ LF/HF	-0,066	[-0,15; 0,01]	-0,080	[-0,17; 0,01]

Herzfrequenz zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: systolischer Blutdruck, Alter, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Die Assoziationen zwischen Herzfrequenz und den HRV-Veränderungen sind mehrheitlich nicht signifikant. Bei den Männern sind die Koeffizienten überwiegend negativ, bei den Frauen hingegen meist positiv. Lesehilfe: Für die Frauen bedeutet eine Zunahme der mittleren HR um 1 SD einen Anstieg der HF um 0,078 SD [CI 0,00; 0,16]. In der Literatur ist überwiegend ein inverser Zusammenhang zwischen HR und HRV-Veränderung beschrieben.

Diese Ergebnisse zeigen keine Zusammenhänge zwischen Ausgangsherzfrequenz und HRV-Veränderung auf.

4.4. Einfluss von Alter und Geschlecht auf die HRV-Veränderung

Hypothese 2: Mit ansteigendem Alter nimmt die HRV-Abnahme zu.

Hypothese 3: Männer zeigen über die Zeit eine stärkere Abnahme der HRV über die Zeit als Frauen.

Tab. 6 zeigt die Verteilungscharakteristika der mittleren und prozentualen HRV Veränderung zeit- und frequenzbezogener HRV Parameter je 10-Jahresaltersstrata. Angegeben sind arithmetisches Mittel mit Standardabweichung sowie geometrisches Mittel der Prozentwerte.

Tab. 6. Mittlere und prozentuale HRV-Veränderung nach Geschlecht und 10-Altersstrata

	Alter	Männer (N=691)				Frauen (N=590)			
		N	Mean	% ^g	(SD)	N	Mean	% ^g	(SD)
Δ HR (1/min)	45 ≤ 55	193	-2,14	-2,92	(11,27)	167	-1,98	-3,22	(11,01)
	55 ≤ 65	213	-3,55	-4,73	(11,07)	202	-2,46	-3,43	(9,56)
	65 ≤ 75	175	-2,25	-3,22	(10,59)	161	-1,81	-2,88	(9,74)
	≥ 75	110	-0,61	-0,94	(10,23)	60	-2,28	-2,47	(11,23)
	Gesamt			-2,36	-3,25	(10,90)		-2,13	-3,12
Δ SDNN (ms)	45 ≤ 55	193	-1,31	-3,25	(16,23)	167	0,45	-2,92	(17,97)
	55 ≤ 65	213	-0,27	-2,63	(13,81)	202	-1,87	-5,20	(16,31)
	65 ≤ 75	175	3,66	13,02	(25,97)	161	-1,47	-5,04	(23,69)
	≥ 75	110	6,14	10,84	(31,64)	60	2,23	6,08	(17,86)
	Gesamt			1,45	3,04	(21,63)		-0,69	-3,42
Δ HF (ms ²)	45 ≤ 55	193	-28,72	-17,54	(329,02)	167	28,17	-12,09	(456,35)
	55 ≤ 65	213	16,53	1,36	(492,92)	202	-4,85	-1,73	(346,32)
	65 ≤ 75	175	177,18	49,22	(767,10)	161	-77,92	-0,11	(1390,45)
	≥ 75	110	634,91	45,90	(4403,27)	60	167,12	0,20	(1204,43)
	Gesamt			143,02	11,83	(1835,24)		2,05	-4,17
Δ LF (ms ²)	45 ≤ 55	193	-39,08	-9,25	(495,81)	167	71,78	-9,16	(769,53)
	55 ≤ 65	213	-19,41	-10,87	(382,57)	202	-57,75	-16,66	(461,30)
	65 ≤ 75	175	56,79	10,95	(1716,34)	161	-34,12	-11,95	(1219,88)
	≥ 75	110	257,39	12,81	(1706,61)	60	85,40	2,76	(720,88)
	Gesamt			38,46	-1,69	(1151,85)		-0,08	-11,44
Δ LF/HF	45 ≤ 55	193	0,30	10,05	(2,24)	167	0,14	3,33	(1,59)
	55 ≤ 65	213	-0,32	-12,06	(2,81)	202	-0,27	-15,19	(1,30)
	65 ≤ 75	175	-0,36	-25,65	(2,09)	161	-0,13	-11,85	(1,48)
	≥ 75	110	-0,28	-22,68	(2,07)	60	0,11	2,56	(1,34)
	Gesamt			-0,15	-12,09	(2,39)		-0,08	-7,59

N Anzahl; SD Standardabweichung der Differenz; Mean arithmetisches Mittel; ^g geometrisches Mittel; $\Delta T_2 - T_1$

In der Gesamtbetrachtung deuten sich in den beiden jüngeren Altersgruppen überwiegend negative mittlere HRV-Veränderungen im Follow-up-Zeitraum an. Im höheren Alter sind hingegen positive Veränderungen erkennbar: Dies betrifft die über 75-Jährigen Frauen für SDNN, LF und LF/HF. Bei den Männern zeigt sich für die HF der stärkste Anstieg bei den über 65-Jährigen. Die HR zeigt in allen Altersstrata eine Abnahme. Die gegenläufigen Vorzeichen der mittleren bzw. prozentualen Veränderungen für HF (Frauen) und LF (Männer) sind auf die Eigenschaft des geometrischen Mittelwertes zurückzuführen, kleiner oder gleich dem arithmetischen Mittel zu sein.

Die Veränderung der HRV in 10-Jahres-Altersstrata

In diesem Abschnitt wurde die Assoziation zwischen Alter bzw. 10-Jahresstrata und HRV-Veränderung untersucht. Das Alter der Probanden zum Zeitpunkt T_1 diente als stetige Einflussvariable. Ergänzend erfolgte eine Analyse der Unterschiede zwischen den 10-Jahresaltersgruppen auf die HRV-Veränderung. Dafür wurden die 10-Jahresaltersstrata als kategoriale Einflussvariable modelliert. Das jüngste Altersstratum (45 ≤ 55-Jährige) diente hierbei als Referenzkategorie. Die

ermittelten Beta-Koeffizienten sind als Mittelwertunterschied in Bezug zu dieser zu interpretieren. Fettgedruckte Werte weisen einen signifikanten Mittelwertunterschied zur Referenzgruppe auf.

Die Ergebnisse sind für jeden HRV-Parameter in einer *separaten* Tabelle aufgelistet. Die Berechnung für Männer und Frauen erfolgt getrennt. Es wurden ein einfachadjustiertes- sowie ein volladjustiertes Modell gerechnet. Angegeben sind die standardisierten Beta-Koeffizienten mit CI. Die Messwerte der Einflussvariablen stammen aus T₁.

Die volladjustierten Modelle weisen, im Vergleich zum einfachen Modell, einen erhöhten Anteil erklärter Variation auf (in der Tabelle nicht aufgeführt). Diese Differenz ist anteilig mit der beigesteuerten Varianz durch die Einflussvariablen zu erklären.

Tab. 7. Einfluss Alter (Jahren) auf Δ HRV. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung

Alter	<i>Adjustiert für HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	0,139	[0,064; 0,214]	0,123	[0,040; 0,206]
Δ HF (ms ²)	0,105	[0,030; 0,181]	0,083	[-0,000; 0,166]
Δ LF (ms ²)	0,079	[0,004; 0,155]	0,074	[-0,010; 0,158]
Δ LF/HF	-0,094	[-0,170; -0,019]	-0,103	[-0,188; -0,018]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	0,006	[-0,075; 0,087]	0,024	[-0,067; 0,115]
Δ HF (ms ²)	0,022	[-0,060; 0,103]	0,064	[-0,024; 0,151]
Δ LF (ms ²)	-0,005	[-0,086; 0,077]	0,020	[-0,071; 0,110]
Δ LF/HF	-0,055	[-0,136; 0,026]	-0,067	[-0,158; 0,024]

Alter zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Tab. 7 zeigt überwiegend einen positiven Zusammenhang zwischen Alter in Jahren und Veränderung der HRV-Indizes. Nimmt das Alter (in Jahren) bei den Männern beispielsweise um eine SD zu, steigt die mittlere SDNN um 0,139 SD (Adjustierung nur für HR). Für die Frauen ergeben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Tab. 8 zeigt den Einfluss von 10-Jahresstrata auf die Veränderung der SDNN im Follow-up-Zeitraum.

Tab. 8. Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ SDNN (ms). Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung

Alter	Adjustiert für HR		Volladjustiert*	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Intercept	-0,129	[-0,27; 0,01]	0,190	[-1,58; 1,96]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	0,049	[-0,15; 0,24]	0,060	[-0,14; 0,26]
65 ≤ 75	0,239	[0,03; 0,44]	0,222	[0,01; 0,44]
≥ 75	0,339	[0,10; 0,57]	0,282	[0,03; 0,54]
<i>Frauen</i>				
Intercept	0,054	[-0,10; 0,21]	-2,291	[-4,42; -0,16]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	-0,124	[-0,33; 0,08]	-0,122	[-0,33; 0,09]
65 ≤ 75	-0,076	[-0,29; 0,14]	-0,027	[-0,26; 0,20]
≥ 75	0,087	[-0,21; 0,38]	0,142	[-0,19; 0,47]

Altersstratum zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich im Vergleich zur Referenzgruppe (45 ≤ 55 Jahre) größere Koeffizienten der älteren Altersstrata. Bei den Frauen sind sie zwischen 55–75 Jahren negativ, im höchsten Stratum ist er positiv. In den älteren Altersstrata (> 65 Jahre) der Männer zeigen die Koeffizienten einen signifikant positiven Zusammenhang mit der SDNN-Veränderung. Eine Zunahme der Gruppe der >75-Jährigen Männer um eine SD geht mit einem mittleren Anstieg der SDNN um 0,339 SD im Vergleich zur Gruppe der 45–55-Jährigen einher (Adjustierung für HR). Die dargestellten Zusammenhänge passen zu den gezeigten SDNN-Zunahmen in Tab. 6.

Die Regressionslinien in Punktplots repräsentieren die HRV-Parameter von T₁ und T₂ sowie deren absolute Differenz (Abb. 10–13). Die Altersangabe auf der Abszisse bezieht sich auf das Alter zum Zeitpunkt T₁. Die halblogarithmische Darstellung ermöglicht eine komplette Darstellung der Messwerte.

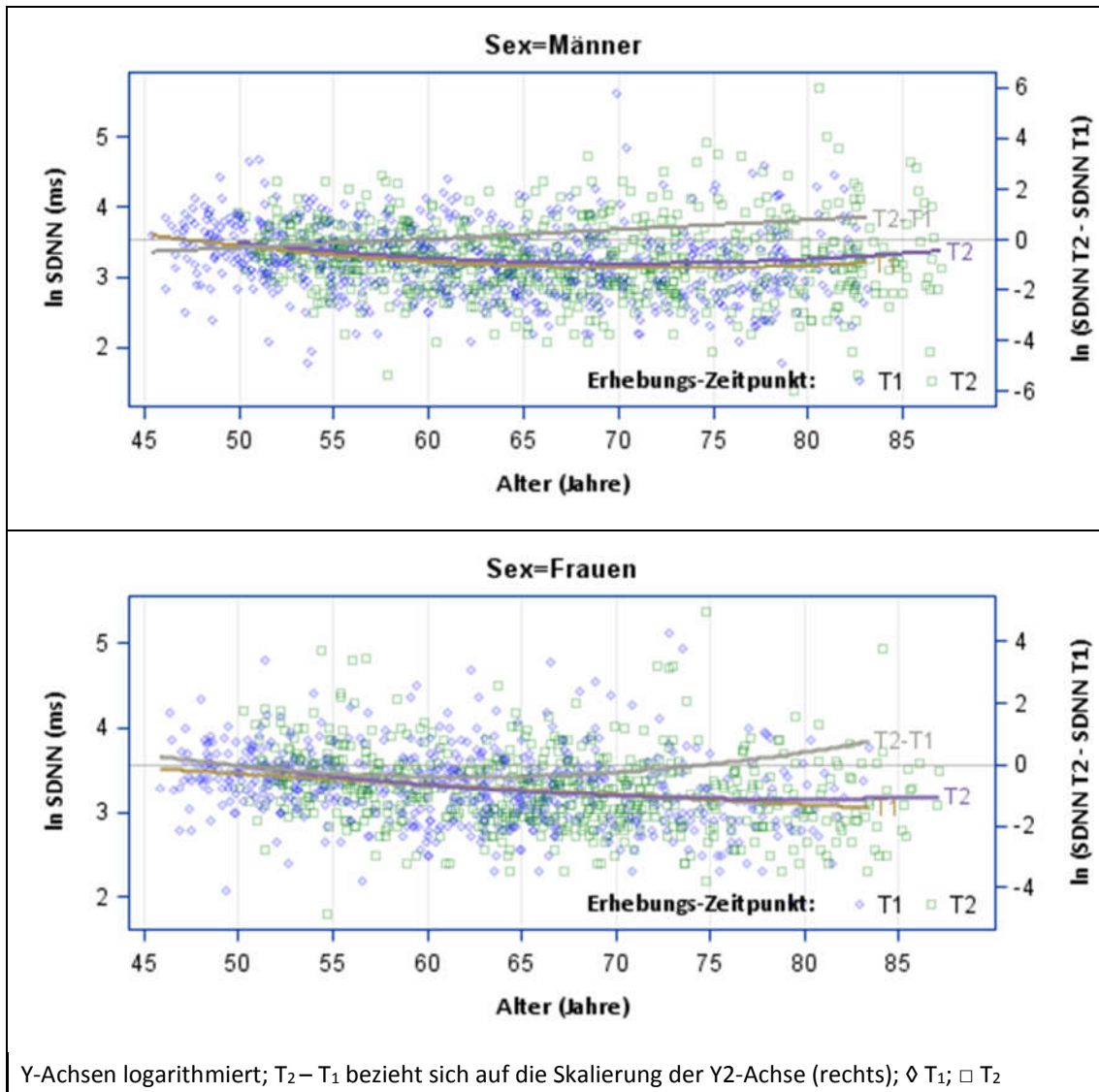


Abb. 10. Regression SDNN aus T₁ und T₂ sowie Veränderung nach Alter

Die Ergebnisse der vorhergehenden Tabellen spiegeln sich in Abb. 10 wider: Bis zum 60. Lebensjahr sind die Veränderungen der HRV negativ, später ist ein Anstieg zu erkennen. Die Regressionslinien von T₁ und T₂ laufen auseinander, dies kann als Zunahme der positiven Veränderung interpretiert werden.

Tab. 9 zeigt die Assoziation zwischen der Veränderung der HF und 10-Jahresstrata.

Tab. 9. Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ HF (ms²). Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung

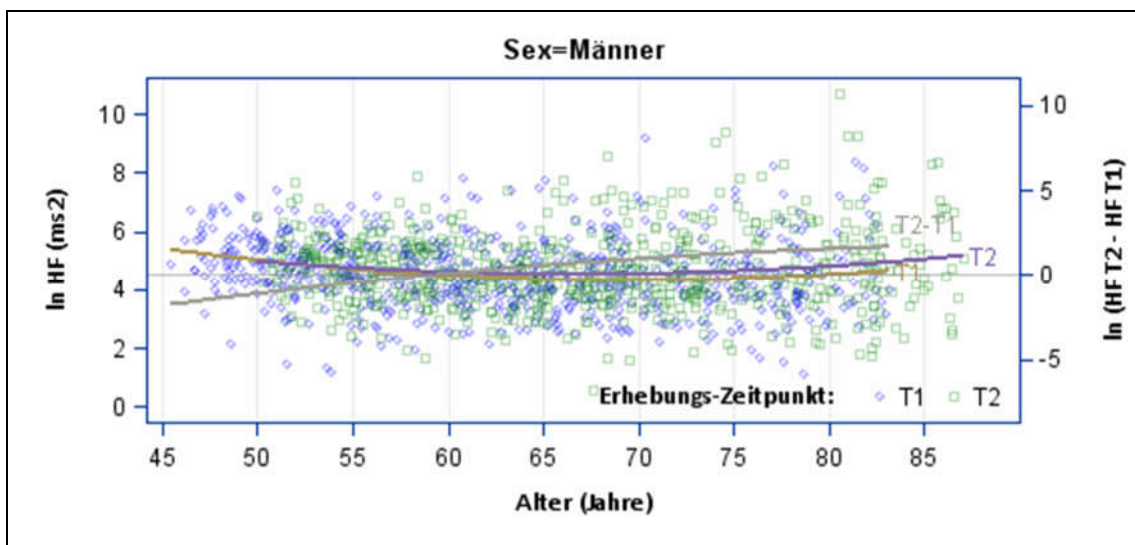
Alter	Adjustiert für HR		Volladjustiert*	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Intercept	-0,094	[-0,24; 0,05]	-0,396	[-2,16; 1,36]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	0,027	[-0,17; 0,22]	0,016	[-0,18; 0,21]
65 ≤ 75	0,113	[-0,09; 0,32]	0,067	[-0,15; 0,28]

≥ 75	0,356	[0,12; 0,59]	0,313	[-0,06; 0,57]
<i>Frauen</i>				
Intercept	0,023	[-0,13; 0,18]	-3,847	[-5,90; -1,79]
45 \leq 55	0		0	
55 \leq 65	-0,043	[-0,25; 0,16]	-0,028	[-0,23; 0,18]
65 \leq 75	-0,093	[-0,31; 0,13]	-0,046	[-0,27; 0,18]
≥ 75	0,165	[-0,13; 0,46]	0,316	[-0,00; 0,63]

Altersstratum zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c, β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Bei den Männern sind die Koeffizienten der Altersgruppen positiv und zu den älteren Strata hin anwachsend. Im Stratum der über 75-Jährigen Männer ist der Effekt des Alters auf die Veränderung, unter der einfachen Adjustierung, signifikant: Eine Veränderung in dieser Gruppe um eine SD geht mit einem Anstieg der HF um 0,356 SD [CI 0,12; 0,59] in Relation zur Referenz einher. Diese Zunahme ist unerwartet und könnte durch Erratic Sinus Rhythms begründet sein, welche die eigentlich erwartete HRV-Abnahme maskieren. Dieser Aspekt wird im Abschnitt *Diskussion* näher erläutert.

Bei den Frauen zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge. Die Adjustierung hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Koeffizienten (vgl. Tab. 9).



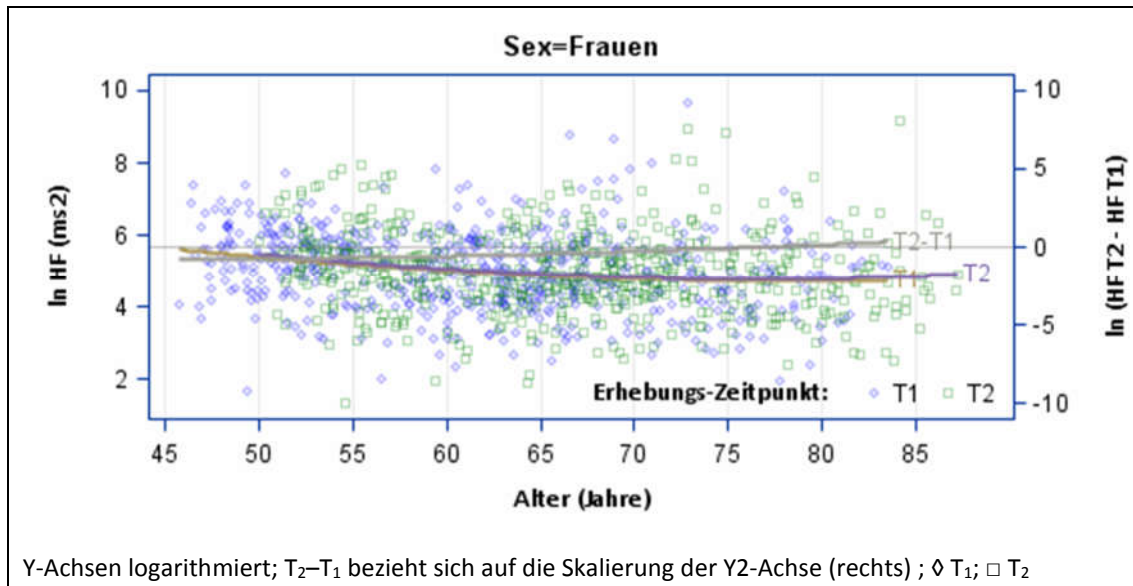
Abb. 11. Regression HF (ms^2) aus T_1 und T_2 sowie Veränderung nach Alter

Abb. 10 zeigt die Regression der HF zum Zeitpunkt T_1 und T_2 auf das Alter. Bei den Männern zeigt sich bis zum Alter von 55 Jahren eine Abnahme der HF, danach ist die Veränderung positiv. Bei den Frauen gibt es kaum Unterschiede zwischen T_1 und T_2 : Die Regressionskurve der Werte beider Erhebungszeitpunkte liegen nahezu übereinander.

Tab. 10. Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ LF (ms^2). Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung

Alter	Adjustiert für HR		Volladjustiert*	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Intercept	-0,062	[-0,21; 0,08]	-0,444	[-2,23; 1,34]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	0,023	[-0,17; 0,22]	0,022	[-0,18; 0,22]
65 ≤ 75	0,071	[-0,14; 0,27]	0,045	[-0,17; 0,26]
≥ 75	0,235	[0,00; 0,47]	0,219	[-0,04; 0,48]
<i>Frauen</i>				
Intercept	0,084	[-0,07; 0,24]	-2,100	[-4,23; -0,03]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	-0,157	[-0,36; 0,05]	-0,147	[-0,36; 0,06]
65 ≤ 75	-0,116	[-0,34; 0,10]	-0,079	[-0,31; 0,15]
≥ 75	0,015	[-0,28; 0,31]	0,092	[-0,24; 0,42]

Altersstratum zum Zeitpunkt T_1 ; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

In dieser Regression zeigen sich für die Männer in allen Altersstrata positive Koeffizienten, die in den älteren Strata größer werden. Bei den Frauen sind die Koeffizienten in den Altersstrata 55–75 Jahre negativ. Im ältesten Stratum zeigen sich hingegen positive Steigungen. Unabhängig von

Geschlecht und Adjustierung ist, zu den älteren Altersstrata hin, eine Zunahme der Koeffizienten zu erkennen.

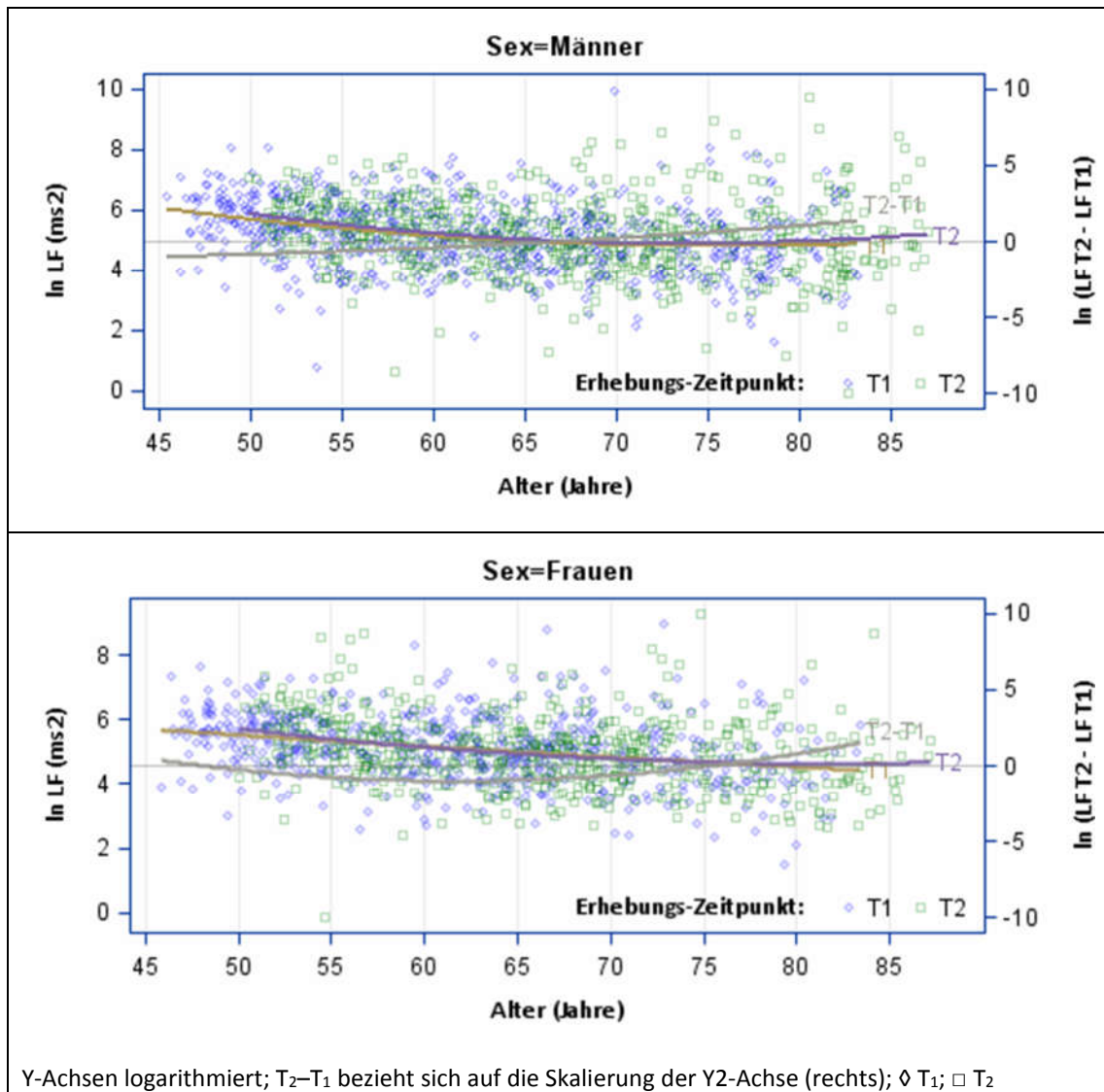


Abb. 12. Regression LF (ms²) aus T₁ und T₂ sowie Veränderung nach Alter

Abb. 12 ähnelt inhaltlich der graphischen Regression der SDNN aus Abb. 10: Eine negative Veränderung bis 65 Jahren, danach bei den Männern eine positive bzw. weniger negative Veränderung der HRV bei den Frauen.

Tab. 11. Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ LF/HF. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung

Alter	Adjustiert für HR		Volladjustiert*	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Intercept	0,198	[0,06; 0,34]	0,929	[-0,86; 2,72]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	-0,247	[-0,44; -0,05]	-0,259	[-0,46; -0,06]
65 ≤ 75	-0,306	[-0,51; -0,10]	-0,353	[-0,57; -0,13]

≥ 75	-0,279	[-0,51; -0,05]	-0,291	[-0,55; -0,04]
<i>Frauen</i>				
Intercept	0,158	[0,01; 0,31]	0,357	[-1,77; 2,48]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	-0,283	[-0,49; -0,08]	-0,309	[-0,52; -0,10]
65 ≤ 75	-0,214	[-0,43; 0,00]	-0,237	[-0,47; -0,01]
≥ 75	-0,026	[-0,32; 0,27]	0,011	[-0,32; 0,34]

Altersstratum zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c, β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Die Beta-Koeffizienten aller Altersstrata weisen überwiegend negative Werte auf. Bei den Frauen zeigt sich mit den höheren Altersstrata eine Abnahme des Alterseinflusses. Bei den Männern weisen die Koeffizienten hingegen keinen Trend auf, unterscheiden sich jedoch signifikant von der Referenzgruppe der 45–55-Jährigen (vgl. Tab. 11).

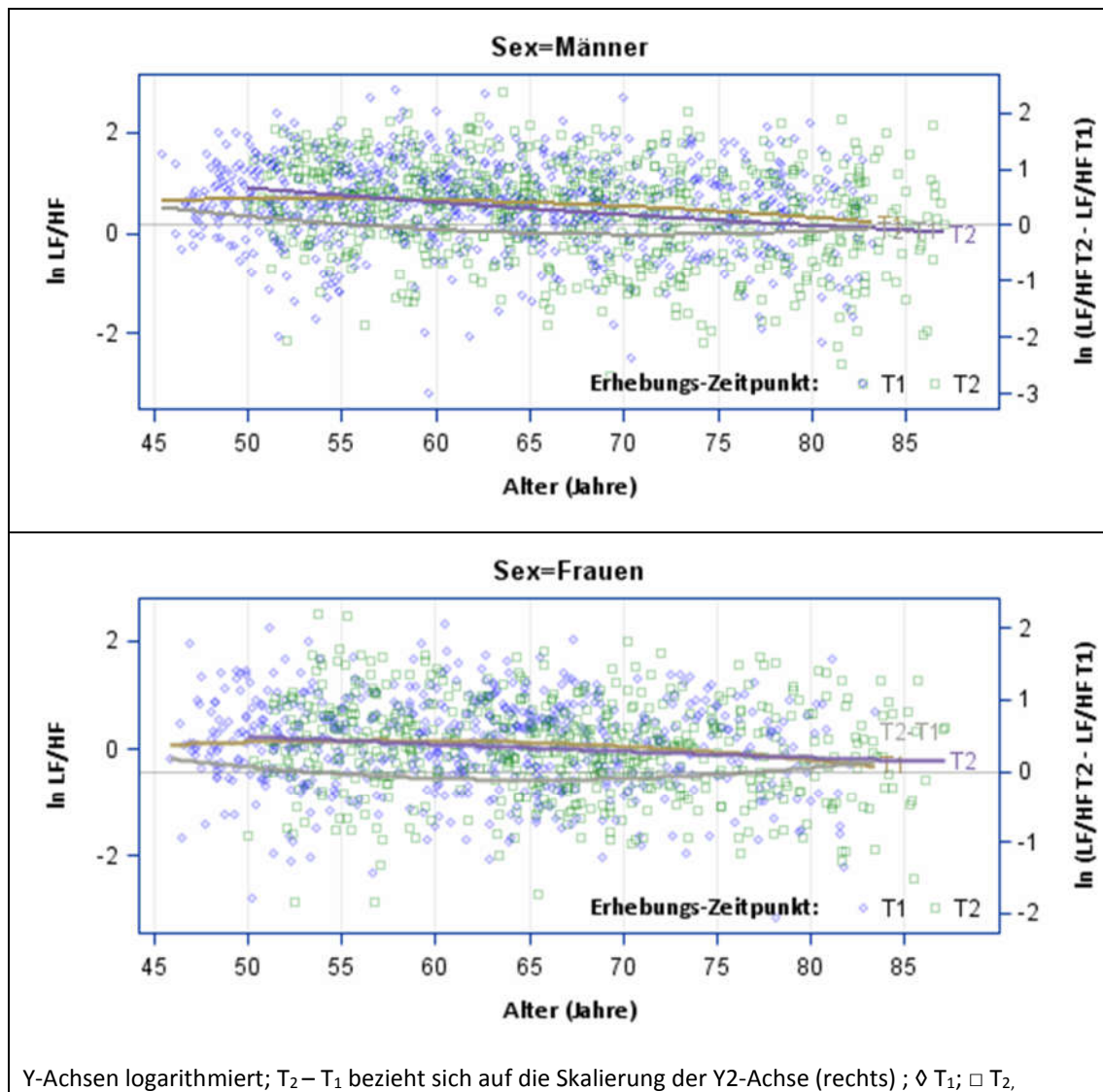


Abb. 13. Regression LF/HF aus T₁ und T₂ sowie Veränderung nach Alter

Die Regressionen aus Abb. 13 lässt für die Männer eine Reduktion der Abnahme von LF/HF über das Alter erkennen. Für die Frauen zeigt sich bei den über 75-Jährigen ein Anstieg des HRV-Indizes.

Zusammenfassend weisen die Daten, insbesondere die der Männer, auf eine unerwartete Zunahme der HRV-Werte im höheren Alter hin. Insbesondere bei den über 65-Jährigen. Bei den Frauen sind hingegen kaum signifikante Zusammenhänge zwischen Alter und HRV-Veränderung zu erheben.

4.5. Einfluss von CVD auf die HRV-Veränderung

Hypothese 7: Probanden mit CVD zeigen eine stärkere HRV-Abnahme im Vergleich zu Personen ohne CVD.

Die HRV Indizes beider Geschlechter zum Zeitpunkt T₁ mit und ohne CVD zeigt Tab. 12. Die Differenz ist in Prozent dargestellt.

Tab. 12. Vergleich mittlerer HRV-Indizes mit und ohne CVD zu T₁, stratifiziert nach Geschlecht.

HRV	CVD	Männer (N = 691)		Frauen (N = 590)	
		Mean	[95% CI]	Mean	[95% CI]
SDNN (ms)	-	28,98	[27,61; 30,36]	30,39	[29,05; 31,72]
	+	29,42	[24,83; 34,01]	30,65	[24,54; 36,77]
	Δ	-0,44	[-4,62; 3,74]	-0,27	[-6,61; 6,08]
HF (ms ²)	-	188,92	[163,59; 214,25]	297,45	[230,88; 364,02]
	+	444,55	[162,2; 726,89]	294,76	[162,67; 426,85]
	Δ	-255,63	[-539,1; 27,81]	2,69	[-308,73; 314,1]
LF (ms ²)	-	337,84	[268,06; 407,62]	301,33	[255,42; 347,24]
	+	284,45	[183,93; 384,98]	281,20	[146,82; 415,57]
	Δ	53,39	[-145,46; 252,23]	20,13	[-195,56; 235,82]
LF/HF	-	2,56	[2,39; 2,73]	1,52	[1,41; 1,63]
	+	1,73	[1,37; 2,09]	1,41	[1,02; 1,79]
	Δ	0,82**	[0,43; 1,22]	0,11	[-0,39; 0,62]

CVD + Diagnose einer CVD zum Zeitpunkt T₁; CVD - keine CVD zum Zeitpunkt T₁; Δ Differenz; Mean arithmetisches Mittel; CI Konfidenzintervall; **p < 0,001; *p < 0,05;

Der Vergleich von HRV-Indizes mit CVD gegenüber ohne CVD in Tab. 12 zeigt keine signifikanten Unterschiede. Ausnahme ist der Quotient LF/HF der bei Männern mit CVD um 0,82 [CI 0,43; 1,22] signifikant vermindert ist. Bei Probanden mit CVD wären niedrigere HRV-Indizes zu erwarten, da diese mit einer eingeschränkten autonomen Funktion einhergehen.

Tab. 13 zeigt den Effekt (β) des Prädiktors CVD auf die HRV-Veränderung. Die Berechnung erfolgte nach Geschlechtern und HRV-Indizes getrennt.

Tab. 13. Einfluss von CVD auf Δ HRV, getrennte Regression nach Geschlecht und HRV Parameter

HRV	Adjustiert für Alter + HR		Volladjustiert*	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	0,266	[0,021; 0,511]	0,394	[0,139; 0,649]
Δ HF (ms ²)	0,306	[0,060; 0,552]	0,467	[0,211; 0,724]
Δ LF (ms ²)	0,205	[-0,041; 0,451]	0,349	[0,092; 0,606]
Δ LF/HF	0,192	[-0,054; 0,437]	0,152	[-0,110; 0,413]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,293	[-0,691; 0,104]	-0,356	[-0,766; 0,068]
Δ HF (ms ²)	-0,151	[-0,549; 0,247]	-0,190	[-0,592; 0,212]
Δ LF (ms ²)	-0,170	[-0,569; 0,229]	-0,176	[-0,592; 0,240]
Δ LF/HF	-0,126	[-0,524; 0,272]	-0,061	[-0,479; 0,357]

Diagnose der CVD zum Zeitpunkt T₁; CVD umfasst: Aufgetretener Myokardinfarkt, Koronararterienbypass, Perkutane transluminale koronare Angioplastie, Schlaganfall, Carotis OP; *Adjustierung für Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Im Gegensatz zu den Frauen zeigen sich bei den Männern mit CVD für alle Indizes HRV-Zunahmen: Für die HF bedeutet dies eine mittlere Zunahme von 0,467 SD [CI 0,211; 0,724] im Vergleich zu Probanden *ohne* CVD. Eine verminderte HRV-Abnahme über die Zeit wäre hierbei zu erwarten, da eine *verminderte* HRV als Marker der autonomen Dysfunktion gesehen wird. Für die Frauen zeigen die Ergebnisse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen von CVD auf die HRV-Veränderung über die Zeit im Vergleich zu Probanden ohne CVD.

4.6. Darstellung der Einflussvariablen auf die HRV-Veränderung

Im Folgenden werden die Effektgrößen auf die Veränderung der einzelnen HRV Parameter über den Follow-up Zeitraum dargestellt. In das Modell wurden alle aufgeführten Einflussgrößen einbezogen. Die dargestellten Kovariablen wurden zum Zeitpunkt T₁ erhoben. Die kontinuierlichen Variablen wurden standardisiert. Die berechneten Koeffizienten beziehen sich auf das *gesamte, jeweils nach Geschlecht stratifizierte*, Kollektiv ($N = 1\,281$). Das Bestimmtheitsmaß R^2 gilt für das gesamte Model (s. letzte Zeile der Tabelle).

SDNN

Folgend sind die Beta-Koeffizienten, Konfidenzintervalle der erhobenen Einflussfaktoren auf die Veränderung der SDNN dargestellt.

Tab. 14. Einflussgrößen auf die Veränderung der SDNN (ms) über die Zeit

Einflussvariable	Männer (N = 691)			Frauen (N = 590)		
	β	[95% CI]	p	β	[95% CI]	p
Intercept	0,012	[-0,091; 0,116]	0,817	-0,006	[-0,123; 0,111]	0,921
Alter (Jahren)	0,118	[0,032; 0,204]	0,007	0,023	[-0,071; 0,117]	0,636
Herzfrequenz (1/min)	0,013	[-0,068; 0,095]	0,753	0,073	[-0,018; 0,164]	0,118
RR syst. (mmHg)	0,049	[-0,029; 0,128]	0,218	-0,029	[-0,117; 0,059]	0,518
BMI	-0,045	[-0,125; 0,035]	0,271	0,097	[0,006; 0,188]	0,036
HbA1c	-0,004	[-0,082; 0,074]	0,920	-0,083	[-0,173; 0,006]	0,068
Lifestyle						
Ausbildungszeit (Jahre)	-0,001	[-0,08; 0,077]	0,978	0,035	[-0,055; 0,125]	0,446
Sport (h/Woche)	-0,031	[-0,109; 0,046]	0,428	-0,016	[-0,102; 0,070]	0,721
Alkohol (g/d)	-0,017	[-0,094; 0,061]	0,674	-0,005	[-0,089; 0,079]	0,904
Nikotin (packyears)	0,003	[-0,074; 0,081]	0,933	-0,044	[-0,129; 0,041]	0,310
Medikamente						
Antiarrhythmika	-0,708	[-1,845; 0,429]	0,222	-0,937	[-1,857; -0,017]	0,046
Calciumkanalblocker	0,477	[0,24; 0,714]	0,000	0,010	[-0,246; 0,266]	0,941
Beterezeptorenblocker	-0,014	[-0,211; 0,182]	0,886	0,047	[-0,149; 0,243]	0,637
Diuretika	-0,405	[-0,729; -0,081]	0,014	-0,061	[-0,379; 0,257]	0,705
ACE-Hemmer	-0,254	[-0,433; -0,076]	0,005	0,045	[-0,164; 0,253]	0,674
Digitalis	0,450	[-0,304; 1,204]	0,242	0,057	[-0,499; 0,613]	0,841
CVD/Intervention						
Myokardinfarkt	0,119	[-0,269; 0,507]	0,548	-0,152	[-1,106; 0,801]	0,754
Schlaganfall	0,283	[-0,211; 0,777]	0,261	-0,263	[-0,856; 0,330]	0,385
PTCA	0,126	[-0,367; 0,619]	0,617	-0,495	[-1,305; 0,316]	0,231
CABG	0,478	[0,030; 0,926]	0,037	-0,562	[-1,977; 0,853]	0,436
Carotis OP	0,187	[-0,848; 1,223]	0,723			
Total R ²	0,077			0,035		

β standardisierter Beta-Koeffizient; p P-Wert; CI Konfidenzintervall; CABG Koronararterienbypass; PTCA Perkutane transluminale Koronarangioplastie; RR syst.: systolischer Blutdruck; ACE Angiotensin convertierende Enzyme.

Im Kontext der bereits gezeigten geringen Veränderungen der HRV-Indizes zeigen sich in Tab. 14 schwache Assoziationen zwischen den angenommenen Einflussfaktoren und HRV-Veränderung über den Follow-up Zeitraum. Als Lesebeispiel dient der Einfluss durch Calciumkanalblocker. Für das Geschlecht der Männer zeigt die Einnahme dieses Medikaments einen mittleren Anstieg der SDNN von 0,477 SD [CI 0,24; 0,714] im Vergleich zur Nichteinnahme bei Adjustierung für alle anderen Kontrollvariablen. Dies bedeutet, dass die SDNN im Untersuchungszeitraum, unter Medikation mit Calciumkanalblockern, ansteigt. Für die Frauen gibt es diesbezüglich keinen signifikanten Zusammenhang. Den größten positiven dichotomen Einflussfaktor auf die SDNN-Veränderung der Männer stellt mit 0,478 SD [CI 0,03; 0,926] eine CABG dar. Unter den

quantitativen Faktoren zeigt das Alter der Männer einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung [0,118 SD; CI 0,032; 0,204]. Überraschend ist die positive Assoziation zwischen SDNN-Veränderung und Intervention im Zusammenhang mit CVD bei den Männern.

HF (ms²)

Folgend sind die Beta-Koeffizienten, Konfidenzintervalle der erhobenen Einflussfaktoren auf die Veränderung der HF dargestellt.

Tab. 15. Einflussgrößen auf die Veränderung der HF (ms²) über die Zeit

Einflussvariable	Männer (N = 691)			Frauen (N = 590)		
	β	[95% CI]	p	β	[95% CI]	p
Intercept	0,019	[-0,084; 0,122]	0,721	0,047	[-0,065; 0,159]	0,412
Alter (Jahren)	0,081	[-0,005; 0,167]	0,065	0,074	[-0,016; 0,164]	0,108
Herzfrequenz (1/min)	-0,030	[-0,112; 0,051]	0,464	0,056	[-0,031; 0,144]	0,207
RR syst. (mmHg)	0,069	[-0,01; 0,147]	0,088	-0,029	[-0,113; 0,056]	0,507
BMI	-0,010	[-0,09; 0,070]	0,809	0,101	[0,014; 0,189]	0,024
HbA1c	-0,022	[-0,100; 0,056]	0,579	-0,059	[-0,145; 0,027]	0,177
Lifestyle						
Ausbildungszeit (Jahre)	-0,009	[-0,088; 0,069]	0,816	0,110	[0,023; 0,196]	0,013
Sport (h/Woche)	-0,034	[-0,111; 0,043]	0,390	-0,022	[-0,105; 0,061]	0,601
Alkohol (g/d)	0,009	[-0,068; 0,086]	0,814	-0,038	[-0,119; 0,042]	0,352
Nikotin (packyears)	-0,026	[-0,103; 0,051]	0,507	-0,021	[-0,102; 0,061]	0,621
Medikamente						
Antiarrhythmika	-0,316	[-1,452; 0,821]	0,586	-2,721	[-3,604; -1,838]	0,000
Calciumkanalblocker	0,534	[0,297; 0,771]	0,000	0,154	[-0,092; 0,400]	0,218
Beterezeptorenblocker	-0,263	[-0,46; -0,067]	0,009	-0,003	[-0,191; 0,185]	0,977
Diuretika	-0,220	[-0,544; 0,104]	0,183	-0,001	[-0,307; 0,304]	0,993
ACE-Hemmer	-0,165	[-0,344; 0,013]	0,069	-0,071	[-0,272; 0,129]	0,485
Digitalis	0,051	[-0,703; 0,804]	0,895	-0,574	[-1,108; -0,04]	0,035
CVD/Intervention						
Myokardinfarkt	0,298	[-0,090; 0,685]	0,132	-0,140	[-1,056; 0,775]	0,763
Schlaganfall	-0,125	[-0,619; 0,368]	0,619	-0,178	[-0,748; 0,391]	0,538
PTCA	0,169	[-0,325; 0,662]	0,502	-0,237	[-1,016; 0,542]	0,550
CABG	0,825	[0,377; 1,273]	0,000	-0,106	[-1,465; 1,252]	0,878
Carotis OP	-0,514	[-1,549; 0,521]	0,330			
Total R ²	0,085			0,112		

β standardisierter Beta-Koeffizient; p P-Wert; CI Konfidenzintervall; CABG: Koronararterienbypass; PTCA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie; RR syst.: systolischer Blutdruck; ACE Angiotensin converting enzyme.

Neben der SDNN zeigt der Faktor CABG auch für die Veränderung der HF der Männer eine signifikante Assoziation. CABG in der Anamnese ist hierbei mit einem Anstieg der HF von 0,825 SD [CI 0,377; 1,273] assoziiert. Bei den Frauen stellt die Einnahme von Antiarrhythmika den

stärksten Zusammenhang dar: Sie beeinflusst die HF-Veränderung negativ, um - 2,721 SD [CI - 3,604; -1,838].

LF (ms²)

Folgend sind die Beta-Koeffizienten, Konfidenzintervalle der erhobenen Einflussfaktoren auf die Veränderung der LF dargestellt.

Tab. 16. Einflussgrößen auf die Veränderung der LF (ms²) über die Zeit

Einflussvariable	Männer (N = 691)			Frauen (N = 590)		
	β	[95% CI]	p	β	[95% CI]	p
Intercept	0,036	[-0,068; 0,14]	0,496	0,018	[-0,099; 0,134]	0,765
Alter (Jahren)	0,067	[-0,019; 0,154]	0,128	0,026	[-0,067; 0,120]	0,578
Herzfrequenz (1/min)	-0,063	[-0,145; 0,019]	0,132	0,005	[-0,087; 0,096]	0,922
RR syst. (mmHg)	0,053	[-0,026; 0,132]	0,188	-0,029	[-0,116; 0,059]	0,522
BMI	-0,008	[-0,088; 0,073]	0,854	0,068	[-0,023; 0,159]	0,140
HbA1c	0,022	[-0,056; 0,101]	0,577	-0,064	[-0,153; 0,025]	0,159
Lifestyle						
Ausbildungszeit (Jahre)	0,033	[-0,046; 0,112]	0,418	0,054	[-0,036; 0,144]	0,237
Sport (h/Woche)	-0,097	[-0,175; -0,019]	0,014	-0,017	[-0,102; 0,069]	0,704
Alkohol (g/d)	0,009	[-0,068; 0,087]	0,816	0,060	[-0,023; 0,144]	0,158
Nikotin (packyears)	0,005	[-0,073; 0,083]	0,907	-0,058	[-0,142; 0,027]	0,179
Medikamente						
Antiarrhythmika	-0,361	[-1,506; 0,784]	0,536	-1,520	[-2,436; -0,604]	0,001
Calciumkanalblocker	0,422	[0,183; 0,661]	0,001	0,158	[-0,097; 0,412]	0,225
Beterezeptorenblocker	-0,043	[-0,241; 0,155]	0,669	-0,034	[-0,229; 0,161]	0,731
Diuretika	-0,549	[-0,875; -0,223]	0,001	-0,150	[-0,467; 0,166]	0,352
ACE-Hemmer	-0,255	[-0,435; -0,075]	0,005	0,030	[-0,178; 0,238]	0,777
Digitalis	0,115	[-0,645; 0,874]	0,767	-0,228	[-0,782; 0,325]	0,418
CVD/Intervention						
Myokardinfarkt	0,093	[-0,298; 0,484]	0,641	0,050	[-0,900; 1,000]	0,918
Schlaganfall	0,093	[-0,405; 0,590]	0,715	-0,082	[-0,672; 0,509]	0,785
PTCA	0,243	[-0,254; 0,74]	0,337	-0,309	[-1,117; 0,498]	0,452
CABG	0,587	[0,136; 1,039]	0,011	-0,139	[-1,547; 1,270]	0,847
Carotis OP	-0,254	[-1,297; 0,789]	0,633			
Total R ²	0,073			0,046		

β standardisierter Beta-Koeffizient; p P-Wert; CI Konfidenzintervall; CABG Koronararterienbypass; PTCA Perkutane transluminale Koronarangioplastie; RR syst.: systolischer Blutdruck; ACE Angiotensin converting enzyme.

Die LF verändert sich bei den Männern bei Einnahme von Calciumkanalblockern um 0,422 SD [CI 0,183; 0,661]. Neben der HF ist bei den Frauen auch die Veränderung der LF signifikant mit Antiarrhythmika assoziiert. Bei Einnahme sinkt sie um -1,520 SD [CI -2,436; -0,604] im Vergleich zur Nichteinnahme.

Sportliche Aktivität in h/Woche geht bei den Männern mit einer Abnahme der LF einher – um 0,097 SD [CI -0,175; -0,019]. Neben HF und SDNN, spiegelt sich auch hier eine signifikante Assoziation zwischen CABG und Veränderung der LF bei Männern wider.

LF/HF Ratio

Folgend sind die Beta-Koeffizienten, Konfidenzintervalle der erhobenen Einflussfaktoren auf die Veränderung des Quotienten LF/HF dargestellt.

Tab. 17. Einflussgrößen auf die Veränderung der LF/HF über die Zeit

Einflussvariable	Männer (N = 691)			Frauen (N = 590)		
	β	[95% CI]	p	β	[95% CI]	p
Intercept	-0,044	[-0,149; 0,061]	0,412	0,007	[-0,109; 0,124]	0,900
Alter (Jahren)	-0,101	[-0,188; -0,014]	0,023	-0,077	[-0,171; 0,017]	0,107
Herzfrequenz (1/min)	-0,085	[-0,168; -0,002]	0,044	-0,077	[-0,168; 0,014]	0,099
RR syst. (mmHg)	-0,016	[-0,096; 0,064]	0,695	0,034	[-0,054; 0,121]	0,452
BMI	-0,021	[-0,102; 0,061]	0,619	0,036	[-0,055; 0,126]	0,442
HbA1c	0,011	[-0,068; 0,090]	0,784	-0,027	[-0,116; 0,062]	0,553
Lifestyle						
Ausbildungszeit (Jahre)	0,006	[-0,074; 0,086]	0,887	-0,052	[-0,142; 0,037]	0,252
Sport (h/Woche)	0,006	[-0,073; 0,084]	0,883	0,052	[-0,034; 0,138]	0,235
Alkohol (g/d)	0,022	[-0,056; 0,101]	0,574	0,068	[-0,016; 0,151]	0,113
Nikotin (packyears)	-0,005	[-0,083; 0,074]	0,902	-0,044	[-0,128; 0,041]	0,309
Medikamente						
Antiarrhythmika	0,136	[-1,019; 1,290]	0,818	0,383	[-0,534; 1,300]	0,413
Calciumkanalblocker	0,078	[-0,162; 0,319]	0,523	0,222	[-0,034; 0,477]	0,089
Beterezeptorenblocker	0,081	[-0,118; 0,281]	0,424	-0,101	[-0,296; 0,094]	0,310
Diuretika	0,303	[-0,026; 0,632]	0,071	-0,172	[-0,489; 0,145]	0,288
ACE-Hemmer	-0,058	[-0,240; 0,123]	0,527	0,041	[-0,167; 0,249]	0,698
Digitalis	-0,266	[-1,031; 0,500]	0,496	-0,134	[-0,688; 0,421]	0,636
CVD/Intervention						
Myokardinfarkt	0,345	[-0,049; 0,739]	0,086	-0,097	[-1,048; 0,854]	0,842
Schlaganfall	0,110	[-0,392; 0,611]	0,667	0,050	[-0,541; 0,641]	0,869
PTCA	0,024	[-0,477; 0,525]	0,926	0,039	[-0,769; 0,848]	0,924
CABG	-0,395	[-0,850; 0,060]	0,089	-0,063	[-1,474; 1,347]	0,930
Carotis OP	0,541	[-0,511; 1,592]	0,313			
Total R ²	0,031			0,030		

β standardisierter Beta-Koeffizient; p P-Wert; CI Konfidenzintervall; CABG: Koronararterienbypass; PTCA Perkutane transluminale Koronarangioplastie; RR syst.: systolischer Blutdruck; ACE Angiotensin convert-ing enzyme.

Für die Veränderung der LF/HF über den Follow-up Zeitraum zeigen sich lediglich für die Männer signifikante Assoziationen der unabhängigen Variablen. Hierzu zählen Alter mit einer Veränderung des Quotienten LF/HF um -0,101 SD [CI -0,188; -0,014] sowie Herzfrequenz mit -0,85

SD [CI-0,168; -0,002]. Höheres Alter bzw. eine höhere Herzfrequenz stehen damit im Zusammenhang mit einer Abnahme der LF/HF.

Insgesamt gesehen überraschen die überwiegend positiven und teilweise signifikanten Assoziationen zwischen CVD und HRV-Veränderung über die Zeit bei den Männern. Diese Werte lassen sich nicht mit der Annahme einer verminderten HRV als Indikator der autonomen Dysfunktion vereinbaren.

4.7. Sensitivitätsanalyse durch den Ausschluss von ESR

Die bisherigen Ergebnisse haben einen unerwarteten Anstieg der HRV über die Zeit gezeigt. Folgend soll untersucht werden, ob die Prävalenz von ESR die eigentlich erwartete Abnahme der HRV im höheren Alter, insbesondere bei den Männern, maskiert. Anders formuliert, lässt sich der Anstieg der HRV im höheren Alter durch ESR erklären? Zu erwarten wäre in diesem Fall eine höhere Prävalenz an ESR für das männliche Geschlecht in den höheren Altersgruppen sowie eine Abnahme der HRV bei Ausschluss von Probanden mit ESR. Aus den bisherigen Ergebnissen wurde folgende Hypothese formuliert:

Hypothese 4: ESR maskieren einen Abfall der HRV über die Zeit

Tab. 18 zeigt die Prävalenzen von ESR in Prozent, nach Altersgruppe und Geschlecht zum Zeitpunkt T_1 .

Tab. 18. Prävalenz von ESR nach Altersgruppen und Geschlecht in T_1

Muster	<i>Männer</i>				<i>Frauen</i>			
	Ohne ESR		Mit ESR		Ohne ESR		Mit ESR	
Altersgruppe	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
45-<55 Jahre	184	(95,34)	9	(4,66)	150	(89,82)	17	(10,18)
55-<65 Jahre	197	(92,49)	16	(7,51)	185	(91,58)	17	(8,42)
65-<75 Jahre	162	(92,57)	13	(7,43)	146	(90,68)	15	(9,32)
>=75 Jahre	93	(84,55)	17	(15,45)	56	(93,33)	4	(6,67)
Summe	636	(92,04)	55	(7,96)	537	(91,02)	53	(8,98)

„Ohne ESR“ keine ESR in T_1 ; „Mit ESR“ Probanden mit ESR in T_1 ; N Anzahl; ESR Erratic Sinus Rhythm; Altersgruppen bezogen auf T_1

Der Anteil an Probanden deren EKGs zum Zeitpunkt T_1 ESR aufwiesen, ist unter „Mit ESR“ angegeben. Der Anteil schwankt zwischen 4,66–15,45 % je Altersgruppe und Geschlecht. Über alle Altersgruppen hinweg, ist die Prävalenz von ESR zwischen den Geschlechtern ausgeglichen (7,96 bzw. 8,98 % der Frauen). Bei den Männern ist der Anteil an ESR in der ältesten Gruppe, bei den Frauen in der jüngsten am stärksten ausgeprägt.

Tab. 19. Kreuztabelle zur Prävalenz von ESR zu den Erhebungen T₁ und T₂

		Zeitpunkt T ₁				Summe	
		ohne ESR		mit ESR		N	(%)
		N	(%)	N	(%)		
Zeitpunkt T ₂	ohne ESR	1053	(82,20)	69	(5,39)	1122	(87,59)
	mit ESR	120	(9,37)	39	(3,04)	159	(12,41)
Summe		1173	(91,57)	108	(8,43)	1281	(100,00)

ESR Erratic Sinus Rhythm; „Ohne ESR“ keine ESR; „Mit ESR“ Probanden deren EKGs ESR aufweisen;

Die Prävalenz von ESR zu beiden Erhebungszeitpunkten T₁ und T₂ beträgt 3,04 %. Im gesamten Follow-up-Zeitraum ist der Anteil von 5,39 % auf 9,37 % angestiegen, d.h. Probanden haben diesen Status im Follow-up Zeitraum erworben. Dies entspricht einer mittleren *jährlichen* kumulativen Inzidenz von 2,56 %.

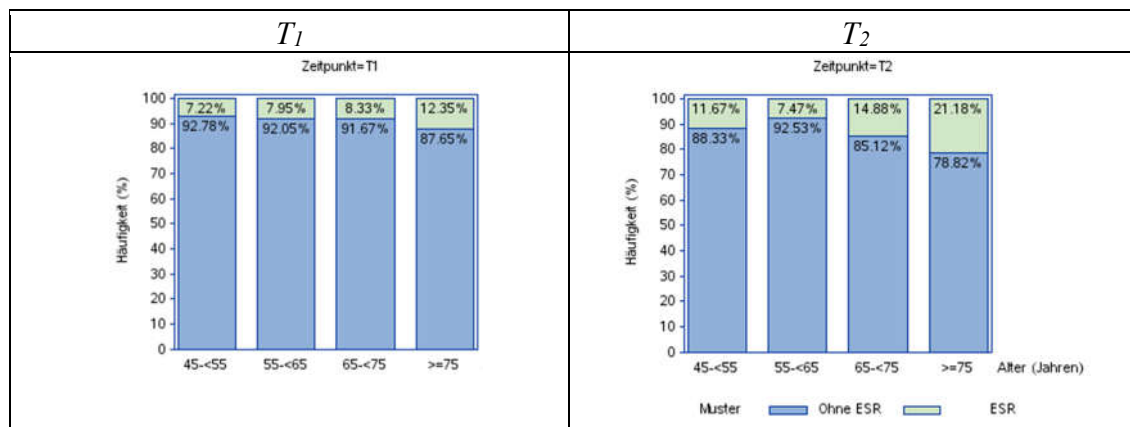


Abb. 14. Prävalenz von ESR nach Altersgruppe und Zeitpunkt der Erhebung; Angaben in Prozent; Altersangaben auf Zeitpunkt T₁ bezogen. Prävalenzen zum Zeitpunkt T₁ links bzw. T₂ rechts

Abb. 14 zeigt die Prävalenz von Probanden mit ESR nach Altersgruppe sowie Zeitpunkt der Erhebung. Das Alter bezieht sich jeweils auf die Erhebung zu T₁. Mit Ausnahme der 55 ≤ 65-Jährigen hat die Prävalenz von ESR in allen Altersstrata während des Follow-up-Zeitraums zugenommen. In den ältesten Altersgruppen zeigt sich die stärkste relative Zunahme an ESR im Beobachtungszeitraum.

Tab. 20. Mittlere jährliche kumulative Inzidenz von ESR nach Altersgruppe

Altersgruppe	Männer	Frauen
	%	%
45 ≤ 55 Jahre	0,58	0,52
55 ≤ 65 Jahre	0	0
65 ≤ 75 Jahre	1,64	0
≥ 75 Jahre	1,02	1,25
Summe	0,72	0,23

% Mittlere jährliche kumulative Inzidenz

Die höchste Inzidenz findet sich bei den 65–75-Jährigen Männern. Der höhere Anteil an ESR in den älteren Altersstrata könnte eine Erklärung für die positive Veränderung der HRV darstellen.

In Tab. 21 sind Standardabweichungen und Mittelwerte der HRV-Veränderung bei prävalenten ESR (ESR +) sowie unter Ausschluss von ESR (ESR -) nach Geschlecht dargestellt. Getestet wurde auf Unterschied der mittleren HRV-Indizes sowie HR zwischen T₁ und T₂.

Tab. 21. Mittlere Veränderung von HRV und HR, stratifiziert nach Geschlecht und ESR-Status

Variable	Männer				Frauen			
	ESR - (N=545)		ESR + (N=146)		ESR - (N=467)		ESR + (N=123)	
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)
Δ HR (1/min)	-2,06**	(10,93)	-3,49**	(10,75)	-2,04**	(10,31)	-2,47*	(9,77)
Δ SDNN (ms)	0,44	(11,93)	5,24	(40,92)	-0,97	(14,09)	0,37	(31,90)
Δ HF (ms ²)	5,30	(203,82)	657,08*	(3941,35)	5,22	(240,12)	-10,01	(1876,29)
Δ LF (ms ²)	0,41	(266,73)	180,50	(2453,76)	-12,89	(357,81)	48,58	(1698,50)
Δ LF/HF	-0,06	(2,39)	-0,48*	(2,35)	-0,06	(1,42)	-0,14	(1,57)

„ESR -“ ESR weder in T₁ noch in T₂; „ESR +“ bedeutet ESR in T₁ oder T₂ oder zu beiden Zeitpunkten; Δ HRV-Veränderung (T₂-T₁); SD Standardabweichung; T-Test für abhängige Stichproben; **P < 0,001; *P < 0,05;

Bei Männern mit dem Status ESR + ergibt sich im T-Test eine signifikante Zunahme für die HF, bzw. eine signifikante Abnahme für die LF/HF. Dieses Ergebnis zeigt, dass ESR einen relevanten Anteil an den erhobenen und unerwarteten HF-Zunahmen der Männer haben.

In Tab. 22 wurde der Zusammenhang zwischen prävalenten ESR in T₁ oder T₂ oder zu beiden Zeitpunkten (als Dummy-Variable) und HRV-Veränderung untersucht.

Tab. 22. Einfluss von prävalenten ESR auf HRV-Veränderung nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	Adjustierung für Alter, HR		Volladjustiert*	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	0,365	[0,170; 0,560]	0,357	[0,162; 0,551]
Δ HF (ms ²)	0,413	[0,218; 0,608]	0,371	[0,177; 0,565]
Δ LF (ms ²)	0,224	[0,027; 0,421]	0,200	[0,002; 0,397]
Δ LF/HF	-0,165	[-0,362; 0,031]	-0,202	[-0,401; -0,003]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	0,291	[0,079; 0,504]	0,291	[0,073; 0,509]
Δ HF (ms ²)	0,139	[-0,075; 0,353]	0,165	[-0,047; 0,377]
Δ LF (ms ²)	0,219	[0,005; 0,433]	0,240	[0,022; 0,459]
Δ LF/HF	-0,133	[-0,347; 0,081]	-0,116	[-0,335; 0,104]

Alter und HR zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall; Prävalente ESR zur T₁ oder T₂ oder zu beiden Zeitpunkten

Die dargestellten Beta-Koeffizienten geben den Zusammenhang zwischen prävalenten ESR und HRV-Veränderung an. Als Referenz dienen Probanden ohne ESR zu beiden Erhebungen. Mit Ausnahme von LF/HF, fallen die Schätzungen positiv aus. Exemplarisch nimmt die SDNN bis zur Follow-up-Untersuchung bei Männern im Vergleich zu Probanden ohne ESR um 0,365 SD [CI 0,170; 0,560] zu. Diese Ergebnisse bestätigen einen positiven Einfluss von ESR auf die HRV-Veränderung, auch nach Adjustierung für Alter und HR. Die Verzerrung von HRV-Indizes durch ESR limitiert die Eignung der HRV als Indikator der autonomen Dysfunktion.

Abb. 15 zeigt die quadratische Modellierung von Δ HF gegen das Alter zum Zeitpunkt T_1 , zum Vergleich wurden getrennte Regressionen nur ESR versus ohne ESR berechnet.

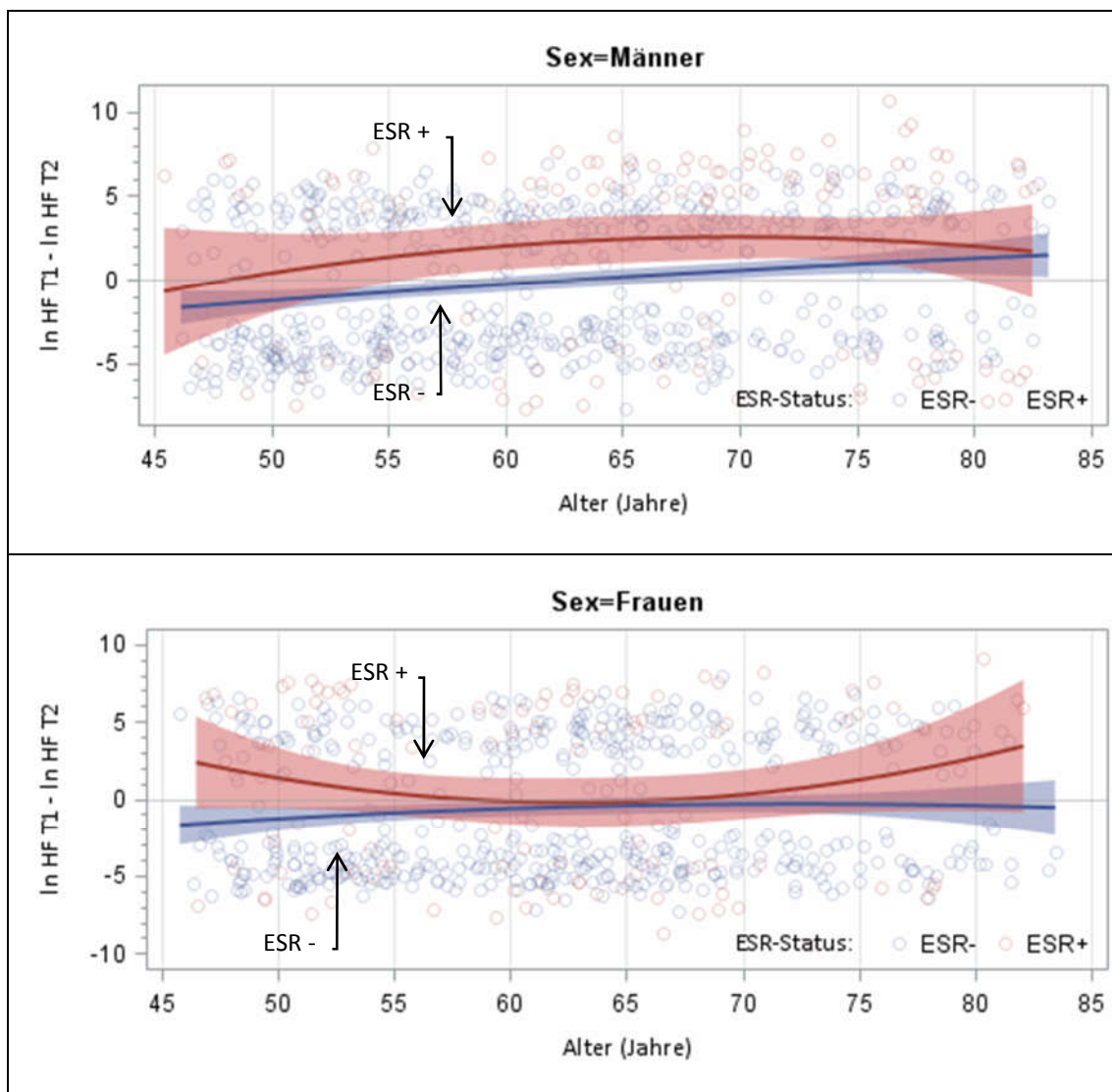


Abb. 15. Quadratische Regression von Δ HF nach Alter zu T_1 bei ESR vs. ohne ESR: Y-Achse logarithmisch skaliert; Regressionslinien mit 95 % Konfidenzintervallen hinterlegt; Getrennte Regression nach Geschlecht; Blau ESR -, Rot ESR +.

In Abb. 15 zeigt die rote Regressionskurve die HRV-Veränderungen von Teilnehmern mit ESR. Deren Verlauf oberhalb der grauen Referenzlinie bedeutet überwiegend positive HRV-Veränderungen bei diesen Probanden. Bei den Männern nähern sich die Kurven zum höheren Alter an. Bei den Frauen gehen sie auseinander.

5. Diskussion

Anhand von Daten einer longitudinalen Kohortenstudie sollten im Rahmen dieser Arbeit die Veränderung der HRV über die Follow-up-Zeit sowie deren Determinanten untersucht werden. Im Fokus standen Risikofaktoren für CVD wie HTN, Rauchen, Alkoholkonsum, BMI, Diabetes mellitus sowie allgemeine Faktoren wie Geschlecht, Alter, Herzfrequenz und Medikamenteneinnahme, Etablierte HRV-Parameter des Zeit- und Frequenzbereichs wie SDNN bzw. HF-, LF und LF/HF wurden hierbei berücksichtigt.

Die HRV gilt als Indikator der sympathovagalen Balance. Mit Zunahme des Alters wird von einer Abnahme der autonomen Funktion ausgegangen. Gleichwohl lässt sich diese Annahme bisher mit wenig Daten aus Längsschnittuntersuchungen untermauern [47, 63, 114–116].

Spärlich sind ebenfalls die bisher durchgeführten Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses der oben genannten Risikofaktoren auf die HRV im *Längsschnitt*. Bisher durchgeführte *Querschnitts*-Analysen führen zur Annahme eines negativen Zusammenhangs mit der HRV-Veränderung [7, 47, 67, 72, 84].

Die beschriebenen Annahmen konnten mit der vorliegenden Analyse anhand der Daten der CARLA-Studie nicht gestützt werden. Über den gesamten Untersuchungszeitraum konnten im Gesamtkollektiv keine signifikanten HRV-Veränderungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten dargestellt werden. Eine Ausnahme stellt der HRV-Indikator HF dar, welcher einen unerwarteten Anstieg bei den über 75-Jährigen Männern aufweist (vgl. Tab. 9).

Partiell zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen Einflussfaktoren und HRV-Veränderungen (vgl. Tab. 14). Angesichts multiplen Testens innerhalb derselben Stichprobe ist von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit falsch positiver Signifikanzen auszugehen. Ergänzend weisen die HRV-Messungen, insbesondere die frequenzbezogenen Parameter, eine hohe inter- sowie intraindividuelle Variation auf. Nur ein kleiner Anteil der Variabilität konnte durch die vorliegenden Regressionsgleichungen erklärt werden, was am niedrigen Niveau des Bestimmtheitsmaßes (R^2) zwischen 0,001 bis 0,1 zu erkennen ist. Die teils divergierenden Ergebnisse im Geschlechtervergleich sind vermutlich ebenfalls auf eine hohe Variabilität der HRV-Indizes zurückzuführen.

Bezüglich des Alters konnte die Annahme einer negativen Veränderung unter den jüngeren Altersstrata lediglich auf deskriptiver Ebene bestätigt werden. Ebenso konnte die Annahme einer Maskierung der erwarteten HRV-Abnahme durch ESR unter älteren männlichen Probanden bestätigt werden. Die angenommenen negativen Effekte der betrachteten Risikofaktoren für CVD wie HTN, Rauchen, Alkoholkonsum, BMI und Diabetes mellitus konnten nicht statistisch belegt werden. Folgend werden diese Ergebnisse im Kontext des aktuellen Wissenstandes eingeordnet und diskutiert.

Einfluss der Herzfrequenz auf die Veränderung der HRV

Hypothese 1: Die Herzfrequenz zeigt eine negative Assoziation mit der HRV-Veränderung.

Die HR ist ein starker Einflussfaktor auf die HRV. Hohe Herzraten sind invers mit der HRV korreliert. In epidemiologischen Studien wurde dieser Zusammenhang auch statistisch belegt [48, 57].

Antelmi et al. untersuchten 2004 diese Beziehung unter $N=653$ Probanden (55 % Frauen) mit einem mittleren Alter von 40 Jahren (Altersspanne 14–82 Jahre) im *Querschnitt*. Prävalente CVD galt als Ausschlusskriterium. Ausgehend von 24 Stunden EKGs wurden HRV-Indizes ermittelt. Hierbei bestätigten sich die beschriebenen inversen Zusammenhänge zwischen HRV und HR ($p < 0,001$). Weitere Studien sahen eine Abnahme der HR mit zunehmendem Alter [47, 49, 57]. Für die Assoziation zwischen HR und HRV-Veränderung im *Längsschnitt* konnten jedoch bisher keine vergleichbaren Untersuchungen gefunden werden.

Die angeführten Studien-Ergebnisse mit Ergebnis einer (1) inversen Korrelation zwischen HR und HRV sowie (2) einer Abnahme der HR über die Zeit stützen die Hypothese eines *negativen* Zusammenhangs zwischen HR und HRV-Veränderung. Die Vermutung (2) einer Abnahme der HR über die Zeit konnte mit den vorliegenden Daten bestätigt werden (vgl. Tab. 4). Die Hypothese eines inversen Zusammenhangs zwischen HR und HRV-Veränderung (1) ließ sich hingegen nicht bestätigen. Dies weist auf einen geringen Zusammenhang zwischen HR und HRV-Veränderung über die Zeit hin.

Einfluss des Alters auf die Veränderung der HRV

Hypothese 2: Mit ansteigendem Alter nimmt die HRV-Abnahme zu.

In Hinblick auf den Einfluss des Alterns auf die Veränderung der HRV wird überwiegend von einer inversen Korrelation ausgegangen.

Umetani et al. untersuchten in einer *Querschnittsstudie* ($N = 260$, 112 Männer) 1998 den Effekt des Alterns (Altersspanne 10–99 Jahre) auf die HRV. Bezüglich der SDNN fanden sie eine Abnahme mit quadratischer Funktion. Die stärkste Abnahme bestand zwischen der zweiten und dritten Alters-Dekade. Für Männer war die Reduktion stärker. Die Parameter des Frequenzbereichs wurden nicht berücksichtigt, die Indizes beruhten auf 24h-EKGs [117].

Über einen Follow-up-Zeitraum von 5 Jahren analysierten Stein et al. 2009 die HRV-Veränderung einer älteren Kohorte ($N=585$). Die 5-Jahres-Strata umfassten 65 bis < 80 Jahre. Die Analyse wurde nach CVD-Risiko stratifiziert. Die „Lower risk“-Gruppe definierte sich über einen Normotonus des Blutdrucks, keine Einnahme von Blutdruckmedikamenten, einen BMI < 30 und weder

Diabetes mellitus, MI noch Apoplex in der Anamnese. Die Analysen erfolgten geschlechtsadjustiert anhand von 24h-EKGs. Die Ergebnisse zeigten statistisch signifikante Abnahmen von LF norm und LF/HF über den Follow-up-Zeitraum. Im Gegensatz dazu wurde für die HF norm für die über 75-Jährigen keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen. Unterhalb dieser Altersgruppe zeigten sich signifikante Zunahmen der HF norm. Ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen CVD-Risiko und HRV-Veränderungen wurde nicht gefunden [116].

Weitere Studien weisen auf eine unterschiedliche Dynamik der Veränderungen der HRV-Parameter in Abhängigkeit von Altersdekaden hin [63, 115, 118].

Im Rahmen der vorliegenden deskriptiven Subgruppenanalysen mit 10-Jahres-Altersstrata der untersuchten Stichprobe zeigten sich alternierende Veränderungen der HRV. Die *SDNN* vermindert sich laut Literatur mit dem Alter. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen hingegen ab dem 65. Lebensjahr bei den Männern (75. Lebensjahr bei den Frauen) einen signifikanten Anstieg. Zu diesem Ergebnis kamen auch Greiser et al., die die vorliegenden Daten 2009 bereits im *Querschnitt* untersuchten [107].

Einen statistisch relevanten Anstieg über den Follow-up Zeitraum zeigte in dieser Arbeit auch die mittlere HF bei den Männern. In den Subgruppenanalysen bestätigte sich eine positive Veränderung insbesondere in der Altersgruppe der über 75-Jährigen. Bezüglich der *LF* zeigten sich in den Subgruppenanalysen ebenfalls HRV-Steigerungen in dieser Altersgruppe der Männer.

Der Quotient *LF/HF* lässt in den vorliegenden Ergebnissen über alle Altersklassen negative Veränderungen erkennen. Vorhergehende Studien deuten hingegen auf eine Zunahme dieses Parameters hin und begründen dies mit einer relativen Abnahme des Vagus- bzw. Zunahme des Sympathikus-Einflusses mit dem Alter [47, 60]. Diese positiven Veränderungen der *LF/HF* wurden allerdings bei jüngeren Kohorten festgestellt [64]. Möglicherweise folgt dem Anstieg während der ersten Lebenshälfte eine Reduktion im höheren Alter.

Bezüglich der Veränderung der HRV ist in der Zusammenschau der vorliegenden Untersuchung eine Tendenz auszumachen: Bei den Jüngeren (< 65-Jährige) gibt es einen Abfall der HRV. Für die Älteren weist die HRV-Veränderung hingegen eine Zunahme auf. Eine Erklärung für den *unerwarteten* Anstieg der HRV im höheren Alter könnte die hohe Prävalenz an CVD in der aktuell untersuchten Stichprobe darstellen. Andere Längsschnittstudien schlossen Individuen mit CVD von vornherein aus, was den Vergleich erschwert [47, 64, 76]. In Verbindung mit CVD ist mit einer gehäuften Medikation mit Beta-Rezeptor-Antagonisten, Calcium-Kanal-Blockern, Glykosiden oder Antiarrhythmika auszugehen, welche die HRV erhöhen können [97]. Neben Artefakten und Extrasystolen, die ebenfalls eine Verzerrung der HRV bewirken, können auch *Erratic Sinus Rhythms* eine Rolle für dessen Anstieg spielen. Dies wird im Abschnitt „Erratic Sinus Rhythm und HRV“ diskutiert.

Einfluss des Geschlechts auf die Veränderung der HRV

Hypothese 3: Männer zeigen über die Zeit eine stärkere Abnahme der HRV als Frauen.

Die bisherige Studienlage bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf die HRV bzw. deren Veränderung ist nicht einheitlich.

Die (Ruhe-)Herzfrequenz, als elementarer Confounder der HRV, zeigt in den meisten Studien höhere Werte für die Frauen [9, 47, 64]. Mit zunehmendem Alter sinkt die HR beider Geschlechter [64, 117]. Die vorliegenden Resultate weisen hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die HR bzw. deren Veränderung über die Zeit im Geschlechtervergleich auf.

In Hinblick auf die *SDNN* wurden in Studien für Männer signifikant höhere Werte ermittelt [61, 67, 117]. Dieser Geschlechterunterschied besteht überwiegend in jüngeren Stichproben. Bezüglich der Veränderung wird eine stärkere Abnahme über die Zeit bei den Männern beobachtet. Im höheren Alter scheinen die Unterschiede zwischen den Geschlechtern abzunehmen [47, 68]. Die Veränderungen der *SDNN* über die Zeit zeigten in den Altersstrata im Geschlechtervergleich keine Signifikanz. Die mittleren Altersgruppen (55 bis 75-Jährige) der Frauen wiesen geringere Zusammenhänge mit der Veränderung der *SDNN* auf als bei den Männern. Bei diesen ergaben sich hingegen positive, und in den Strata > 65 Jahre, auch signifikante Koeffizienten (vgl. Tab. 8).

Der Verlauf über die Zeit von HF und LF weist in den meisten Studien für beide Geschlechter eine gleichgerichtete Abnahme auf. Mit den vorliegenden Daten konnten keine signifikanten Geschlechterunterschiede in der Veränderung über die Zeit aufgezeigt werden (vgl. Abb. 11 bzw. Abb. 12).

Für den Quotienten *LF/HF* sind für ältere Probanden (> 50 Jahre) überwiegend negative Veränderungen über die Zeit beschrieben. Höhere Werte wurden, unabhängig vom Alter, für Männer erhoben [65, 119]. Diese Erkenntnisse lassen sich mit den Zahlen dieser Analyse vereinbaren. Für die Ratio *LF/HF* zeigen sich über die verschiedenen Altersstrata Abnahmen zwischen T_1 und T_2 . In Relation zu den 45 bis 55-Jährigen (Referenzgruppe) erreichen die Veränderungen innerhalb der verglichenen Altersstrata der Männer statistisch das Signifikanzniveau. Bei den Frauen ist das Bild uneinheitlich (vgl. Tab. 11). Etwa mit Eintritt in die zweite Lebenshälfte scheinen die Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der HRV-Veränderung abzunehmen [47, 64, 65, 67, 119].

In der Zusammenschau kann die These eines Unterschiedes in der Veränderung der HRV über die Zeit zwischen den Geschlechtern statistisch nicht bestätigt werden. Die vorliegenden Ergeb-

nisse zeigen Unterschiede, die jedoch nicht signifikant sind. Vermutlich ist der Effekt des Geschlechts auf die Veränderung der HRV zu klein, um mit dieser Stichprobengröße detektiert werden zu können.

Der in der Literatur bisher nicht beschriebene, aber in den Ergebnissen sichtbare, starke HRV-Anstieg bei über 75-Jährigen (insbesondere männlichen Geschlechts) könnte mit der hohen Prävalenz an CVD im höheren Alter zu tun haben. Für diese Annahme spricht: (a) dass Männer häufiger an CVD erkranken als Frauen (auch in der untersuchten Stichprobe) (b) dass die *LF* bei ihnen höhere Werte ausweist als beim weiblichen Geschlecht. Dieser HRV-Parameter wird häufig als Indikator des Sympathikus gesehen, welchem eine Bedeutung in der Entwicklung von CVD beigemessen wird. In den folgenden Erläuterungen wird hierauf genauer eingegangen.

Einfluss von CVD auf die Veränderung der HRV

Hypothese 4: CVD zeigen eine negative Assoziation mit der HRV-Veränderung.

In vorhergehenden Studien wurde der Zusammenhang zwischen chronischem Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems und dem Auftreten von CVD untersucht. Die HRV als Marker der sympathovagalen Balance hat sich dabei als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität herausgestellt. In Bezug auf die Rolle der HRV als möglichen Mediator auf dem kausalen Pfad zwischen Risikofaktoren und CVD zeigen die bisherigen Forschungsergebnisse kein klares Bild [8, 12, 30, 93, 120].

Unter der Annahme der verminderten HRV als unabhängiger Risikofaktor bzw. Mediator für CVD ist von einer *negativen* Assoziation mit der HRV-Veränderung auszugehen. Diese Annahme kann durch die vorliegenden Ergebnisse *nicht* gestützt werden (vgl. Tab. 13). Bei den Männern zeigen sich sogar signifikant *positive* Zusammenhänge zwischen CVD und SDNN- bzw. HF-Veränderung. Diese Wirkrichtung zeigt sich auch bei Analyse der einzelnen Manifestationen von CVD wie CABG, Myokardinfarkt, Apoplex, PTCA und Carotis OP. Hier zeigen sich allerdings nur für CABG signifikante Zusammenhänge (Ergebnisse für Myokardinfarkt und Apoplex im Anhang aufgeführt, Tabellen 31, 32).

Bereits in der deskriptiven nach Geschlechtern getrennten Untersuchung der HRV-Veränderungen zeigten sich bei den Männern, sowohl *mit* als auch *ohne* CVD, ein Anstieg der HRV über die Zeit. In der Altersgruppe der > 75-Jährigen mit CVD sind die HRV-Zunahmen auffallend stark ausgeprägt. Bei den Frauen stellten sich hingegen keine signifikanten Assoziationen dar (vgl. Tab. 13). Wie erklärt sich dieser Anstieg der HRV bei älteren Männern, welcher durch CVD verstärkt wird?

Männer erkranken häufiger an CVD [4]. Daher wäre eine vermehrte Einnahme von Beta-Blockern zu erwarten, welche die HRV ebenfalls positiv beeinflussen können [97]. Der größte Anteil an

Beta-Blockern in dieser Stichprobe wird allerdings durch weibliche Teilnehmer sowie jüngere Altersgruppen eigenommen. Dies spricht gegen eine Erklärung für den unerwarteten HRV-Anstieg im Alter. Mit den vorliegenden Daten kann der in der Literatur beschriebene positive Effekt von Beta-Blockern auf die HRV-Veränderung nicht bestätigt werden.

In einzelnen vorhergehenden Untersuchungen wurden Zunahmen der HRV bei über 100-Jährigen beschrieben [121, 122]. Piccirillo et al. untersuchten mittels einer kleineren Kohorte (N = 112, 72 % Frauen; Range 20–107 Jahre) die Wirkungen einer veränderten autonomen Funktion über das Alter auf die der Entstehung von CVD. Beschrieben wurde ein signifikanter Anstieg des HF-Bandes bei über 100-Jährigen. Das Geschlecht wurde hierbei nicht berücksichtigt. Als Indikator des Parasympathikus sahen die Studienautoren im Anstieg des HF-Bandes einen protektiven Faktor gegenüber der Entwicklung von CVD. Der hohe Anteil weiblicher Teilnehmer schränkt die Vergleichbarkeit mit dieser Arbeit ein. Der in der zitierten Arbeit beobachtete Anstieg der HF bei *gesunden* Über-100-Jährigen spricht gegen CVD als Ursache für einen HRV-Anstieg.

Die Annahme eines negativen Zusammenhangs zwischen CVD und HRV-Veränderung konnte anhand der analysierten Daten nicht bestätigt werden.

Einfluss von CVD-Risikofaktoren auf die Veränderung der HRV

Nebenhypothese: Hypertonus/Diabetes/Rauchen/Alkohol/BMI haben einen negativen Einfluss auf die HRV-Veränderung.

Britton et al. untersuchten 2007 diese Faktoren im Rahmen einer Längsschnittstudie mit N = 1 999 Probanden (mittleres Alter 55,6 Jahre; 29 % weiblich). Das mittlere Follow-up betrug 5,4 Jahre [88]. Ausgewertet wurden 5-Minuten EKGs. Ermittelt wurde das Verhältnis zwischen Einflussfaktoren zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und dem Risiko sich im Quartil der stärksten HRV-Abnahme zu befinden. Hierbei fanden sich signifikante Odds Ratios für HTN, Hypercholesterinämie und hohen BMI. Fokus der genannten Analyse waren nur die Extreme der HRV-Veränderungen. Für die vorliegende Arbeit wurde hingegen die komplette HRV-Veränderung einbezogen. Hierbei konnten keine signifikanten Assoziationen mit den genannten Faktoren aufgezeigt werden (Vgl. Tabellen 27, 29, 34–36 im Anhang).

Die These eines Zusammenhangs zwischen den untersuchten Risikofaktoren für CVD und HRV-Abnahme kann nicht bestätigt werden.

Beta-Blocker und Veränderung der HRV

Nebenhypothese: Die Einnahme von Betablockern führt zu einem stärkeren Anstieg der HRV im Vergleich zu keiner Einnahme.

Die regelmäßige Einnahme von Betablockern bewirkt neben Herzfrequenz- und Blutdrucksenkung auch eine Prognoseverbesserung bei Patienten mit stattgehabtem MI. Darunter konnte auch eine Verbesserung der autonomen Funktion, als erhöhte HRV charakterisiert, gezeigt werden [96, 97]. Die vorliegenden Ergebnisse deuten hingegen für beide Geschlechter negative Zusammenhänge zwischen HRV-Veränderung über die Zeit und Beta-Blocker-Einnahme an (Vgl. Tab. 37 im Anhang). Wahrscheinlich ist, dass die durch Beta-Blocker Einnahme verursachten Veränderungen der HRV bereits vor dem hier untersuchten Zeitfenster aufgetreten sind und sich damit der Untersuchung entziehen.

Die Annahme eines positiven Effektes von Beta-Blockern auf die HRV-Veränderung kann nicht bestätigt werden.

Erratic Sinus Rhythm und HRV

Hypothese 5: ESR maskieren eine Abnahme der HRV über die Zeit

Als ESR wird eine Sinusarrhythmie nichtrespiratorischen Ursprungs bezeichnet und als Grund für eine erhöhte HRV bei älteren Probanden mit CVD gesehen [53]. Kurzzeitparameter wie SDNN und HF power zeigten sich durch ESR positiv beeinflusst. Die Ursache wird hier nicht, wie bei jungen Probanden, in einem stärkeren Parasympathikus gesehen, sondern in einer verstärkten Komplexität von RR-Intervallmustern („[...] increase in randomness of HR Patterns [...]“ [55]). Resultat ist eine höhere HRV, die *nicht* eine gute autonome Funktion widerspiegelt sondern ESR. Als Ursache für ESR werden eine subklinische Form des Sick-Sinus-Syndroms oder einer ventrikulären Ektopie diskutiert [123].

Die Kombination aus ESR und hohen Plasmaspiegeln an Norepinephrin wurde sowohl bei Probanden mit Herzinsuffizienz als auch bei jungen Gesunden beobachtet [124, 125]. In weiteren Studien wiesen Probanden mit Herzinsuffizienz und komplexen Mustern im Poincaré-Plot ebenfalls erhöhte Spiegel an Norepinephrin auf [126]. Dies deutet auf einen verstärkten Sympathikotonus als Ursache für ESR hin. Die genannten Mechanismen stellen bisher jedoch noch keine befriedigende Antwort auf die Frage nach den Ursachen für ESR dar.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die eigentlich erwarteten Abnahmen der HRV ab 65 Lebensjahren durch ESR in dieser Altersgruppe maskiert werden. Die Ergebnisse bestätigen eine signifikante mittlere Zunahme der HF bei den Männern *mit* ESR, auch nach Adjustierung für Alter und HR. Die beiden ältesten Altersgruppen der Männer zeigen die höchste Inzidenz an ESR. Unter Ausschluss von Probanden mit ESR ist die Veränderung der HRV nicht mehr signifikant (vgl. Tab. 21). Dies spricht für eine Maskierung der HF bei den Männern durch ESR.

Zusätzlich wurde, im Sinne einer Sensitivitätsanalyse, die Robustheit der erhobenen Schätzer gegenüber ESR geprüft. Dafür wurden zusätzliche Regressionsanalysen, unter Ausschluss von Probanden mit ESR, durchgeführt (vgl. Tabellen 23–26, 28, 30, 33 im Anhang). Hierunter zeigten sich keine wesentlichen Änderungen der Effektschätzer. Die CI waren leicht vermindert. Dies ist zum Teil auf den Rückgang der, durch ESR zusätzlich verursachten, Variation der HRV-Werte zurückzuführen. Zusammenfassend können die erhobenen Schätzer als robust gegenüber den Einflüssen durch ESR angesehen werden. Hinsichtlich der Kombination aus insgesamt geringen HRV-Veränderungen über die Zeit und kaum nachweisbaren Zusammenhängen mit den untersuchten Einflussfaktoren war dies zu erwarten.

Unklar bleiben die Genese von ESR sowie deren Effekt auf die HRV-Veränderung im Geschlechtervergleich.

Stärken und Schwächen der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Analyse war es den Einfluss verschiedener Determinanten auf die HRV-Veränderung im Längsschnitt zu erforschen. Die Stärke dieser Untersuchung liegt in der zugrundeliegenden repräsentativen Stichprobe mit 1 281 Probanden deren Auswahl durch Stichprobenziehung aus dem Melderegister erfolgte. Dies verminderte das Risiko eines Selektionsbias. Aufgrund gleicher Messinstrumente sowie hoch standardisierter Auswertungs-Methoden in Basis- sowie Follow-up-Untersuchung wurde dem Risiko eines Informationsbias begegnet. Es gab ein klar definiertes Studienprotokoll, welches eine Nachvollziehbarkeit der Daten ermöglicht.

Da die HRV sensitiv auf verschiedene Einflussfaktoren reagiert, wurde zur Verbesserung der Reliabilität auf Reduktion der nicht kontrollierbaren Einflussfaktoren geachtet: Die EKG-Aufnahme erfolgte unter Metronomatmung, um die atmungsbedingten, hochfrequenten Einflüsse auf die HRV gering zu halten [127]. Die Ableitung der EKGs in Rückenlage reduzierte den Einfluss durch die arteriellen Barorezeptoren. Das Niveau des Stresses bzw. des Sympathikus wurde durch eine ruhige Atmosphäre sowie eine vorhergehende Ruhepause niedrig gehalten. Dennoch können Fehler während der Messung (z. B. lockere Elektroden, Bewegungsartefakte) nicht ganz ausgeschlossen werden. Darüber hinaus unterliegt die HRV circadianen Schwankungen [10], die die Effekte der interessierenden Einflussfaktoren verzerren können [127].

Die semiquantitative Analyse der Poincaré-Plots auf ESR erfolgte blind gegenüber den klinischen Befunden und Medikamenten. Zur weiteren Objektivierung könnte die Einteilung durch mehr als einen Kliniker erfolgen. Darüber hinaus können Methoden aus dem Bereich der trendbereinigten Fluktuations Analyse (DFA) ein sensitiveres Auswahlverfahren darstellen [55].

Das autonome System steht in Kontakt mit verschiedenen Organsystemen. Jedes hat einen eigenen Anteil an Einflussfaktoren. Der geringe Anteil erklärter Varianz der gerechneten Modelle

lässt vermuten, dass diese Analyse nur einen kleinen Teil der Einflüsse erfassen konnte. Darüber hinaus spiegelt die HRV neben der autonomen Balance auch mechanische Einflüsse wider (z. B. Frank-Starling-Mechanismus).

Für diese Untersuchung kamen EKGs mit einer Aufzeichnungslänge von 20 Minuten zum Einsatz. Malik et al. empfehlen hingegen Kurzzeitmessungen von 5 Minuten Dauer. Da die Messungen standardisiert erhoben wurden sowie auf eine größtmögliche Stationarität des Signals geachtet wurde, ist dies nicht als Schwäche anzusehen. Die unteren Frequenzbereiche lassen sich zudem zuverlässiger aus längeren Aufnahmen schätzen [128]. Dennoch sollte in zukünftigen Untersuchungen, aus Gründen der Vergleichbarkeit, eine Dauer von 5 Minuten eingehalten werden.

Hinsichtlich der Erhebung von Messungen stellt sich die Frage nach der Reliabilität der HRV. Ein umfangreiches Review zur Kurzzeit-Reliabilität der HRV verfassten 2005 Sandercock et al., Die erhobenen Variationskoeffizienten wiesen mit 5–76 % eine erhebliche Bandbreite auf. Die Reliabilität hängt stark von der Untersuchungsmethodik und -Population ab [128]. Allgemein tragen eine junge und gesunde Untersuchungsstichprobe, kontrollierte Messbedingungen sowie eine Stationarität des Signals zu einer hohen Reliabilität bei [127].

Die geringen HRV-Veränderungen sind möglicherweise durch eine zu kurze Follow-up-Zeit zu erklären. Untersuchungen nach einem längeren Follow-up-Zeitraum könnten größere Veränderungen bedingen, die nicht in unerklärter Variabilität untergehen. Die Studienlage bezüglich der HRV-Veränderung über längere Fup-Zeiten ist bisher rar. Wie sich die HRV-Veränderungen der untersuchten Stichprobe sowie über einen längeren Zeitraum verhalten, wird die Auswertung nachfolgender Längsschnitt-Untersuchungen zeigen. Zu berücksichtigen ist darüber hinaus, dass einzelne Determinanten bereits vor dem untersuchten Zeitraum eine HRV-Veränderung bewirkt haben, die damit außerhalb des analysierten Zeitfensters liegt. Eine Beeinflussung durch subklinische Erkrankungen ist nicht auszuschließen.

Die Untersuchung der Veränderung durch einen Change-Score lässt eine einseitige Verzerrung durch das Phänomen der Regression zur Mitte vermuten. Dabei wird außer Acht gelassen, dass dieses Phänomen wechselseitig, also auch von Folge- zu Ausgangswerten auftritt. Daher ist nicht von einer einseitigen Verfälschung der Werte durch Regressionseffekte auszugehen [129].

Hinsichtlich der geringeren Variabilität im Vergleich zu den frequenzbezogenen Parametern, eignen sich zeitbezogene HRV-Indizes wie die SDNN besser für Längsschnitterhebungen [130].

Klinische Relevanz

Die Ermittlung der HRV ermöglicht auf nichtinvasive Weise, den autonomen Status zu erheben. EKGs können in jeder medizinischen Einrichtung kostengünstig erfasst werden. Dies macht die-

sen Parameter attraktiv für die Diagnostik. Einen Nachteil stellt der Aufwand der Datenauswertung dar. Die Bereinigung des EKGs von Extrasystolen, Berechnung der HRV-Indizes sowie Interpretation unter individuellem Einbezug des Patientenkontextes erfordert ein umfangreiches Fachwissen. Eine Vielzahl an Einflüssen auf die HRV erschwert die Einordnung des Ergebnisses in den individuellen Kontext des Probanden.

Für einen sinnvollen Einsatz der HRV sind klar definierte Vorgaben bezüglich der Erhebung bzw. Interpretation der erhobenen Daten erforderlich. Darüber hinaus können Normwerte, welche z. B. Alter und Geschlecht berücksichtigen, das Risiko fehlerhafter Interpretationen im Rahmen der klinischen Diagnostik reduzieren. Zuletzt wurden 1996 Normwerte durch die Task Force bestimmt [10]. Sandercok et al. bestimmten 2010 im Rahmen eines Reviews Normwerte für die Kurzzeit-HRV. Angesichts der großen interindividuellen Variabilität erhobener HRV-Indizes (Variationskoeffizient: 6–118 %) der eingeschlossenen Studien (N = 44) bestätigte sich der Bedarf einheitlicher Erhebungs- und Auswertungsmethoden [131].

6. Zusammenfassung

Grundlage dieser Analyse sind Daten der CARLA-Studie. Anhand einer Stichprobe von 1 281 Probanden aus dem Melderegister der Stadt Halle wurde der Zusammenhang zwischen angenommenen Determinanten und der Veränderung der HRV über die Zeit untersucht. Zu zwei Zeitpunkten mit einer mittleren Follow-up Zeit von 4 Jahren wurden, neben der HRV, Risikofaktoren für die Entwicklung von CVD erhoben.

Die erwartete inverse Korrelation zwischen HRV-Veränderung und HR konnte statistisch nicht nachgewiesen werden. Bezüglich des Alters zeigen sich negative Veränderungen, die sich ab dem 65. Lebensjahr abschwächen bzw. ins Positive umkehren. Unerwartet zeigt sich im höheren Alter, auch bei Probanden mit CVD, einen statistisch relevanten Anstieg der HRV.

Die Annahme, ESR würden die erwartete Abnahme der HRV maskieren, konnte für die HF bestätigt werden. Vermutlich führen, neben ESR, weitere Faktoren bei älteren männlichen Probanden zu einem HRV-Anstieg. Die bisher inkonsistente Studienlage bezüglich der HRV-Veränderungen in dieser Altersgruppe ist, neben Unterschieden der zugrundeliegenden Studiendesigns, mit bisher kleinen Studienkollektiven zu erklären. Zudem ist die physiologische Bedeutung vieler HRV-Indizes noch unverstanden. Hierzu zählt die Frage, ob das HF-Band, neben dem parasympathischen Zweig des Nervensystems, im höheren Alter noch andere Aspekte widerspiegelt.

Die schwachen bzw. nicht nachgewiesenen Assoziationen zwischen Risikofaktoren für die Entstehung von CVD bzw. CVD und HRV-Veränderungen sowie der unerwartete Anstieg im höheren Alter sollte bei zukünftigen HRV-Analysen berücksichtigt werden. Fraglich bleibt, ob eine erhöhte HRV bzw. deren Zunahme ausschließlich Indikator einer *besseren* autonomen Funktion ist.

In der Gesamtschau der Ergebnisse konnten die aufgestellten Hypothesen teilweise bestätigt werden. Die Analyse der Daten zeigte eine erhebliche, mit den erhobenen Variablen nicht zu erklärende, Variabilität der HRV-Indizes. Erkenntnisse vergleichbarer Untersuchungen konnten nicht direkt widerlegt bzw. bestätigt werden, was neben Unterschieden der Untersuchungsdesigns und -Methoden auch durch schwankende Reliabilität von HRV-Messungen zu erklären ist. Die ausgeprägte Instabilität des Signals erfordert eine hohe Standardisierung und Stationarität der Untersuchungsbedingungen.

Forschungsbedarf besteht in der Frage nach der Veränderung der HRV bei Älteren sowie unter Berücksichtigung potentieller Confounder wie CVD.

Die HRV-Parameter des Zeit- und Frequenzbereichs sind anfällig für Artefakte, was eine aufwendige Nachbearbeitung nach sich zieht. Die Weiterentwicklung gegenüber Artefakten robusterer Auswertungsmethoden scheint eine praxisnahe Alternative der Auswertung zu ermöglichen.

7. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt (2017) Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10. Zugegriffen: 26. April 2018
2. Statistisches Bundesamt (2017) Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung. Internet. Zugegriffen: 19. Januar 2017
3. KORA Herzinfarktregister Augsburg des Helmholtz Zentrums München (2017) Herzinfarktkranke und Herzinfarktverstorbene und Letalität in Augsburg nach Geschlecht und Stadium des Herzinfarktverlaufes. Alter 25 bis 84 Jahre. Zugegriffen: 10. Oktober 2017
4. Robert Koch Institut (2015) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut)
5. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, Yang YC, Cheng TYD, Lee M-C, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X (2011) Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy. A prospective cohort study. *Lancet* 378(9798):1244–1253. doi:10.1016/S0140-6736(11)60749-6
6. Heidt C, Kahnert S, Mons U, Pötschke-Langer M, Schaller K, Viarisio V, Fode K, Schunk S (2015) Tabakatlas Deutschland 2015, 1. Aufl. Pabst Science Publishers, Lengerich, Westf
7. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF (2010) The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 141(2):122–131. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.543
8. Curtis BM, O'Keefe JH (2002) Autonomic Tone as a Cardiovascular Risk Factor: The Dangers of Chronic Fight or Flight. *Mayo Clin Proc* 77(1):45–54. doi:10.4065/77.1.45
9. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D (2001) Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 11(2):99–108. doi:10.1007/BF02322053
10. Malik M (2008) 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. In: Malik M, Camm AJ (Hrsg) *Dynamic Electrocardiography*, Bd 93. John Wiley & Sons, S 1043–1065
11. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC (1992) Stability over time of heart period variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 69(8):718–723. doi:10.1016/0002-9149(92)90493-I
12. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ (1991) Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 18(3):687–697. doi:10.1016/0735-1097(91)90791-7
13. Siepman M, Joraschky P, Rebensburg M, Rittger H, Möslers T, Agelink MW, Mück-Weymann M (2005) Ist die autonome kardiale Regulation bei Patienten mit Depression und Koronarer Herzkrankheit gestört? *Z Klin Psychol Psychopathol Psychother* 34(4):277–281. doi:10.1026/1616-3443.34.4.277
14. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Skala JA, Hoffman P, Jaffe AS (2000) Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 62(5):639–647
15. Löllgen H (1999) Herzfrequenzvariabilität. Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik. *Dt Arztebl (Deutsches Arzteblatt)* 1999(96):A-2029-2032
16. Sayers BM (1971) The analysis of cardiac interbeat interval sequences and the effects of mental work load. *Proc roy Soc Med* 64(7):707
17. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (2014 // 2010) *Physiologie*, 6. Aufl. Thieme, Stuttgart
18. Rooke T, Sparks HV (2013) Control mechanisms in circulatory function. In: Rhoades R, Bell DR (Hrsg) *Medical physiology. Principles for clinical medicine*, 4. Aufl. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S 290–303
19. Hainsworth R (2008) Physiological Background of Heart Rate Variability. In: Malik M, Camm AJ (Hrsg) *Dynamic Electrocardiography*. John Wiley & Sons, S 3–12
20. Lückhoff A (1999) Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik Herzfrequenzvariabilität – Physiologie der Herzfrequenzregulation. *Dtsch Arztebl Int* 96(49):3183
21. Jose AD, Taylor RR (1969) Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J. Clin. Invest.* 48(11):2019–2031. doi:10.1172/JCI106167
22. Jose AD (1966) Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am J Cardiol* 18(3):476–478. doi:10.1016/0002-9149(66)90073-7

23. Dampney RAL (1994) The subretrofacial vasomotor nucleus. Anatomical, chemical and pharmacological properties and role in cardiovascular regulation. *Progress in Neurobiology* 42(2):197–227. doi:10.1016/0301-0082(94)90064-7
24. Neff RA, Wang J, Baxi S, Evans C, Mendelowitz D (2003) Respiratory sinus arrhythmia: endogenous activation of nicotinic receptors mediates respiratory modulation of brainstem cardioinhibitory parasympathetic neurons. *Circ Res* 93(6):565–572. doi:10.1161/01.RES.0000090361.45027.5B
25. Sayers BM (1973) Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16(1):17–32. doi:10.1080/00140137308924479
26. Sammito S, Böckelmann I (2014) Leitlinie: Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzratenvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft
27. Mueck H (2014) Kurze Geschichte der HRV. www.hrv24.de/HRV-Geschichte.htm. Zugegriffen: 12. August 2015
28. Goeschen K, Koepcke E (2003) *Kardiotokographie-Praxis*. Thieme
29. Schmidt H, Hoffmann T, Werdan K (2002) Die autonome Dysfunktion des Herzkranken. *Internist* 43(0):S76–S83. doi:10.1007/s00108-002-0564-2
30. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ (1987) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59(4):256–262. doi:10.1016/0002-9149(87)90795-8
31. Stein PK, Domitrovich P, Huikuri HV, Kleiger RE (2005) Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16(1):13–20. doi:10.1046/j.1540-8167.2005.04358.x
32. Klingenheben T, Zabel M, Hohnloser SH (1998) Kurzzeitanalyse der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich zur Prognosebeurteilung nach Myokardinfarkt: methodologisch sinnvolle Alternative zum Langzeit-EKG? *Z Kardiol* 87(2):128–133
33. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J (1993) Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 88(1):180–185. doi:10.1161/01.CIR.88.1.180
34. Fei L, Copie X, Malik M, Camm AJ (1996) Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 77(9):681–684. doi:10.1016/S0002-9149(97)89199-0
35. Heinroth KM, Kuhn C, Stache N, Witthaut R, Müller-Werdan U, Werdan K, Prondzinsky R (1999) Eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit septischem und nicht-septischem Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom. *Intensivmed* 36(5):436–445. doi:10.1007/s003900050262
36. Schmidt H, Müller-Werdan U (2002) Die autonome Dysfunktion kritisch kranker Patienten. *Internist* 43(9):1099–1104. doi:10.1007/s00108-002-0717-3
37. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL (2012) Diabetic neuropathy. Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 11(6):521–534. doi:10.1016/S1474-4422(12)70065-0
38. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF (1980) The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJM* 49(1):95–108
39. Papanicolaou M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A (1988) Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 23(2):143–153. doi:10.1016/0165-1838(88)90078-1
40. Hottenrott K, Hoos O, Esperer H (2006) Herzfrequenzvariabilität und Sport. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*. *Herz* 31(6):544–552. doi:10.1007/s00059-006-2855-1
41. Kubzansky LD, Kawachi I (2000) Going to the heart of the matter. *J Psychosom Res* 48(4-5):323–337. doi:10.1016/S0022-3999(99)00091-4
42. Kubzansky LD, Kawachi I, Weiss ST, Sparrow D (1998) Anxiety and coronary heart disease. A synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. *Ann Behav Med* 20(2):47–58. doi:10.1007/BF02884448
43. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, Marks J (1993) Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology* 4(4):285–294
44. David Dapra (2003) Die Variabilität der Herzfrequenz (HRV). Eine Two-Case Studie über die Reproduzierbarkeit von Messungen, Fachhochschule Dortmund
45. Sammito S, Böckelmann I (2014) Einfluss von Extrasystolen auf die Herzfrequenzvariabilitätsmessungen im Rahmen von 24h-Messungen, Bd 233
46. Agelink MW (1999) Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik Herzfrequenzvariabilität – Richtlinien zur Qualitätssicherung. *Dtsch Arztebl Int* 96(49):3183

47. Antelmi I, Paula RS de, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ (2004) Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 93(3):381–385. doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.065
48. Zaza A, Lombardi F (2001) Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node. *Cardiovasc Res* 50(3):434–442. doi:10.1016/S0008-6363(01)00240-1
49. Monfredi O, Lyashkov AE, Johnsen A-B, Inada S, Schneider H, Wang R, Nirmalan M, Wisloff U, Maltsev VA, Lakatta EG, Zhang H, Boyett MR (2014) Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension* 64(6):1334–1343. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03782
50. Billman GE (2011) Heart Rate Variability – A Historical Perspective. *Front Physiol* 2. doi:10.3389/fphys.2011.00086
51. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT (2005) Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 10(1):88–101. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x
52. Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, Migaux ML, Morgano G, Bianchi V, Salemme L, Valva G, Condorelli M (1994) Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 90(1):108–113. doi:10.1161/01.CIR.90.1.108
53. Stein PK, Le Q, Domitrovich P (2008) Development of more erratic heart rate patterns is associated with mortality post-myocardial infarction. *J Electrocardiol* 41(2):110–115. doi:10.1016/j.jelectrocard.2007.11.005
54. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Trelease RB, Harper RM (1992) Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J* 123(3):704–710. doi:10.1016/0002-8703(92)90510-3
55. Stein PK, Domitrovich P, Hui N, Rautaharju P, Gottdiener JS (2005) Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16(9):954–959. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.40788.x
56. Peng C-K, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL (1995) Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5(1):82–87. doi:10.1063/1.166141
57. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D (1996) Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 28(6):1539–1546. doi:10.1016/S0735-1097(96)00342-7
58. Mangin L, Swynghedauw B, Benis A, Thibault N, Lerebours G, Carré F (1998) Relationships between heart rate and heart rate variability: study in conscious rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 32(4):601–607
59. Kamen PW, Krum H, Tonkin AM (1996) Poincaré Plot of Heart Rate Variability Allows Quantitative Display of Parasympathetic Nervous Activity in Humans. *Clin Sci* 91(2):201–208. doi:10.1042/cs0910201
60. Yeragani VK, Sobolewski E, Kay J, Jampala VC, Igel G (1997) Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovascular Research* 35(1):35–42. doi:10.1016/S0008-6363(97)00107-7
61. Bonnemeier H, Wiegand UKH, Brandes A, Kluge N, Katus HA, Richardt G, Potratz J (2003) Circadian Profile of Cardiac Autonomic Nervous Modulation in Healthy Subjects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14(8):791–799. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.03078.x
62. Acharya UR, Kannathal N, Sing OW, Ping LY, Chua T (2004) Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomed Eng Online* 3(1):24. doi:10.1186/1475-925X-3-24
63. Britton A, Shipley M, Malik M, Hnatkova K, Hemingway H, Marmot M (2007) Changes in heart rate and heart rate variability over time in middle-aged men and women in the general population (from the Whitehall II Cohort Study). *Am J Cardiol* 100(3):524–527. doi:10.1016/j.amjcard.2007.03.056
64. Zhang J (2007) Effect of Age and Sex on Heart Rate Variability in Healthy Subjects. *J Manipulative Physiol Ther* 30(5):374–379. doi:10.1016/j.jmpt.2007.04.001
65. Ramaekers D (1998) Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 19(9):1334–1341. doi:10.1053/euhj.1998.1084
66. Neves VFC, Silva de Sá MF, Gallo Jr. L, Catai AM, Martins LEB, Crescêncio JC, Perpétuo NM, Silva E (2007) Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res* 40(4):491–499. doi:10.1590/S0100-879X2006005000080
67. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK (1995) RR Variability in Healthy, Middle-Aged Persons Compared With Patients With Chronic Coronary Heart Disease or Recent Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 91(7):1936–1943. doi:10.1161/01.CIR.91.7.1936
68. Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN (1997) Differing Effects of Age on Heart Rate Variability in Men and Women. *Am J Cardiol* 80(3):302–305. doi:10.1016/S0002-9149(97)00350-0
69. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA (2001) Relationships of heart rate and heart rate variability with conventional and ambulatory blood pressure in the population. *J Hypertens* 19(3):389–397

70. Liao D, Cai J, Barnes R. W., Tyroler H. A., Rautaharju P, Holme I, Heiss G (1996) Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension The ARIC study. *Am J Hypertens* 9(12):1147–1156. doi:10.1016/S0895-7061(96)00249-X
71. Hemingway H (2005) Does Autonomic Function Link Social Position to Coronary Risk? The Whitehall II Study. *Circulation* 111(23):3071–3077. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.497347
72. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G (2003) Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Hypertension* 42(6):1106–1111. doi:10.1161/01.HYP.0000100444.71069.73
73. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D (2003) Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation* 107(17):2190–2195. doi:10.1161/01.CIR.0000066324.74807.95
74. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, Lowel H (2006) Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114(4):153–159. doi:10.1055/s-2006-924083
75. Liao D, Cai J, Brancati FL, Folsom AR, Barnes RW, Tyroler HA, Heiss G (1995) Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus — The ARIC Study. *Diabetes Res Clin Pract* 30(3):211–221. doi:10.1016/0168-8227(95)01190-0
76. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D (2000) Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 86(3):309–312. doi:10.1016/S0002-9149(00)00920-6
77. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K (1990) Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol* 65(1):84–88. doi:10.1016/0002-9149(90)90030-5
78. Yotsukura M, Koide Y, Fujii K, Tomono Y, Katayama A, Ando H, Suzuki J, Ishikawa K (1998) Heart rate variability during the first month of smoking cessation. *Am Heart J* 135(6):1004–1009. doi:10.1016/S0002-8703(98)70065-1
79. Kobayashi F, Watanabe T, Akamatsu Y, Furui H, Tomita T, Ohashi R, Hayano J Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. *Scand J Work Environ Health* (No. 5):360–366
80. Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M, Esen OB, Basaran Y (2005) Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 10(3):324–329. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.00636.x
81. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H (1999) Effects of Smoking Cessation on Blood Pressure and Heart Rate Variability in Habitual Smokers. *Hypertension* 33(1):586–590. doi:10.1161/01.HYP.33.1.586
82. Stein PK, Rottman JN, Kleiger RE (1996) Effect of 21 mg transdermal nicotine patches and smoking cessation on heart rate variability. *Am J Cardiol* 77(9):701–705. doi:10.1016/S0002-9149(97)89203-X
83. Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors JA, Kuss O, Schmidt H, Werdan K, Haerting J, Greiser KH (2010) Association of health behaviour with heart rate variability: a population-based study. *BMC Cardiovasc Disord* 10:58. doi:10.1186/1471-2261-10-58
84. Liao D, Cai J, Rosamond WD, Barnes RW, Hutchinson RG, Whitsel EA, Rautaharju P, Heiss G (1997) Cardiac Autonomic Function and Incident Coronary Heart Disease. A Population-based Case-Cohort Study: The ARIC Study. *Am J Epidemiol* 145(8):696–706. doi:10.1093/aje/145.8.696
85. Britton A, Marmot M (2004) Different measures of alcohol consumption and risk of coronary heart disease and all-cause mortality. 11-year follow-up of the Whitehall II Cohort Study. *Addiction* 99(1):109–116. doi:10.1111/j.1360-0443.2004.00530.x
86. Thayer JF, Hall M, Sollers JJ, Fischer JE (2006) Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: Evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers. *Int J Psychophysiol* 59(3):244–250. doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.10.013
87. Ingjaldsson JT, Laberg JC, Thayer JF (2003) Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse. Relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. *Biol Psychiatry* 54(12):1427–1436. doi:10.1016/S0006-3223(02)01926-1
88. Britton A, Malik M, Marmot M (2008) The cardioprotective effects of alcohol consumption: does cardiac autonomic function play a role? *Eur J Epidemiol* 23(2):105–108. doi:10.1007/s10654-007-9213-3
89. Dietrich DF, Ackermann-Lieblich U, Schindler C, Barthélémy J-C, Brändli O, Gold DR, Knöpfli B, Probst-Hensch NM, Roche F, Tschopp J-M, Eckardstein AV, Gaspoz J-M, Team S (2008) Effect of physical activity on heart rate variability in normal weight, overweight and obese subjects: results from the SAPALDIA study. *Eur J Appl Physiol* 104(3):557–565. doi:10.1007/s00421-008-0800-0

90. Karason K, Mølgaard H, Wikstrand J, Sjöström L (1999) Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol* 83(8):1242–1247. doi:10.1016/S0002-9149(99)00066-1
91. Yi SH, Lee K, Shin D-G, Kim JS, Ki H-C (2013) Differential Association of Adiposity Measures with Heart Rate Variability Measures in Koreans. *Yonsei Med J* 54(1):55–61. doi:10.3349/ymj.2013.54.1.55
92. Akehi Y, Yoshimatsu H, Kurokawa M, Sakata T, Eto H, Ito S, Ono J (2001) VLCD-induced weight loss improves heart rate variability in moderately obese Japanese. *Exp Biol Med (Maywood)* 226(5):440–445
93. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, Schouten EG (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. *Circulation* 102(11):1239–1244. doi:10.1161/01.CIR.102.11.1239
94. Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, Lagi K, Ranjadayalan K, Timmis AD (1994) Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am J Cardiol* 73(9):653–657. doi:10.1016/0002-9149(94)90928-8
95. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ (1991) Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 18(7):1643–1649. doi:10.1016/0735-1097(91)90497-W
96. Karow T, Lang-Roth R (2011) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2011; [jetzt in Farbe; Markierung der Prüfungsfakten des "Hammerexamens" bis 04/2010, Therapieempfehlungen deutscher und internationaler Fachgesellschaften, umfassende Dosierungen], 19. Aufl. Selbstverl. des Verf, Pulheim
97. Hennen R, Friedrich I, Hoyer D, Nuding S, Rauchhaus M, Schulze M, Schliesske S, Schwesig R, Schlitt A, Buerke M, Müller-Werdan U, Werdan K, Schmidt H (2008) Autonome Dysfunktion und Betablocker beim Multiorgandysfunktionssyndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 133(48):2500–2504. doi:10.1055/s-0028-1100944
98. Piccirillo G, Luparini RL, Celli V, Moisé A, Lionetti M, Marigliano V, Cacciafesta M (2000) Effects of carvedilol on heart rate and blood pressure variability in subjects with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 86(12):1392–1395. doi:10.1016/S0002-9149(00)01254-6
99. Vaile JC, Fletcher J, Al-Anin M, Ross HF, Littler WA, COOTE JH, Townend JN (1999) Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic β -blockers on human cardiac vagal control. *Clin Sci* 97(5):585–593. doi:10.1042/cs0970585
100. Babarro EG, Rego AR, Gonzalez-Juanatey JR (2009) Cardioembolic stroke: call for a multidisciplinary approach. *Cerebrovasc dis* 27 Suppl 1:82–87. doi:10.1159/000200444
101. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV (1996) Abnormal Heart Rate Variability as a Manifestation of Autonomic Dysfunction in Hemispheric Brain Infarction. *Stroke* 27(11):2059–2063. doi:10.1161/01.STR.27.11.2059
102. McLaren A, Kerr S, Allan L, Steen IN, Ballard C, Allen J, Murray A, Kenny RA (2005) Autonomic function is impaired in elderly stroke survivors. *Stroke* 36(5):1026–1030. doi:10.1161/01.STR.0000160748.88374.ce
103. Haerting J, Kluttig A, Greiser KH, Nuding S, Werdan K (2012) Kohortenstudie zu Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Krankheiten in einer urbanen älteren ostdeutschen Allgemeinbevölkerung (CARLA-Studie). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55(6-7):795–800. doi:10.1007/s00103-012-1493-4
104. van Bommel JH, Kors JA, van Herpen G (1990) Methodology of the modular ECG analysis system MEANS. *Methods Inf Med* 29(4):346–353
105. Prineas RJ, Crow RS, Zhang Z-M (2010) The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Springer London, London
106. Bootsma M, Swenne CA, van Bolhuis HH, Chang PC, Cats VM, Brusckhe AV (1994) Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol* 266(4 Pt 2):71
107. Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors J, 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. *European Journal of Epidemiology. Eur J Epidemiol* 24(3):123–142. doi:10.1007/s10654-009-9317-z
108. Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Kors JA, Swenne CA, Kuss O, Werdan K, Haerting J (2005) Cardiovascular disease, risk factors and heart rate variability in the elderly general population: design and objectives of the CARdiovascular disease, Living and Ageing in Halle (CARLA) Study. *BMC Cardiovasc Disord* 5:33. doi:10.1186/1471-2261-5-33
109. Schipf S, Knüppel S, Hardt J, Stang A (2011) Directed Acyclic Graphs (DAGs) - Die Anwendung kausaler Graphen in der Epidemiologie. *Gesundheitswesen* 73(12):888–892

110. Textor J, Hardt J, Knuppel S (2011) DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology* 22(5):745. doi:10.1097/EDE.0b013e318225c2be
111. Martin Bland J, Altman D (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 327(8476):307–310. doi:10.1016/S0140-6736(86)90837-8
112. Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man In 't Veld, Arie J., Haaksma J, Dijk WA, Visser KR, Boomsma F, Dunselman PHJM, Lie KI (1996) Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 28(5):1183–1189. doi:10.1016/S0735-1097(96)00279-3
113. SAS Institute Inc. SAS/STAT(R) 9.3 User's Guide. The GLM Procedure. SAS Institute Inc. https://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63962/HTML/default/viewer.htm#statug_glm_sect002.htm. Zugegriffen: 21. November 2017
114. Tasaki H, Serita T, Irita A, Hano O, Iliev I, Ueyama C, Kitano K, Seto S, Hayano M, Yano K (2000) A 15-Year Longitudinal Follow-Up Study of Heart Rate and Heart Rate Variability in Healthy Elderly Persons. *The Journals of Gerontology* 55(12):M744–M749. doi:10.1093/gerona/55.12.M744
115. Jandackova VK, Scholes S, Britton A, Steptoe A (2016) Are Changes in Heart Rate Variability in Middle-Aged and Older People Normative or Caused by Pathological Conditions? Findings From a Large Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 5(2). doi:10.1161/JAHA.115.002365
116. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PHM, Domitrovich P, Gottdiener JS (2009) Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age Ageing* 38(2):212–218. doi:10.1093/ageing/afn292
117. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M (1998) Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate. Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *J Am Coll Cardiol* 31(3):593–601. doi:10.1016/S0735-1097(97)00554-8
118. Schwartz JB, Gibb WJ, Tran T (1991) Aging Effects on Heart Rate Variation. *J Gerontol* 46(3):M99–M106. doi:10.1093/geronj/46.3.M99
119. Stolarz K, Staessen JA, Kuznetsova T, Tikhonoff V, State D, Babeanu S, Casiglia E, Fagard RH, Kawecka-Jaszcz K, Nikitin Y (2003) Host and environmental determinants of heart rate and heart rate variability in four European populations. *J Hypertens Manag* 21(3):525–535. doi:10.1097/01.hjh.0000052469.40108.0a
120. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E (1992) Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 85(1 Suppl):91
121. Piccirillo G, Bucca C, Bauco C, Cinti AM, Michele D, Fimognari FL, Cacciafesta M, Marigliano V (1998) Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old. *Int J Cardiol* 63(1):53–61. doi:10.1016/S0167-5273(97)00282-9
122. Paolisso G, Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, Gambardella A, Varricchio M (1999) Baseline heart rate variability in healthy centenarians: differences compared with aged subjects (75 years old). *Clin Sci (Lond)* 97(5):579–584
123. Nicolini P, Ciulla MM, Asmundis C de, 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(5):622–638
124. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng C-K, Goldberger AL, Hintze U, Moller M (2000) Fractal Correlation Properties of R-R Interval Dynamics and Mortality in Patients With Depressed Left Ventricular Function After an Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 101(1):47–53. doi:10.1161/01.CIR.101.1.47
125. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppanen T, Airaksinen JK, Huikuri HV (1998) Heart rate dynamics during accentuated sympathovagal interaction. *Am J Physiol* 274(3 Pt 2):H810-6
126. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Middlekauff HR (1994) Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 23(3):565–569. doi:10.1016/0735-1097(94)90737-4
127. Pinna GD, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, La Rovere MT, Raczak G (2007) Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. *Clin Sci* 113(3):131–140. doi:10.1042/CS20070055
128. Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA (2005) The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol* 103(3):238–247. doi:10.1016/j.ijcard.2004.09.013
129. Nachtigall C, Suhl U (2002) Der Regressionseffekt Mythos und Wirklichkeit. *Methevalreport*, Bd 4.2002.2, Jena
130. Kuss O, Schumann B, Kluttig A, Greiser KH, Haerting J (2008) Time domain parameters can be estimated with less statistical error than frequency domain parameters in the analysis of heart rate variability. *J Electrocardiol* 41(4):287–291. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.02.014

-
131. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA (2010) A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *PACE* 33(11):1407–1417. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x

8. Thesen

1. Als Marker der autonomen Dysfunktion steht eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität (HRV) im Zusammenhang mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.
2. Die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen der Assoziation zwischen kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) und HRV-Veränderung über die Zeit sind inkonsistent. Die vorliegende Analyse erfolgte anhand der Basis- und Follow-up-Erhebung der CARLA-Studie mit 1 281 Probanden (46 % Frauen) im Alter von 45 – 83 Jahren.
3. Für die Analyse kamen HRV-Parameter des Zeitbereichs, wie die SDNN (Standardabweichung aller NN-Intervalle), sowie des Frequenzbereichs zur Anwendung. Dazu zählen die HF (High Frequency), die LF (Low Frequency) und der Quotient LF/HF.
4. Die Ergebnisse deuten auf eine HRV-Abnahme mit dem Alter hin. Eine Ausnahme ist die HF der Männer, die im höheren Alter einen statistisch relevanten Anstieg aufweist.
5. Der HRV-Anstieg im höheren Alter geht mit einer vermehrten Prävalenz an abnormalen Herzfrequenzmustern, Erratic Sinus Rhythms (ESR), einher. ESR können die HF-Zunahme der Männer mit dem Alter erklären.
6. Im Geschlechtervergleich zeigten sich für die Männer überwiegend positive Assoziationen zwischen CVD und HRV-Veränderungen.
7. Auch bei prävalenten CVD kann sich ein Anstieg der HRV zeigen. Eine erhöhte HRV geht nicht ausschließlich mit einer besseren autonomen Funktionslage einher.
8. Im hohen Alter spiegelt der frequenzbezogene Parameter HF – neben dem Vagus – möglicherweise noch weitere Einflüsse wider.
9. Über den Follow-up-Zeitraum zeigten sich kaum statistisch relevante Assoziationen zwischen CVD und HRV-Veränderung. Ein Koronararterienbypass (CABG) zeigte bei Männern einen signifikanten positiven Effekt auf die HRV-Veränderung.
10. Weiterer Forschungsbedarf besteht in der Frage nach der Veränderung der HRV bei Älteren sowie unter Berücksichtigung potentieller Confounder wie CVD.

9. Anlagen

Einfluss des Alters auf die HRV-Veränderung unter Ausschluss von ESR

Tab. 23. Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ SDNN. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung

Alter	Adjustiert für HR		Volladjustiert*	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Intercept	-0,165	[-0,251; -0,078]	0,446	[-0,649; 1,540]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	0,078	[-0,041; 0,197]	0,080	[-0,039; 0,200]
65 ≤ 75	0,179	[0,049; 0,310]	0,166	[0,028; 0,303]
≥ 75	0,150	[-0,005; 0,305]	0,067	[-0,100; 0,233]
<i>Frauen</i>				
Intercept	-0,067	[-0,195; 0,060]	-0,955	[-2,665; 0,755]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	-0,010	[-0,180; 0,159]	-0,030	[-0,205; 0,145]
65 ≤ 75	0,047	[-0,132; 0,227]	0,066	[-0,125; 0,257]
≥ 75	0,073	[-0,171; 0,317]	0,021	[-0,248; 0,291]

Alter zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Tab. 24. Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ HF. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung

Alter	Adjustiert für HR		Volladjustiert*	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Intercept	-0,109	[-0,126; -0,092]	-0,020	[-0,214; 0,173]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	0,028	[0,004; 0,051]	0,027	[0,006; 0,048]
65 ≤ 75	0,045	[0,019; 0,070]	0,052	[0,028; 0,076]
≥ 75	0,062	[0,032; 0,093]	0,055	[0,025; 0,084]
<i>Frauen</i>				
Intercept	-0,055	[-0,105; -0,005]	-0,499	[-1,170; 0,172]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	0,028	[-0,039; 0,094]	0,025	[-0,044; 0,093]
65 ≤ 75	0,079	[0,008; 0,149]	0,091	[0,016; 0,166]
≥ 75	0,012	[-0,084; 0,108]	-0,005	[-0,111; 0,101]

Alter zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Tab. 25. Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ LF. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung

Alter	<i>Adjustiert für HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Intercept	-0,082	[-0,119; -0,045]	0,064	[-0,412; 0,540]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	0,021	[-0,029; 0,072]	0,015	[-0,037; 0,067]
65 ≤ 75	0,066	[0,010; 0,121]	0,048	[-0,012; 0,108]
≥ 75	0,084	[0,018; 0,149]	0,044	[-0,028; 0,117]
<i>Frauen</i>				
Intercept	-0,016	[-0,091; 0,058]	-0,093	[-1,093; 0,907]
45 ≤ 55	0		0,000	
55 ≤ 65	-0,031	[-0,130; 0,069]	-0,056	[-0,158; 0,047]
65 ≤ 75	-0,029	[-0,134; 0,076]	-0,047	[-0,158; 0,065]
≥ 75	-0,028	[-0,171; 0,115]	-0,087	[-0,245; 0,070]

Alter zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardi-ovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Tab. 26. Einfluss von 10-Jahres-Altersstrata auf Δ LF/HF. Stratifizierung nach Geschlecht und Adjustierung

Alter	<i>Adjustiert für HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Intercept	0,239	[0,087; 0,392]	1,084	[-0,891; 3,060]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	-0,239	[-0,449; -0,028]	-0,251	[-0,467; -0,034]
65 ≤ 75	-0,339	[-0,570; -0,109]	-0,376	[-0,624; -0,128]
≥ 75	-0,322	[-0,596; -0,048]	-0,338	[-0,639; -0,037]
<i>Frauen</i>				
Intercept	0,159	[-0,010; 0,328]	0,892	[-1,376; 3,161]
45 ≤ 55	0		0	
55 ≤ 65	-0,225	[-0,449; -0,001]	-0,264	[-0,496; -0,032]
65 ≤ 75	-0,237	[-0,475; 0,001]	-0,270	[-0,523; -0,016]
≥ 75	0,085	[-0,238; 0,408]	0,046	[-0,311; 0,404]

Alter zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardi-ovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Arterieller Hypertonus und HRV-Veränderung

Nebenhypothese 5: HTN führt zu einer stärkeren Abnahme der HRV im Vergleich zu kein HTN.

Tab. 27. Einfluss von HTN auf Δ HRV über die Zeit. Getrennt nach Geschlecht und HRV Parametern

HRV	<i>Adjustiert für Alter + HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,025	[-0,199; 0,150]	-0,046	[-0,270; 0,178]
Δ HF (ms ²)	0,050	[-0,125; 0,226]	0,042	[-0,182; 0,265]
Δ LF (ms ²)	0,033	[-0,142; 0,209]	0,030	[-0,197; 0,256]
Δ LF/HF	0,022	[-0,153; 0,197]	-0,001	[-0,229; 0,227]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	0,012	[-0,172; 0,197]	0,002	[-0,243; 0,247]
Δ HF (ms ²)	0,006	[-0,179; 0,190]	0,118	[-0,119; 0,354]
Δ LF (ms ²)	0,042	[-0,143; 0,227]	0,116	[-0,128; 0,361]
Δ LF/HF	-0,004	[-0,189; 0,181]	-0,107	[-0,352; 0,139]

Arterieller Hypertonus (HTN) zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, Alter, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Sensitivitätsanalyse: Effekt von HTN auf HRV-Veränderung ohne ESR

Tab. 28. Effektschätzung von HTN auf Δ HRV ohne ESR nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	<i>Adjustiert für Alter + Hf</i>		<i>Volladjustiert</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,065	[-0,173; 0,044]	-0,079	[-0,218; 0,061]
Δ HF (ms ²)	-0,003	[-0,024; 0,019]	0,003	[-0,022; 0,028]
Δ LF (ms ²)	0,013	[-0,033; 0,059]	-0,007	[-0,067; 0,054]
Δ LF/HF	0,027	[-0,166; 0,220]	0,004	[-0,249; 0,257]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	0,028	[-0,122; 0,178]	-0,004	[-0,204; 0,196]
Δ HF (ms ²)	0,029	[-0,030; 0,087]	0,042	[-0,036; 0,121]
Δ LF (ms ²)	0,061	[-0,027; 0,148]	0,029	[-0,087; 0,146]
Δ LF/HF	-0,008	[-0,208; 0,192]	-0,104	[-0,371; 0,162]

Arterieller Hypertonus (HTN) zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, Alter, Medikamente, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Diabetes mellitus und HRV-Veränderung

Nebenhypothese 6: Diabetes führt zu einer stärkeren Abnahme der HRV im Vergleich zu Nicht-Diabetikern.

Tab. 29. Einfluss von Diabetes mellitus auf Δ HRV, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	<i>Adjustiert für Alter + HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,159	[-0,380; 0,062]	-0,125	[-0,354; 0,104]
Δ HF (ms ²)	-0,107	[-0,329; 0,115]	-0,061	[-0,290; 0,168]

Δ LF (ms ²)	0,003	[-0,219; 0,226]	0,076	[-0,156; 0,308]
Δ LF/HF	-0,081	[-0,302; 0,140]	-0,113	[-0,346; 0,120]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	0,102	[-0,157; 0,360]	0,104	[-0,182; 0,390]
Δ HF (ms ²)	0,065	[-0,193; 0,323]	0,196	[-0,079; 0,471]
Δ LF (ms ²)	0,009	[-0,250; 0,268]	0,082	[-0,203; 0,368]
Δ LF/HF	-0,032	[-0,290; 0,227]	-0,027	[-0,313; 0,259]

Diabetes: Ärztlich bestätigte Diagnose und/oder Einnahme von Antidiabetika zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Alter, BMI, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Sensitivitätsanalyse: Effekt von Diabetes auf HRV-Veränderung ohne ESR

Tab. 30. Effektschätzung von Diabetes auf Δ HRV ohne ESR nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	<i>Adjustiert für Alter + HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,129	[-0,271; 0,013]	-0,185	[-0,333; -0,037]
Δ HF (ms ²)	-0,010	[-0,038; 0,018]	-0,020	[-0,046; 0,007]
Δ LF (ms ²)	-0,043	[-0,104; 0,017]	-0,071	[-0,135; -0,006]
Δ LF/HF	-0,101	[-0,353; 0,152]	-0,180	[-0,449; 0,088]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	0,084	[-0,120; 0,288]	0,004	[-0,224; 0,231]
Δ HF (ms ²)	0,009	[-0,071; 0,089]	-0,011	[-0,101; 0,078]
Δ LF (ms ²)	0,037	[-0,082; 0,157]	-0,019	[-0,152; 0,113]
Δ LF/HF	-0,037	[-0,309; 0,236]	-0,062	[-0,365; 0,240]

Diabetes: Ärztlich bestätigte Diagnose und/oder Einnahme von Antidiabetika zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Alter, BMI, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Myokardinfarkt und HRV-Veränderung

Tab. 31. Einfluss von Myokardinfarkt auf Δ HRV. Getrennt nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	<i>Adjustiert für Alter + HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	0,182	[-0,120; 0,483]	0,112	[-0,265; 0,489]
Δ HF (ms ²)	0,407	[0,105; 0,708]	0,294	[-0,083; 0,671]
Δ LF (ms ²)	0,224	[-0,079; 0,527]	0,092	[-0,289; 0,473]
Δ LF/HF	0,234	[-0,068; 0,535]	0,352	[-0,032; 0,735]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,313	[-1,123; 0,497]	-0,180	[-1,130; 0,770]
Δ HF (ms ²)	-0,174	[-0,984; 0,635]	-0,184	[-1,101; 0,733]
Δ LF (ms ²)	-0,112	[-0,924; 0,699]	0,017	[-0,933; 0,966]
Δ LF/HF	-0,172	[-0,979; 0,634]	-0,113	[-1,064; 0,837]

Prävalenz eines Herzinfarktes zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Apoplex und HRV-Veränderung

Tab. 32. Einfluss von Apoplex auf Δ HRV. Getrennt nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	<i>Adjustiert für Alter + HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	0,278	[-0,193; 0,748]	0,296	[-0,194; 0,786]
Δ HF (ms ²)	-0,142	[-0,615; 0,331]	-0,123	[-0,613; 0,367]
Δ LF (ms ²)	0,014	[-0,459; 0,487]	0,122	[-0,373; 0,618]
Δ LF/HF	0,209	[-0,262; 0,681]	0,101	[-0,398; 0,600]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,248	[-0,783; 0,288]	-0,293	[-0,880; 0,294]
Δ HF (ms ²)	-0,152	[-0,688; 0,383]	-0,206	[-0,772; 0,361]
Δ LF (ms ²)	-0,121	[-0,658; 0,416]	-0,131	[-0,717; 0,456]
Δ LF/HF	-0,091	[-0,627; 0,445]	-0,002	[-0,589; 0,585]

Apoplexie bis Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Sensitivitätsanalyse: CVD und HRV-Veränderung ohne ESR

Tab. 33. Einfluss von CVD auf Δ HRV ohne ESR, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	<i>Adjustiert für Alter + HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	0,208	[0,044; 0,372]	0,166	[-0,011; 0,342]
Δ HF (ms ²)	-0,007	[-0,040; 0,025]	-0,013	[-0,048; 0,022]
Δ LF (ms ²)	0,031	[-0,039; 0,101]	0,014	[-0,061; 0,089]
Δ LF/HF	0,197	[-0,095; 0,489]	0,149	[-0,167; 0,465]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,180	[-0,493; 0,133]	-0,255	[-0,579; 0,068]
Δ HF (ms ²)	-0,113	[-0,235; 0,010]	-0,143	[-0,270; -0,015]
Δ LF (ms ²)	-0,073	[-0,256; 0,111]	-0,103	[-0,292; 0,087]
Δ LF/HF	-0,107	[-0,524; 0,311]	-0,043	[-0,477; 0,390]

Diagnose der CVD zum Zeitpunkt T₁; CVD umfasst: Aufgetretener Myokardinfarkt, Koronararterienbypass, Perkutane transluminale koronare Angioplastie, Schlaganfall, Therapie Carotisstenose; *Adjustierung für Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall;

Rauchen und HRV-Veränderung

Nebenhypothese 8: Regelmäßiges Rauchen führt zu einer stärkeren Abnahme der HRV im Vergleich zu Nicht Rauchern.

Tab. 34. Einfluss von Tabakkonsum auf Δ HRV, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	<i>Adjustiert für Alter + HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,009	[-0,076; 0,059]	-0,007	[-0,074; 0,060]
Δ HF (ms ²)	-0,030	[-0,111; 0,051]	-0,026	[-0,105; 0,054]
Δ LF (ms ²)	<0,000	[-0,058; 0,059]	0,005	[-0,053; 0,063]
Δ LF/HF	-0,006	[-0,087; 0,075]	-0,010	[-0,092; 0,072]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,062	[-0,134; 0,011]	-0,052	[-0,126; 0,021]
Δ HF (ms ²)	-0,035	[-0,086; 0,015]	-0,032	[-0,083; 0,020]
Δ LF (ms ²)	-0,056	[-0,112; 0,001]	-0,050	[-0,109; 0,008]
Δ LF/HF	-0,045	[-0,130; 0,041]	-0,030	[-0,117; 0,058]

Tabakkonsum (in packyears) zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall; R² Bestimmtheitsmaß;

Alkoholkonsum und HRV-Veränderung

Nebenhypothese 9: Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer stärkeren Abnahme der HRV im Vergleich zu Nicht-Alkoholikern

Tab. 35. Einfluss des Alkoholkonsums auf Δ HRV, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	<i>Adjustiert für Alter + HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,014	[-0,090; 0,062]	-0,014	[-0,091; 0,062]
Δ HF (ms ²)	0,008	[-0,068; 0,084]	0,006	[-0,070; 0,082]
Δ LF (ms ²)	0,013	[-0,064; 0,089]	0,013	[-0,064; 0,090]
Δ LF/HF	0,022	[-0,054; 0,098]	0,025	[-0,053; 0,102]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,012	[-0,093; 0,070]	-0,010	[-0,093; 0,073]
Δ HF (ms ²)	-0,032	[-0,114; 0,049]	-0,032	[-0,111; 0,048]
Δ LF (ms ²)	0,060	[-0,021; 0,142]	0,058	[-0,024; 0,141]
Δ LF/HF	0,075	[-0,006; 0,156]	0,062	[-0,020; 0,145]

Alkoholkonsum [g/Tag] Erhoben zu T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, Alter, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall; R² Bestimmtheitsmaß;

Body Mass Index und HRV-Veränderung

Nebenhypothese 10: Ein hoher BMI führt zu einer stärkeren Abnahme der HRV im Vergleich zu niedrigem BMI.

Tab. 36. Einfluss des BMI auf die Δ HRV über die Zeit, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	<i>Adjustiert für Alter + HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,063	[-0,137; 0,011]	-0,042	[-0,121; 0,038]
Δ HF (ms ²)	-0,041	[-0,116; 0,033]	-0,013	[-0,092; 0,067]
Δ LF (ms ²)	-0,041	[-0,115; 0,034]	-0,009	[-0,089; 0,071]
Δ LF/HF	-0,008	[-0,083; 0,066]	-0,026	[-0,107; 0,054]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	0,079	[-0,002; 0,160]	0,097	[0,008; 0,186]
Δ HF (ms ²)	0,073	[-0,008; 0,154]	0,090	[0,005; 0,176]
Δ LF (ms ²)	0,041	[-0,041; 0,122]	0,063	[-0,026; 0,151]
Δ LF/HF	0,019	[-0,062; 0,101]	0,034	[-0,055; 0,123]

BMI zum Zeitpunkt T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Alter, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen, HbA1c; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall; R² Bestimmtheitsmaß;

Beta-Blocker und HRV-Veränderung

Nebenhypothese 11: Die Einnahme von Betablockern führt zu einem stärkeren Anstieg der HRV im Vergleich zu keiner Einnahme.

Tab. 37. Einfluss durch Einnahme von Beta-Blockern auf Δ HRV, getrennt nach Geschlecht und Adjustierung

HRV	<i>Adjustiert für Alter + HR</i>		<i>Volladjustiert*</i>	
	β	[95% CI]	β	[95% CI]
<i>Männer</i>				
Δ SDNN (ms)	-0,029	[-0,213; 0,154]	-0,018	[-0,213; 0,177]
Δ HF (ms ²)	-0,169	[-0,353; 0,014]	-0,260	[-0,455; -0,065]
Δ LF (ms ²)	-0,031	[-0,215; 0,153]	-0,036	[-0,233; 0,161]
Δ LF/HF	0,134	[-0,050; 0,317]	0,095	[-0,103; 0,293]
<i>Frauen</i>				
Δ SDNN (ms)	0,040	[-0,140; 0,220]	0,048	[-0,147; 0,243]
Δ HF (ms ²)	-0,014	[-0,195; 0,166]	-0,004	[-0,191; 0,183]
Δ LF (ms ²)	-0,045	[-0,226; 0,135]	-0,039	[-0,233; 0,156]
Δ LF/HF	-0,103	[-0,283; 0,077]	-0,115	[-0,310; 0,080]

Beta-Blocker: Regelmäßige Einnahme, Erhebung zu T₁; *Adjustierung für: Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Alter, BMI, Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Erkrankungen; β standardisierter Beta-Koeffizient; CI Konfidenzintervall; R² Bestimmtheitsmaß;

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Berlin, 5. September 2019

Konstantin Hollmann

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Berlin, 5. September 2019

Konstantin Hollmann

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting sowie Herrn Dr. Alexander Kluttig für die jederzeit freundliche und konstruktive Begleitung meiner Arbeit.

Für die Hilfe bei Fragen zur SAS-Programmierung bedanke ich mich bei Herrn Dr. Daniel Medenwald.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben, sowie meinen Geschwistern. Auch die nicht-wissenschaftlichen Gespräche haben mich sehr unterstützt.