

**Aus der Abteilung Psychosomatische Medizin und Psychotherapie  
(Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen)  
im Zentrum Psychosoziale Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen**

**Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität bei Patienten  
mit kardiovaskulären Risikofaktoren:  
Zusammenhänge mit Befindlichkeit  
sowie zeitliche Stabilität**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen**

**vorgelegt von  
Katharina Müller  
aus  
Otterndorf**

**Göttingen 2013**

**Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer**

**I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen**

**II. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. R. Wachter**

**Tag der mündlichen Prüfung: 27. August 2013**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Psychokardiologie	1
1.1.1	Einfluss von Herzerkrankungen auf Depressionen	1
1.1.2	Einfluss von Depressionen auf Herzerkrankungen	2
1.2	Interaktionsmechanismen zwischen Körper und Psyche	3
1.3	Autonomes Nervensystem: Sympathikus und Parasympathikus	4
1.4	HRV	7
1.4.1	Beschreibung der HRV	7
1.4.2	Geschichte der HRV und Anwendungsbereiche	8
1.4.3	Baroreflexmechanismus	10
1.4.4	Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) und Oszillatoren	11
1.4.5	Messung der HRV: Time Domain- und Frequency Domain-Parameter	12
1.5	Somatische Erkrankungen und HRV	14
1.5.1	Herzinsuffizienz und HRV	14
1.5.2	KHK und HRV	17
1.5.3	Hypertonie und HRV	18
1.5.4	Diabetes mellitus und HRV	19
1.6	Psychische Erkrankungen und HRV	19
1.6.1	Depression und HRV	20
1.6.2	Angst und HRV	21
1.6.3	Vitale Erschöpfung und Lebensqualität	22
1.7	Aufgabenstellung und Hypothesen	23
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	<b>26</b>
2.1	Kompetenznetz Herzinsuffizienz (KNHI)	26
2.1.1	Projektbeschreibung	26
2.1.2	Patientenrekrutierung	27
2.2	Untersuchungsablauf	28
2.2.1	Kardiologische Untersuchung	29
2.2.1.1	Anamnese, Ruhe-EKG und klinische Untersuchung	30
2.2.1.2	Echokardiographie und Labor	32
2.2.2	Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung	34
2.2.3	LZ-EKG-Messung zur HRV-Analyse in drei Phasen	36
2.2.4	Fragebögen zur körperlichen und psychischen Befindlichkeit	39
2.2.4.1	HADS	39
2.2.4.2	Maastricht Questionnaire	41
2.2.4.3	SF-36	43
2.3	Genehmigung durch die Ethik-Kommission	45
2.4	Dateneingabe der Fragebögen und Datenauswertung des LZ-EKGs	45
2.5	Statistische Auswertung	48
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>50</b>
3.1	Patientenkollektiv der Querschnittsanalysen: deskriptive Statistik	50
3.2	Korrelation zwischen HRV und Hr	56
3.3	Korrelation zwischen den einzelnen HRV-Parametern	57
3.4	HRV-Werte während der Taktatmung	59
3.5	Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und HRV sowie Hr	63
3.6	Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und Wegstrecke	68
3.7	Korrelation zwischen Befindlichkeit und HRV sowie Hr	69
3.8	Korrelation zwischen Befindlichkeit und Wegstrecke	75

3.9	Nebenthesen.....	77
3.9.1	Korrelationen zwischen Alter, Tabakabusus sowie Leistungsfähigkeit im 6MWT und der HRV .....	77
3.9.2	Patiententeilkollektiv ohne Betablocker.....	78
3.10	Zeitliche Stabilität: deskriptive Statistik .....	80
3.11	Vergleich der HRV-Parameter und Hr zwischen der BL und dem FUII.....	81
3.12	Explorative Analysen: Einflussfaktoren im zeitlichen Verlauf.....	85
3.13	Korrelation zwischen Veränderung der Befindlichkeit und Veränderung der HRV sowie Veränderung der Hr .....	89
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>90</b>
4.1	Vorbemerkung .....	90
4.2	Methodendiskussion.....	90
4.3	Ergebnisdiskussion der Querschnittanalysen .....	91
4.3.1	Komplexität des Autonomen Nervensystems und der HRV .....	91
4.3.2	Korrelation zwischen den einzelnen HRV-Parametern.....	96
4.3.3	Korrelation zwischen HRV und Hr.....	99
4.3.4	HRV-Werte während der Taktatmung .....	100
4.3.5	Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und HRV sowie Hr .....	102
4.3.6	Korrelation zwischen Befindlichkeit und HRV sowie Hr.....	106
4.3.7	Einfluss von Alter, Tabakabusus und Leistung im 6MWT auf die HRV .....	116
4.3.8	Patiententeilkollektiv ohne Betablocker.....	120
4.3.9	Korrelation zwischen Befindlichkeit und Wegstrecke sowie Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und Wegstrecke .....	120
4.4	Ergebnisdiskussion der Längsschnittanalysen.....	121
4.4.1	Vergleich der HRV-Parameter zwischen der BL und dem FUII.....	122
4.4.2	Explorative Analysen: Einflussfaktoren im zeitlichen Verlauf .....	129
4.4.3	Korrelation zwischen Veränderung der Befindlichkeit und Veränderung der HRV sowie Veränderung der Hr .....	131
4.5	Limitationen und Ausblick .....	132
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>133</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>135</b>
6.1	Suchkriterien in der Praxis-EDV zur Patientenrekrutierung .....	135
6.2	6-Minuten-Gehtest .....	136
6.3	Verwendete Fragebögen: SF-36, Maastricht Questionnaire und HADS .....	138
6.4	Zusätzliche Tabellen, Boxplots und Scatterplots.....	144
6.5	Abbildungsverzeichnis .....	148
6.6	Tabellenverzeichnis .....	150
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>151</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Psychokardiologie

Das Herz ist eines der wichtigsten Organe des Körpers. Doch ist seine Bedeutung nicht nur auf die rein somatische Funktion beschränkt. Schon im alltäglichen Sprachgebrauch schwingen bei dem Begriff „Herz“ auch Assoziationen mit, die das Herz als den Sitz der Seele wahrnehmen. Beispielsweise lässt ein Ereignis „das Herz vor Freude höher schlagen“ oder „das Herz schlägt einem vor Angst bis zum Hals“. Bereits in den vergangenen Jahrtausenden tauchten Bilder auf, die das Herz als Spiegel der Psyche verstanden (Herrmann-Lingen et al. 2008). Patienten nehmen Symptome wie Schwindel, Schwächegefühl, Atembeklemmung, Palpitationen oder Stechen in der Brust häufig primär als Zeichen einer Herzerkrankung wahr. Jedoch können diese Symptome auch körperlicher Ausdruck von psychosozialen Problemen oder seelischen Konflikten sein (Mück-Weymann 2005). Körperliche und psychische Symptome stehen somit oft miteinander in Beziehung. Die Psychokardiologie befasst sich mit diesem Zusammenhang zwischen Herz und Psyche. Das Feld der Psychokardiologie hat sich jedoch erst in den letzten 20-30 Jahren etabliert. Ein wichtiger Meilenstein wurde unter anderem mit der Gründung der „Statuskonferenz Psychokardiologie“ im Jahre 1998 gesetzt (Jordan et al. 2001).

Bei der Interaktion zwischen Herz und Psyche beeinflussen sich beide Seiten gegenseitig. Es besteht also ein bidirektionaler Zusammenhang. Einerseits kann z.B. eine Herzerkrankung eine Depression verursachen (somatopsychisch) und andererseits kann eine Depression eine Herzerkrankung hervorrufen bzw. verschlimmern (psychosomatisch).

### 1.1.1 Einfluss von Herzerkrankungen auf Depressionen

Patienten mit Herzerkrankungen können in Beruf und Freizeit eingeschränkt sein und dadurch an Lebensqualität verlieren (Coelho et al. 2005). Außerdem kann durch die Wahrnehmung, dass das eigene Herz nicht mehr unversehrt und voll leistungsfähig ist, das Selbstbild geschwächt sein. Auch können sich durch Bewusstwerden einer schlechten Prognose negative Affekte häufen. Eine adäquate Krankheitsbewältigung (*Coping*) ist deshalb entscheidend. Denn Fehlverarbeitung in diesem Prozess kann zu Anpassungsstörungen mit Depressivitäts- und Angstsymptomen aber auch zu schwereren depressiven Episoden führen (Herrmann-

Lingen et al. 2008). Zusätzlich können Symptome wie Konzentrationsstörungen, Antriebslosigkeit oder Schlafstörungen, wie sie für Depressionen charakteristisch sind, auch direkter Ausdruck der kardialen Grunderkrankung sein (Ladwig et al. 2008). Insgesamt wurde der Zusammenhang von koronarer Herzkrankheit (KHK) und Depression bereits in einer großen Anzahl von Studien untersucht. Weniger intensiv, aber in den letzten Jahren vermehrt, wurde zur Korrelation zwischen Herzinsuffizienz und Depression geforscht. Depressive Symptome treten bei Patienten mit Herzinsuffizienz wesentlich häufiger auf als bei gesunden Menschen (Herrmann-Lingen et al. 2008). Die Prävalenz von Angst und Depression bei Patienten mit Herzerkrankungen liegt zwischen 15 und 50%, abhängig von diagnostischen Kriterien sowie soziodemographischen Merkmalen (Herrmann-Lingen 2001b) und ambulantem bzw. stationärem Aufenthalt (Ladwig et al. 2008). In Bezug auf die Herzinsuffizienz nimmt der Anteil depressiver Patienten mit höherem NYHA-Stadium zu (Ladwig et al. 2008). Letztlich werden Herzpatienten, die zusätzlich an Depression oder Angst leiden, im Durchschnitt früher berentet (Herrmann-Lingen et al. 2008) und verursachen bis zu einem Drittel höhere Kosten für das Gesundheitssystem (Sullivan et al. 2002) gegenüber Herzpatienten, die keine Depression aufzeigen.

### **1.1.2 Einfluss von Depressionen auf Herzerkrankungen**

In den letzten 20 Jahren hat eine große Anzahl von Studien gezeigt, dass Angst und Depressivität einen starken Einfluss nicht nur auf die Lebensqualität, sondern auch auf körperliche und speziell kardiale Symptome haben (Herrmann-Lingen 2001a). Albus et al. (2005) führen aus, dass psychosoziale Faktoren direkten Einfluss auf das Entstehen und Fortschreiten einer KHK haben können, indirekt aber auch das Gesundheitsverhalten (Ernährungs-, Bewegungs-, Rauchverhalten) beeinflussen. Im Speziellen werden von Albus (2010) und Ladwig et al. (2008) psychosoziale Faktoren wie niedriger sozialer Status, Fehlen von sozialer Unterstützung, chronischer Stress am Arbeitsplatz, familiäre Konflikte, Depressivität, Angst, Feindseligkeit und vitale Erschöpfung genannt. Eine Metaanalyse von Barth et al. (2004) führt eine Liste bedeutender Studien an, die Depression als einen unabhängigen Risikofaktor für Mortalität bei Patienten mit KHK belegen. Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist eine schlechtere Prognose bei (zusätzlich) vorhandener Depression beschrieben worden (Rutledge et al. 2006). Dieses erhöhte kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko depressiver Patienten macht deutlich, welche klinische Relevanz psychische Erkrankungen bei Herzpatienten haben.

Aufgrund der hohen Prävalenzraten, der Kosten, des erheblichen Leidens und der Auswirkung auf die Prognose der Patienten ist es deshalb wichtig, nicht nur die kardiologische, sondern auch die psychische Erkrankung zu behandeln. Die Behandlung von psychischen Begleiterkrankungen wurde in kardiologische Leitlinien mit aufgenommen. Leider werden in der praktischen Umsetzung jedoch psychische Begleiterkrankungen häufig weder erkannt noch behandelt (Ladwig et al. 2008).

## 1.2 Interaktionsmechanismen zwischen Körper und Psyche

Wie der exakte Interaktionsmechanismus zwischen Körper und Psyche funktioniert, ist Gegenstand aktueller Forschung. Im Folgenden werden die wichtigsten Hypothesen zur Interaktion zwischen Körper und Psyche allgemein und speziell zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Depression erläutert. Dies sind zum einen psychophysiologische Effekte wie:

- Veränderungen der hormonellen Stressachsen mit endokrinen Auswirkungen
- Störungen der autonomen Funktion
- Störungen der Hämostase (u. a. erhöhte Thrombozytenaggregabilität)
- Entzündungsreaktionen mit Plaque-Destabilisierung und systemischen Entzündungsfolgen
- Endotheldysfunktion mit Nachlasterhöhung (vasomotorische Effekte) und Minderperfusion/Ischämie
- Störungen des Fettstoffwechsels (u. a. Erniedrigung der Omega-3-Fettsäuren)
- immunologische Veränderungen

(zusammengestellt aus: Herrmann-Lingen et al. 2008; Ladwig et al. 2008; Fritsche und Wirsching 2006; Mück-Weymann 2005).

Eine Störung der autonomen Funktion wird als ein Interaktionsmechanismus zwischen Depression und kardialen Erkrankungen angesehen (Hughes et al. 2008; Agelink et al. 2002; Mück-Weymann et al. 2002; Herrmann-Lingen 2001). Das kann dadurch erklärt werden, dass Depression als „chronische Stresserkrankung“ (Mück-Weymann 2005, S.68) u. a. mit einer sympatho-adrenalen Überaktivität einhergeht. Chronische Erhöhung der sympathischen Aktivität führt zur Überbelastung des Herzens mit sekundären Schäden. Bei einer Depression als Stressor sowie bei der Wahrnehmung von Bedrohung (Angst) wird neben der Überaktivität des Sympathikus auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-

Achse aktiviert, was zu einer übermäßigen Kortisolproduktion führt (Fritsche und Wirsching 2006). Somit können bei psychischen Erkrankungen wie Depression oder Angst sowohl die Katecholamine als auch das Stresshormon Kortisol erhöht sein.

Auch eine Entzündungsreaktion wird als ein Interaktionsmechanismus zwischen Herz und Psyche angesehen. Diese wird über proinflammatorische Zytokine (z. B. IL-6, IL-1Beta und TNF-Alpha) vermittelt und konnte sowohl für Depression (Ferketich et al. 2005) als auch für vitale Erschöpfung (Meyer et al. 2010 a) nachgewiesen werden. Außerdem werden inflammatorische Prozesse von autonomer Dysbalance beeinflusst und umgekehrt (von Känel et al. 2010; McKee und Moravec 2010).

Das autonome Nervensystem, das endokrine System und das Immunsystem beeinflussen sich jeweils untereinander und die enge Verzahnung dieser Systeme scheint in der Vermittlung der Beziehungen zwischen Körper und Psyche bedeutsam. Dabei können die verschiedenen Interaktionsmechanismen zwischen Herz und Psyche je nach Patientenkollektiv eine unterschiedlich starke Rolle spielen.

Neben den direkten physiologischen Mechanismen spielen indirekt bereits genannte Verhaltensfaktoren wie Ernährungs-, Bewegungs- und Rauchverhalten sowie niedrige Adhärenz und suboptimale Risikofaktorenkontrolle eine wichtige Rolle zur Erklärung der Komorbidität von Herzerkrankungen und Depression (Herrmann-Lingen 2001a).

Die hier aufgeführten Mechanismen zur Erklärung der Interaktion von Herz und Psyche wurden in zahlreichen Studien erforscht; insgesamt werden aber die Wechselbeziehungen bis heute erst unvollständig verstanden.

### **1.3 Autonomes Nervensystem: Sympathikus und Parasympathikus**

Das autonome Nervensystem hält die innere Homoöstase des menschlichen Organismus aufrecht. Es reguliert kardiovaskuläre, thermoregulatorische, gastrointestinale, urogenitale, pupillomotorische und exokrin-endokrine Funktionen. Im Gegensatz zum motorischen und sensorischen Nervensystem kann es größtenteils nicht willentlich beeinflusst werden und bleibt somit „autonom“, wie es von Langley 1898 erstmalig beschrieben wurde (Ziemssen et al. 2001).

Klassischerweise werden im autonomen Nervensystem die beiden Gegenspieler Sympathikus und Parasympathikus unterschieden. Anatomisch ist der Sympathikus eher thorako-lumbal und der Parasympathikus kranio-sakral lokalisiert (Schiebler und Schmidt 2002).



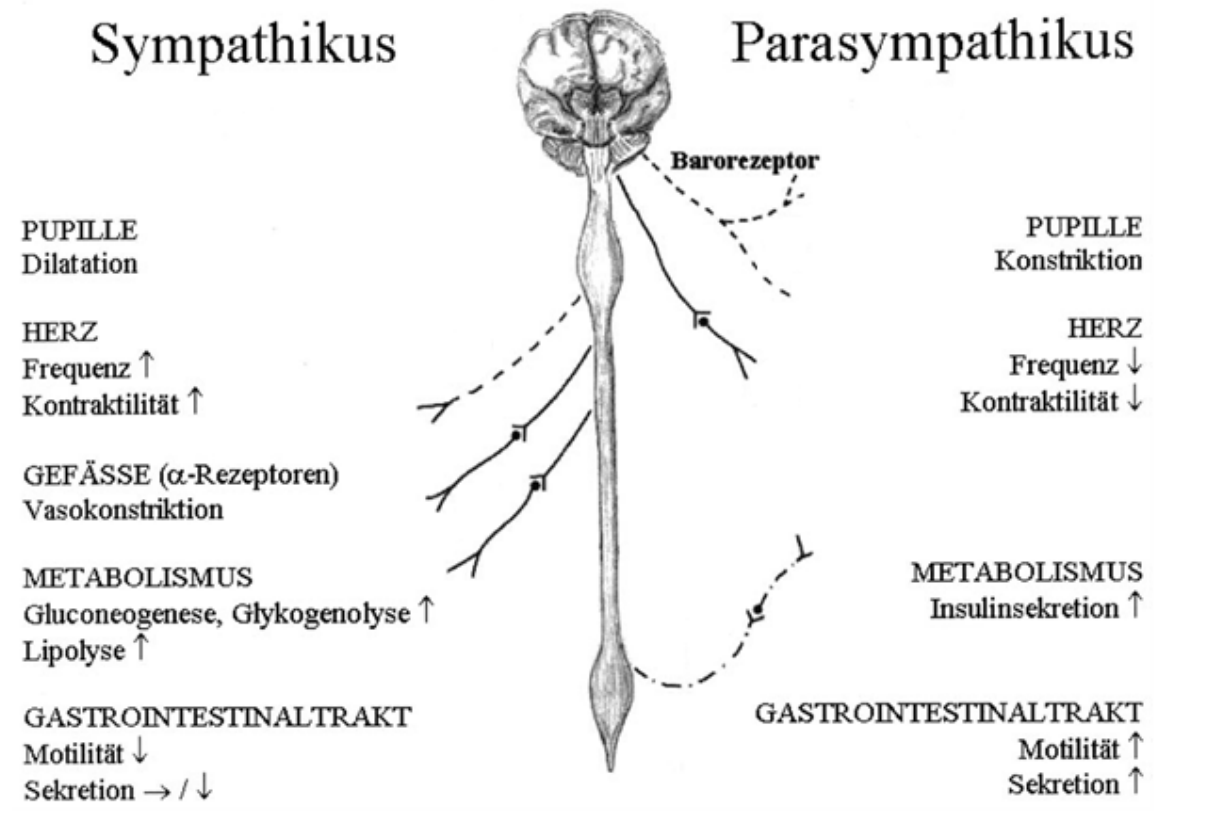
Im sympathischen Nervensystem steuern Neurone, die überwiegend im Hypothalamus und Hirnstamm liegen, die präganglionären sympathischen Neurone des spinalen Seitenhorns im Bereich von C8 bis L3. Nach Umschaltung in den paravertebralen (sympathischer Grenzstrang) und prävertebralen Ganglien (autonome Plexus) treten die postganglionären Neurone in synaptischen Kontakt mit ihren Effektororganen (Ziemssen et al. 2001). Als Neurotransmitter wird an den präganglionären Nervenendigungen Acetylcholin freigesetzt, wohingegen postganglionär an den Effektororganen überwiegend Noradrenalin ausgeschüttet wird (Ziemssen et al. 2002).

Im parasympathischen Nervensystem sind die präganglionären Neurone im Hirnstamm- und sakralen Rückenmarksbereich lokalisiert. Die kranialen präganglionären Axone gelangen über die Hirnnerven III, VII, IX und X zu den Kopfganglien und dann postganglionär zu den Effektororganen wie Augen, Tränen- und Speicheldrüsen, Herz, Lunge sowie Gastrointestinaltrakt. Die sakralen Neurone (S2-S4) kontrollieren Urogenitaltrakt und unteres gastrointestinales System. Der primäre Neurotransmitter der postganglionären parasympathischen Neurone ist Acetylcholin (Ziemssen et al. 2002).

Der Hypothalamus als Zentrum der vegetativen Innervation steht in direkter und indirekter Verbindung zu den präganglionären autonomen Neuronen im Hirnstamm und Rückenmark.

Aus funktioneller Sicht wird der Sympathikus in der Literatur häufig als „Notfallsystem“ beschrieben (Ziemssen et al. 2002), da er in Angriffs- und Fluchtsituationen aktiv ist („*fight or flight*“) und eine Leistungssteigerung bewirkt (ergotrope Wirkung). Antagonistisch dazu wirkt der Parasympathikus als „Ruhe- und Erholungssystem“ („*rest and digest*“) und sorgt für Regeneration des Körpers (trophotrope Wirkung). Eine Übersicht über die antagonistische Wirkung von Sympathikus und Parasympathikus zeigt Abbildung 1.

Abbildung 1: Schematisch vereinfachte Darstellung der anatomischen Lokalisation des autonomen Nervensystems mit Gegenüberstellung der antagonistischen Wirkung von Sympathikus und Parasympathikus (in Anlehnung an: Ziemssen et al. 2002, S.60).



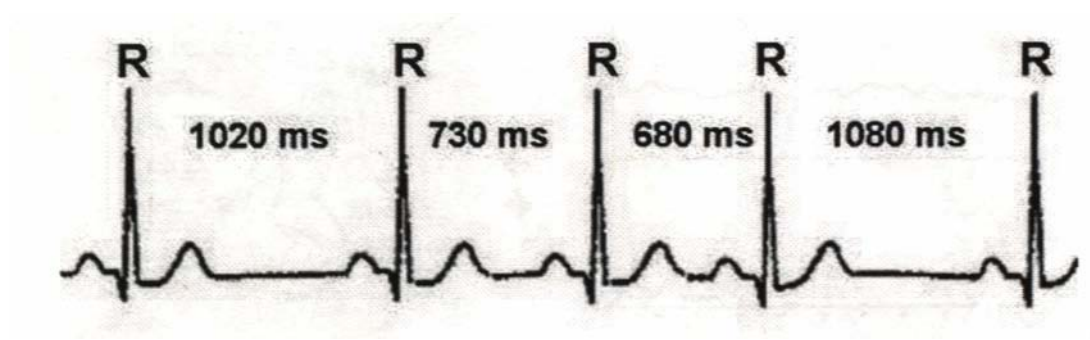
In der autonomen Funktionsdiagnostik wird das kardiovaskuläre System am häufigsten untersucht. Zur Beurteilung eignet sich v. a. die Herzfrequenz oder der Blutdruck, da sie als nichtinvasiv messbare Parameter leicht zu erfassen sind (Ziemssen et al. 2001). Bei einem körperlich und psychisch gesunden Menschen kann die Herzfrequenz durch das autonome Nervensystem individuell und an jede Situation angepasst optimal reguliert werden. Die autonome Steuerung des Herzens lässt sich somit sehr gut durch die Variationsbreite der Herzfrequenz erfassen. Dabei wird deutlich, ob bei einem Patienten eine sympathische oder parasympathische, d. h. vagale Dominanz der neuro-kardialen Funktionslage besteht (Mück-Weymann 2005). Es gibt zahlreiche Studien, die anhand der Herzfrequenzvariabilität (*Heart Rate Variability* = HRV) Rückschlüsse auf Störungen des autonomen Nervensystems ziehen (Akselrod et al. 1981, Berntson et al. 1997 und Malik et al. 1996).

## 1.4 HRV

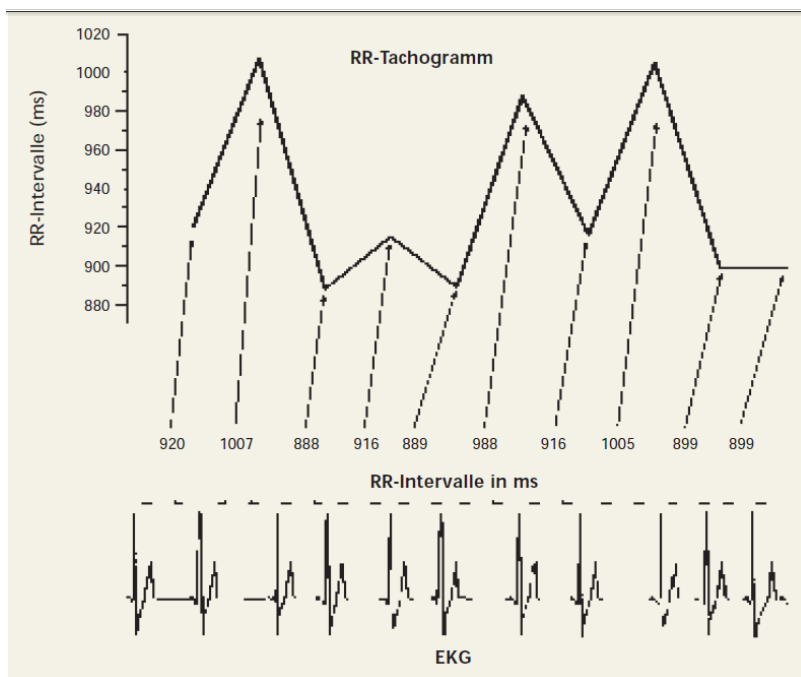
### 1.4.1 Beschreibung der HRV

Abgesehen von pathologischen Herzrhythmusstörungen unterliegt das Herz rhythmischen Schwankungen, die physiologisch sind. Aufgrund von humoralen und neuronalen Regulationsmechanismen treten Herzfrequenzänderungen auf, die durch die Herzfrequenz- bzw. Herzratenvariabilität (HRV) beschrieben werden können. Die HRV stellt somit die neurovegetative Regulation der Herzfrequenz dar. Die laufende zeitliche Veränderung von Herzschlag zu Herzschlag, im EKG anhand der „RR-Abstände“ zu erkennen (s. Abbildung 2), spiegelt die Anpassungsfähigkeit des Herzens an äußere und innere Einflüsse wider (Mück-Weymann 2005). Die zeitliche Veränderung von Herzschlag zu Herzschlag kann auch mittels Tachogramm dargestellt werden (s. Abbildung 3). Das Potential der Anpassungsfähigkeit des Herzens resultiert aus einem optimalen Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus. Eine hohe HRV zeigt an, dass sich das autonome Nervensystem in Balance befindet, wohingegen eine niedrige HRV ein Ungleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus darstellt (Mück-Weymann 2005). Sympathische Dominanz kann „tachyarrhythmische Ereignisse bahnen“, wohingegen eine vagale Dominanz die Anpassungsfähigkeit des Herzens steigert und „eher kardioprotektiven Charakter“ hat (Mück-Weymann 2005, S.67).

**Abbildung 2:** Beispielhafte Darstellung der Herzschlagfolge im EKG. Der Abstand zwischen aufeinander folgenden „R-Zacken“ variiert deutlich (aus: Mück-Weymann 2007, S. 1).



**Abbildung 3:** Ruhe-EKG und zugehöriges RR-Tachogramm von zehn aufeinanderfolgenden Herzschlägen in Ruhe mit RR-Intervallen in Millisekunden (aus: Hoos 2009, S.278).



Häufig wird die HRV in der Literatur als Marker der „sympathovagalen Balance“ bezeichnet. Doch muss bei der Interpretation der HRV-Werte beachtet werden, dass die Komponenten der HRV Messungen liefern, die den Grad der autonomen Modulation anstatt den Grad des autonomen Tonus angeben (Malik et al. 1996).

### 1.4.2 Geschichte der HRV und Anwendungsbereiche

Anfänge der HRV-Beobachtungen reichen schon über 1700 Jahre zurück, als der chinesische Arzt Wang Shuhe einen Zusammenhang zwischen dem Gesundheitszustand und der

Unregelmäßigkeit der Herzfrequenz feststellte. Damals analysierte er verschiedene Pulstypen und postulierte:

„Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechtes oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben.“

(Wang Shuhe, chin. Arzt, 3. Jahrhundert n. Christus, Z. n. Mück et al. 2011)

In der modernen Wissenschaft wurde die klinische Relevanz der HRV erstmals in den 1960er Jahren beschrieben. Hon und Lee erkannten 1965, dass fetaler Distress mit HRV-Veränderungen einhergeht, noch bevor eine nennenswerte Veränderung der Herzfrequenz selbst ersichtlich ist (Malik et al. 1996). Dadurch erlangte die HRV zunächst in der Geburtshilfe als diagnostisches Mittel durch die Kardiotokographie (=CTG) an klinischer Bedeutung. In den 1970er Jahren nahm das wissenschaftliche Interesse am Vorhandensein von physiologischen Rhythmen und speziell an der HRV zu. Ewing et al. machten sich die HRV zu Nutze bei der Erkennung von autonomer diabetischer Neuropathie. Eine verringerte HRV als Risikofaktor für die Mortalität während der Postinfarktperiode wurde erstmals von Wolf et al. 1977 beschrieben (Malik et al. 1996) und durch weitere Publikationen bestätigt (Kleiger et al. 1987; Malik et al. 1989; Bigger et al. 1992 a). Dadurch gewann die HRV als starker, unabhängiger Vorhersageparameter für die Mortalität nach einem akuten Myokardinfarkt an Bedeutung. Akselrod et al. führten 1981 die Power Spektral Analyse der HRV ein, um die kardiovaskuläre Kontrolle von Schlag zu Schlag quantitativ zu beurteilen (Malik et al. 1996). Es folgten Erkenntnisse über eine Risikozunahme bei niedriger HRV für den plötzlichen Herztod und kardiovaskuläre Erkrankungen (Fleisher 1996). Auch in der Neurologie (Stålberg und Nogués 1989) und in der Stressdiagnostik (Jorna 1992) hielt die HRV Einzug. Sie bietet sich als Biofeedbackparameter an, um Patienten den Zusammenhang zwischen Körper und Psyche zu verdeutlichen. Biofeedback veranschaulicht dem Patienten die Möglichkeit, unbewusste oder unwillkürliche Körperprozesse besser wahrnehmen und sie positiv beeinflussen zu können (Mück-Weymann 2005). Im Jahre 2002 zeigten Luskin et al. anhand von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und größtenteils begleitender Depression, dass durch ein HRV-Training das Stressniveau, die Depressivität und die körperlichen Symptome abnehmen. Auch außerhalb des klinischen Gebrauchs gewinnt die Analyse der HRV an Bedeutung, so zum Beispiel in der Sportmedizin als Richtgröße im Ausdauertraining (Hottenrott et al. 2006). Über die Stabilität der HRV-Messungen wurde im Jahre 1996 berichtet, dass nur wenige Daten aus Langzeitmessungen der HRV erhoben wurden, die mittels 24-Stunden-Monitoring gemessen wurden (Malik et al. 1996). Trotzdem

wurde aus den wenigen vorliegenden Daten eine große Stabilität der HRV-Messungen mittels 24-Stunden-Monitoring vermutet (Malik et al. 1996).

### 1.4.3 Baroreflexmechanismus

Zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes, also der Homöostase, des Herz-Kreislauf-Systems spielt der Baroreflex eine zentrale Rolle. Veränderungen der Sinusknotenfrequenz aufgrund von Blutdruckschwankungen werden vom Baroreflex-Mechanismus gesteuert (Hohnloser 1999; Hilz et al. 2000). Beim Blutdruckanstieg werden arterielle Barorezeptoren stimuliert, die am Glomus aorticum und caroticum lokalisiert sind und als Proportional-Differential-Fühler dienen (s. Abbildung 4). Die afferente Barorezeptorinformation wird über den Nervus vagus und den Nervus glossopharyngeus via Formatio reticularis in die sympathischen und parasympathischen Kerngebiete zwischen Hypothalamus und Medulla oblongata geleitet (Lambertz und Langhorst 1998). Reflektorisch wird über den efferenten Schenkel die kardiale sympathische Aktivität gehemmt und die parasympathische Aktivität erhöht. Folglich kommt es zu einer Abnahme der Herzfrequenz und vermehrter Vasodilatation, so dass der Blutdruck wieder in den Normbereich zurückgeführt wird (Hohnloser 1999), s. Abbildung 5.

Abbildung 4: Sitz der Barorezeptoren  
(aus: Stauss 2006)

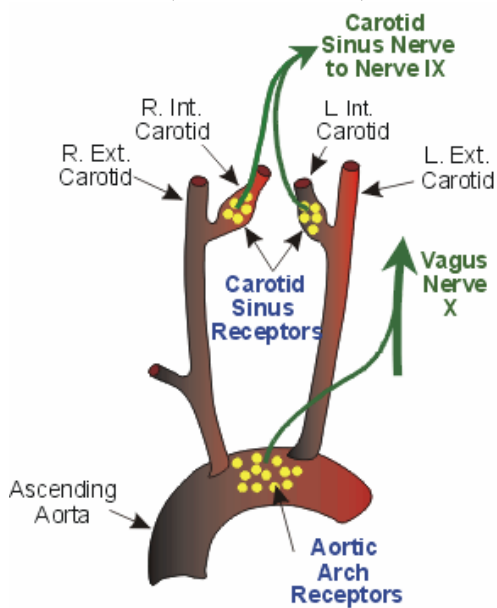
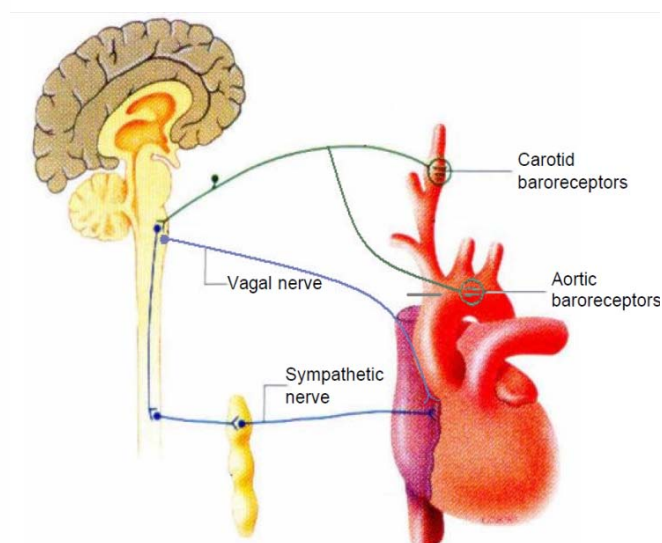


Abbildung 5: Barorezeptorreflexbogen  
(aus: Stauss 2006)



Die Baroreflexsensitivität beschreibt die Empfindlichkeit des beschriebenen Reflexbogens auf Schwankungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz.

#### **1.4.4 Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) und Oszillatoren**

Neben dem Baroreflex sind weitere Reflexmechanismen Bestandteil der kardialen Regulation. So ist die Atmung ebenfalls mit der Herzfrequenz gekoppelt. Dabei konnte ein bidirektionaler Zusammenhang festgestellt werden, da sowohl die Atemfrequenz einen Einfluss auf die Herzfrequenz hat, als auch umgekehrt (Larsen 2010). Es werden verschiedene Mechanismen beschrieben. Die RSA wird erstens direkt über die Atemmotoneurone, zweitens indirekt über atemabhängige Veränderungen des Blutdrucks (de Boer et al. 1985) und drittens über Lungendehnungsrezeptoren vermittelt (Fietze 2003, Taha et al. 1995, Hirsch und Bishop 1981). Der Einfluss der Atmung auf die Herzfrequenz via Blutdruckveränderungen kann wie folgt nachvollzogen werden: Aufgrund der Druckverhältnisse im Thorax führt eine Inspiration zu einer erhöhten kardialen Füllung. Das Herz reagiert darauf mit einem Anstieg der Frequenz (*Bainbridge-Reflex*) und einem erhöhtem Schlagvolumen (Frank-Starling-Mechanismus), welches im Verlauf den mittleren arteriellen Blutdruck erhöht. Dadurch wird wiederum der Baroreflex aktiviert und steuert als Limitierung der RSA einer Tachykardie entgegen (Hottenrott und Hoos 2009). Auch zentrale Einflüsse auf die RSA werden angenommen. Jedoch konnte gezeigt werden, dass bei normaler Atmung der Baroreflex den größten Teil zur Entstehung der RSA beiträgt (Eckberg 2003, Piepoli et al. 1997).

##### Oszillatoren:

Die RSA kann als Synchronisator zwischen Atmung und kardiovaskulären Prozessen aufgefasst werden (Grossman und Taylor 2007). Die eng aneinander gekoppelten Mechanismen weisen darauf hin, dass im Körper biologische Rhythmen im Sinne von Oszillatoren vorhanden sind (Hottenrott und Hoos 2009). Dazu zählen zentrale und periphere Oszillatoren (Malik et al. 1996). Diese Oszillatoren generieren rhythmische Fluktuationen in den efferenten neuronalen Bahnen. Sie manifestieren sich als kurz- oder langwellige Oszillatoren. Fluktuationen im Bereich von 0,04-0,15 Hz entsprechen dem LF-Parameter in der Frequenzanalyse der HRV (s. Kap. 1.4.5, S. 12). Sie kommen vor allem durch Blutdruckveränderungen zustande (Castiglioni et al. 2007) und werden als Mayer-Blutdruck-Wellen bezeichnet (Fietze 2003). Mittels Analyse dieser Rhythmen können Rückschlüsse auf

den Zustand und die Funktion zentraler Oszillatoren, sympathischer und parasympathischer Aktivität, humoraler Faktoren sowie den Sinusknoten gezogen werden (Malik et al. 1996).

#### RSA und Taktatmung:

Pitzalis et al. konnten nachweisen, dass der Effekt der Atmung auf den Zusammenhang von HRV und Blutdruckveränderungen ein frequenzabhängiges Phänomen ist, welches unabhängig von der sympathischen Steuerung ist (Pitzalis et al. 1998; Song und Lehrer 2003). Da sich sowohl die Mayer-Blutdruck-Wellen im Frequenzbereich von ca. 0,1 Hz befinden als auch bei einer metronomischen Taktatmung von sechs Atemzügen pro Minute eine Frequenz von 0,1 Hz besteht, überlagern sich die Frequenzbänder. Durch diese Synchronisierung von Mayer-Blutdruck-Wellen und RSA entsteht ein Resonanz-Effekt. Somit können während einer metronomischen Atmung von sechs tiefen Atemzügen pro Minute maximale HRV-Werte erreicht werden. Die metronomische Atmung stellt demnach ein Provokationsmanöver dar, welches die parasympathische Efferenz zum Herzen stimulieren und damit maximale HRV-Werte erzeugen kann (Ziemssen et al. 2001; Löllgen et al. 2009, Hottenrott und Hoos 2009).

### **1.4.5 Messung der HRV: Time Domain- und Frequency Domain-Parameter**

In den 1980er und 1990er Jahren wurden Leitlinien zur HRV-Analyse von Akselrod et al. (1981), Berntson et al. (1997) und im TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY von Malik et al. (1996) veröffentlicht.

Die HRV wird mittels Abstand zweier aufeinander folgender RR-Intervalle im EKG bestimmt. Aus diesen Schlag-zu-Schlag-Intervallen, auch NN-Intervalle („*normal to normal*“) genannt, werden Zeitreihen erstellt, deren periodische Änderungen sich im Zeit- und Frequenzbereich berechnen lassen (Malik et al. 1996).

#### **Zeitbereich (Time Domain)**

Die Analyse im Zeitbereich geht auf deskriptive Statistik zurück, indem die Verteilung der NN-Intervalle über einen bestimmten Zeitabschnitt beschrieben wird. Zum einen wird die



Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN) berechnet, welche die Gesamtvariabilität im Zeitbereich beschreibt. Sie verändert sich mit der Aufzeichnungslänge, weshalb Langzeit- (im Stundenbereich) und Kurzzeitanalysen (im Minutenbereich) unterschieden werden. Zum anderen werden Parameter erstellt, welche die Verteilung der Differenzen benachbarter NN-Intervalle charakterisieren, wie die Berechnung des Anteils der benachbarten NN-Intervalldifferenzen, die größer als 50ms sind (pNN50). Ein weiterer Parameter wird häufig genutzt, um die mittlere Differenz aufeinander folgender Zyklusdauern zu beschreiben (Root Mean Square Successive Difference = RMSSD). Die beiden Variablen RMSSD und pNN50 werden stark vagal moduliert und erfassen v. a. hochfrequente Herzfrequenzänderungen (Malik et al. 1996).

### **Frequenzbereich (Frequency Domain)**

Die Analyse im Frequenzbereich stellt eine gänzlich andere Methode dar. Diese Power-Spektralanalyse der HRV wurde 1981 von Akselrod et al. eingeführt. Dabei wird angenommen, dass das ausgewertete Signal eine Summe komponentenhafter Einzelschwingungen darstellt. Die kontinuierlichen Signale der NN-Intervalllängen werden durch mathematische Verfahren wie Fast Fourier Transformation (=FFT) oder autoregressive Verfahren (Triedman et al. 1995) in ihre rhythmischen Komponenten aufgegliedert. In der Regel zeigen sich zwei typische Frequenzmaxima. Der High Frequency (HF) Bereich von 0,15-0,4 Hz ist mit der respiratorischen Sinusarrhythmie assoziiert und charakterisiert v. a. den Parasympathikus. Der Low Frequency (LF) Bereich von 0,04-0,15 Hz charakterisiert den Sympathikus und den Parasympathikus. Noch langwelligere Frequenzen, als VLF (Very Low Frequency) und ULF (Ultra Low Frequency) bezeichnet, sind zirkadian bedingt. Das Verhältnis zwischen LF und HF, die LF/HF-Ratio, wird in der Literatur häufig als „*sympathovagal balance*“ (Malik et al. 1996, S. 1057) bezeichnet. Die Total Power stellt die Gesamtspektralleistung aller RR-Intervalle im Analysebereich dar und charakterisiert somit die Gesamtvariabilität auf Frequenzebene (Hottenrott et al. 2006, Malik et al. 1996).

Im Folgenden sind die etablierten Parameter der HRV der beiden Bereiche Frequency Domain und Time Domain und ihre physiologischen Charakteristika aufgeführt (modifiziert nach Hottenrott und Hoos 2009 und Malik et al. 1996):

Zeitbereich (Time Domain):

SDNN	=> “Gesamtvariabilität”
pNN50	=> “Vagus”
RMSSD	=> “Vagus”

Frequenzbereich (Frequency Domain):

Total Power	=> “Gesamtspektralleistung”
HF Power	=> “Vagus”
LF Power	=> “Sympathikus und Vagus”
Log LF/HF	=> “Sympathikus”/ „sympathovagal balance“

## 1.5 Somatische Erkrankungen und HRV

Eine erniedrigte HRV wurde in mehreren sowohl kardialen als auch nicht kardialen Erkrankungen festgestellt. Im Folgenden wird ein besonderer Schwerpunkt auf die Herzinsuffizienz gelegt, da in der durchgeführten Studie Patienten mit Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz mit und ohne bereits bestehende diastolische Herzinsuffizienz untersucht wurden.

### 1.5.1 Herzinsuffizienz und HRV

Die chronische Herzinsuffizienz ist die häufigste internistische Erkrankung, die zur stationären Aufnahme führt (Erdmann 2005a). Weltweit sind über 20 Millionen Menschen betroffen (Vollert 2009). In der Framingham Heart Study wird ein Lebenszeitrisiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz unabhängig von Alter und Geschlecht von 20% angegeben (Lloyd-Jones et al. 2002).

Es gibt keine einheitliche Definition der Herzinsuffizienz, da es sich um einen klinischen Symptomenkomplex handelt. Allgemein akzeptiert ist folgende Definition: „Unfähigkeit des Herzens, trotz ausreichenden venösen Blutangebots die Bedürfnisse des Organismus zu befriedigen“ (Erdmann 2005b, S. 149). Daraus entwickelt sich eine Konstellation aus sowohl klinischen Symptomen wie Dyspnoe und Erschöpfung als auch Krankheitszeichen wie Ödeme und Rasselgeräusche. Folgen sind wiederholte Krankenhausaufenthalte, verschlechterte Lebensqualität und verminderten Lebenserwartung (Vollert 2009).

Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind primär kardialer Genese. Man kann sie nach herzmuskelmechanischen Gesichtspunkten einteilen in Veränderungen der Vorlast, der Nachlast, der Kontraktilität und der Herzfrequenz (Erdmann 2005b). Aufgrund der Abnahme der Pumpkapazität bei einer Herzinsuffizienz werden mehrere Kompensationsmechanismen aktiviert, wie das adrenerge Nervensystem, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Zytokine. Kurzfristig kann dadurch die normale kardiovaskuläre Funktion wieder hergestellt werden, langfristig kann die Aktivierung dieser Systeme jedoch zu sekundären Endorganschäden, u.a. im Ventrikel (=Remodelling) führen (Vollert 2009).

Die chronische Herzinsuffizienz wird nach der New York Heart Association (NYHA) in 4 Schweregrade eingeteilt (s. Tabelle 1, In Anlehnung an Vollert 2009, S. 1783):

Patienten mit kardialer Erkrankung:

I: ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität
II: mit geringer Einschränkung der körperlichen Aktivität
III: mit merklicher Einschränkung der körperlichen Aktivität
IV: die körperlich ohne Beschwerden nicht mehr belastbar sind (Ruhedyspnoe)

**Tabelle 1: Einteilung der chronischen Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA)**

Unter der Herzinsuffizienz wird traditionellerweise die systolische Herzinsuffizienz verstanden, bei der eine verminderte Ejektionsfraktion besteht. Davon abzugrenzen ist die diastolische Herzinsuffizienz, bei der die Ejektionsfraktion noch erhalten bleibt, jedoch eine Relaxationsstörung und erhöhte Ventrikelsteifigkeit vorliegt (Vollert 2009). Eine systolische und eine diastolische Herzinsuffizienz können isoliert oder in Kombination auftreten (Bursi et al. 2006). Bei der diastolischen Herzinsuffizienz liegt pathophysiologisch häufig sowohl eine fibrosebedingte Reduktion der passiven Rückstellkräfte als auch eine frühdiastolische Compliancestörung vor (Erdmann 2005b). Eine diastolische Dysfunktion wird häufig auch als *“Heart Failure with Normal Ejection Fraction”* (HFNEF) bezeichnet, um anzudeuten, dass HFNEF eine Vorstufe für eine Herzinsuffizienz mit reduzierter linkventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) sein könnte. Jedoch ist eine diastolische LV Dysfunktion nicht gleichzusetzen mit einer diastolischen Herzinsuffizienz (Paulus et al. 2007). Die Diagnose einer HFNEF erfordert nach den Kriterien der „HEART FAILURE AND

ECHOCARDIOGRAPHY ASSOCIATION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY“ folgende Bedingungen: (i) Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz (ii) normale bis leicht eingeschränkte systolische LV Funktion (LVEF >50% und LVEDVI <97 mL/m<sup>2</sup>) (iii) Nachweis einer diastolischen LV Dysfunktion. Letzteres kann invasiv durch hämodynamische Messungen, nicht-invasiv mittels Gewebedoppler (E/E', E/A oder LVMI) oder durch Bestimmung des Plasmalevels von NT-proBNP oder BNP erfolgen (Paulus et al. 2007). Die für diese Studie verwendeten Diagnoseparameter einer diastolischen Dysfunktion sind im Methodenteil Kap. 2.2.1.2 beschrieben. Häufigste Ursachen einer diastolischen Dysfunktion sind eine primäre Hypertonie bzw. eine Hypertonie-induzierte linksventrikuläre Hypertrophie und eine KHK. Eine gesicherte Therapie der diastolischen Dysfunktion gibt es nicht. Wichtig ist jedoch die Prävention durch adäquate Therapie der arteriellen Hypertonie (Erdmann 2005b).

Die Prognose der Herzinsuffizienz ist von vielen Faktoren abhängig wie z. B. Schweregrad (NYHA-Stadium), erhaltener oder reduzierter Ejektionsfraktion (Lee et al. 2009), Alter sowie adäquater Lebensführung (Herrmann-Lingen et al. 2008).

Der Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und HRV wurde in einer Reihe von Studien untersucht, in denen eine reduzierte HRV bei Patienten mit Herzinsuffizienz beobachtet wurde (Saul et al. 1988, Kienzle et al. 1992, Mortara et al. 1994). Dies ist aufgrund des erhöhten Sympathikotonus mit erhöhter Herzfrequenz und erhöhtem Katecholaminspiegel bei herzinsuffizienten Patienten nachzuvollziehen. Insbesondere wurde ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der HRV und dem Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion gezeigt (Malik et al. 1996). Bei genauer Betrachtung scheint die Reduktion der Time Domain-Parameter mit der Schwere der Erkrankung einher zu gehen, wohingegen der Zusammenhang zwischen Frequency Domain-Parametern und Anzeichen einer ventrikulären Dysfunktion komplexer erscheint (Malik et al. 1996). Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass eine erniedrigte HRV einen unabhängigen Indikator für das Versterben von Patienten aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz darstellt (Moore et al. 2006). Folglich könnten Messungen der HRV dafür genutzt werden, herzinsuffiziente Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko zu identifizieren und dementsprechend zu behandeln (Moore et al. 2006).

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz kann mittels Biofeedback die HRV verbessert werden. Die HRV dient dabei als Biofeedbackparameter. Jüngste Studien weisen darauf hin,

dass Biofeedback und Stressmanagement eine positive Auswirkung auf Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben und Patienten mit vermehrter Kontrolle über ihre Krankheit eine bessere Lebensqualität aufweisen (McKee und Moravec 2010).

Der Zusammenhang zwischen diastolischer Herzinsuffizienz und HRV wurde in älteren Publikationen noch als unklar beschrieben. Im Jahre 2007 untersuchten Stein et al. den Einfluss der diastolischen Dysfunktion auf die HRV bei Patienten mit systolischer und konkomitanter diastolischer Herzinsuffizienz (Stein et al. 2007).

Auf dem internationalen Kongress für Elektrokardiologie im Jahre 2007 wurde eine interessante Studie von Düngen et al. vorgestellt: Patienten mit diastolischer Dysfunktion und Symptomen einer Herzinsuffizienz zeigten in einigen Parametern eine niedrigere HRV. Für den Parameter SDNN war das Ergebnis signifikant und für den Parameter pNN50 war ein Trend zu sehen. Jedoch zeigte sich kein Unterschied zwischen asymptomatischen Patienten mit diastolischer Dysfunktion und der gesunden Kontrollgruppe.

In einer kürzlich publizierten Studie von Antelmi et al. (2010) wurde bei Patienten ohne Herzerkrankungen der Zusammenhang zwischen autonomem Nervensystem mittels HRV-Messungen und diastolischer Füllung des linken Ventrikels untersucht. Dabei war eine geringe diastolische Füllung mit niedrigen HRV-Parametern assoziiert, die eine parasympathische Modulation angeben (z.B. niedrige Werte des HF-Parameters)

Der Zusammenhang von systolischer Herzinsuffizienz und HRV ist schon gut erforscht. Die Auswirkungen der diastolischen Herzinsuffizienz auf das autonome Nervensystem und damit auf die HRV wurden jedoch bei weitem noch nicht so umfangreich untersucht, weshalb auf diesem Gebiet Forschungsbedarf besteht.

Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sind koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie (HT) und Diabetes mellitus (D. m.) (Vollert 2009), weshalb im Folgenden genauer auf diese drei Krankheitsbilder eingegangen wird.

### **1.5.2 KHK und HRV**

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die häufigste und schwerwiegendste, potenziell lebensbedrohliche chronische Erkrankung in den Industrienationen (Rosenkranz 2009). Pathophysiologisch kommt es zu einer Sauerstoffminderversorgung einzelner Myokardabschnitte aufgrund einer zunehmenden atherosklerotisch bedingten Verengung der

Koronararterien bis zum vollständigen Gefäßverschluss mit Ausbildung eines Herzinfarktes. Dabei geht Herzmuskelgewebe unter, so dass eine Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion mit Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen die Folge ist (Rosenkranz 2009).

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) kann die HRV erniedrigt sein (Kleiger et al. 1987) und das Fortschreiten der Atherosklerose der Koronargefäße geht mit erniedrigter HRV einher (Huikuri et al. 1999). In diesem Zusammenhang hat eine große Anzahl von Studien gezeigt, dass eine erniedrigte HRV bei Patienten in der Postmyokardinfarktperiode ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich ventrikulärer Arrhythmien und plötzlichen Herztod, darstellt (Servant et al. 2009, Watanabe und Schmidt 2004, La Rovere 1998, Malik et al. 1996, Tsuji et al. 1994, Bigger et al. 1992 a, Kleiger et al. 1987).

### **1.5.3 Hypertonie und HRV**

Die arterielle Hypertonie ist vor allem in den Industrienationen eine der häufigsten chronischen Erkrankungen. Ätiologie und Pathogenese sind multifaktoriell und in wesentlichen Bereichen bis heute unklar. Die Entstehung einer primären Hypertonie ist von verschiedenen Faktoren abhängig wie genetischer Disposition, somatischen Veränderungen und Umwelteinflüssen wie z. B. Kochsalzzufuhr, Adipositas, psychischem Stress, Rauchen und Alkohol (Renz-Polster et al. 2006). Die arterielle Hypertonie wird ab Blutdruckwerten von über 140/90 mmHg in unterschiedliche Stadien eingeteilt (Scholze 2009). Der erhöhte periphere Widerstand führt zu einer chronischen Drucküberlastung des linken Ventrikels mit folglich Hypertrophie und Steifigkeitszunahme. Somit ist die Hypertonie mit die häufigste Ursache der chronischen Linksherzinsuffizienz – vorwiegend diastolischer Art (Erdmann 2005b, Scholze 2009).

Beim Zusammenhang zwischen Hypertonie und HRV ist nicht gänzlich geklärt, ob bei der primären (essenziellen) Hypertonie der erhöhte Sympathikotonus eine primäre oder sekundäre Rolle spielt (Malik et al. 1996). Jedenfalls ist bei generell erhöhtem Sympathikotonus mit sowohl erhöhtem Blutdruck als auch erhöhter Herzfrequenz die Variationsbreite der Herzfrequenz eingeschränkt, d. h. die HRV erniedrigt (Malik et al. 1996, Langewitz et al. 1994).

Kurzfristige Blutdruckerhöhungen können durch den im Kapitel 1.4.3 beschriebenen Baroreflex gegenreguliert werden. Dies verdeutlicht den engen Zusammenhang zwischen Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen.

### 1.5.4 Diabetes mellitus und HRV

In den letzten 20 Jahren ist die weltweite Prävalenz für Diabetes mellitus erheblich gestiegen. Dies ist insbesondere in den Industrienationen für den Diabetes mellitus Typ II aufgrund von Adipositas und Reduktion körperlicher Aktivität zu verzeichnen (Elbert 2009). Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann der erhöhte Blutzuckerspiegel nicht nur zu Atherosklerose der Gefäße, sondern auch nach langjähriger Erkrankungsdauer zur Schädigung des autonomen Nervensystems führen (Elbert 2009). Eine autonome Neuropathie aufgrund von Diabetes mellitus wird durch eine frühe und ausgedehnte neuronale Degeneration der kleinen Nervenfasern der beiden Schenkel Sympathikus und Parasympathikus verursacht (Malik et al. 1996).

Ewing et al. entwickelten in den 1970er Jahren als erstes einfache *bedside tests* zur Messung von Herzfrequenzunterschieden, um eine autonome Neuropathie bei diabetischen Patienten zu erkennen (Malik et al. 1996). Eine Reduktion von Time Domain-Parametern der HRV geht einer klinischen Manifestation einer autonomen Neuropathie voraus und trägt negativen prognostischen Wert. Sobald eine autonome diabetische Neuropathie klinisch manifest ist, liegt die geschätzte Fünfjahresüberlebensrate bei ca. 50%, was die Wichtigkeit der subklinischen Erfassung einer autonomen Dysfunktion verdeutlicht (Malik et al. 1996). Anhand einer großen bevölkerungsbasierten Studie konnte in der *Framingham Heart Study* (2000) ein inverser Zusammenhang von erhöhtem Blutglukosespiegel und HRV belegt werden (Singh et al. 2000). Somit bietet sich die Messung der HRV als Screening zur Risikostratifizierung und darauf folgendem Behandlungsplan an.

## 1.6 Psychische Erkrankungen und HRV

Messungen der HRV können den Zusammenhang körperlicher und psychischer Befindlichkeit verdeutlichen: „Die eingeschränkte affektive Schwingungsfähigkeit depressiv Erkrankter scheint mit einer eingeschränkten kardialen Anpassungsfähigkeit einherzugehen“ (Mück-Weymann 2005, S.67). Eine Verbesserung der psychischen Befindlichkeit geht analog dazu in einigen Studien mit einer besseren kardialen Anpassungsfähigkeit, d. h. einer erhöhten HRV, einher (Hughes 2010, Carney and Freedland 2009, Mück-Weymann et al. 2002, Agelink et al. 2002, Stein et al. 2000), während andere Studien diesen Effekt nicht beobachteten (Glassman et al. 2002, Gehi et al. 2005).

### 1.6.1 Depression und HRV

Depression gehört zur häufigsten psychischen Erkrankung. In der Allgemeinarztpraxis leiden 10% der Patienten an einer behandlungsbedürftigen Depression (Möller et al. 2009). Gerade bei Herzpatienten sind depressive Begleiterkrankungen häufig und treten je nach Krankheitssituation und –schwere bei 15-50% der Patienten auf (Herrmann-Lingen et al. 2008). Gemäß Definition gehören Depressionen zu den affektiven Störungen und werden nach der ICD-10-Klassifikation nach deskriptiven Merkmalen unterteilt in bipolare affektive Störungen, depressive Episoden (entspricht in der DSM-IV-Klassifikation der „Major Depression“), rezidivierende depressive Störungen, anhaltende affektive Störungen und andere affektive Störungen. Weiter differenziert wird nach Schweregrad, Verlauf und Auftreten psychotischer und somatischer Symptome (Möller et al. 2009).

Ätiopathogenetisch werden integrative bio-psycho-soziale Modellvorstellungen (im Sinne eines „Vulnerabilitäts-Stress-Konzeptes“) zur Erklärung der Depressionsentstehung herangezogen. Empirisch bestätigt wurden genetische Faktoren, neurobiologische Faktoren, hirmorphologische Veränderungen sowie somatische Erkrankungen und Pharmaka. Des Weiteren werden psychologische Faktoren genannt wie kritische Lebensereignisse als auslösender Faktor, Entwicklungsfaktoren in psychodynamisch-psychoanalytischen Modellvorstellungen, Konzepte der „gelernten Hilfslosigkeit“ in kognitions- und lerntheoretischen Modellvorstellungen und Persönlichkeitsfaktoren. Die Ursachen der Depression werden somit als multifaktoriell bedingt angesehen und sind individuell unterschiedlich gewichtet (Möller et al. 2009).

Leitsymptome sind gedrückte Stimmung, Interessen- und Freudlosigkeit sowie Antriebsmangel mit erhöhter Ermüdbarkeit. Es können verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Gefühl von Schuld und Wertlosigkeit, pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken oder -handlungen sowie somatische Symptome (Früherwachen, Morgentief, Appetitverlust) hinzukommen (Fritsche und Wirsching 2006). In der Therapie wirksam sind sowohl Antidepressiva (Trizyklika, SSRIs) als auch Psychotherapie. Die Prognose einer Depression ist prinzipiell gut, bei 15-30% der Patienten treten jedoch Rezidive auf (Möller et al. 2009).

Der Zusammenhang zwischen Depression und HRV sowie HR wurde in einer Reihe von Studien untersucht. Dabei zeigen Patienten mit Depression häufig im Gegensatz zu psychisch gesunden Menschen eine höhere Herzfrequenz und eine eingeschränkte HRV. In einer Studie



von Agelink et al. (2002) wurden Time Domain- und Frequency Domain- Parameter der HRV bei Patienten mit und ohne „*major depression*“ verglichen. Hierbei konnte ein inverser Zusammenhang zwischen der angewandten Depressionskala und „vagal“ HRV-Parametern festgestellt werden. Bei Patienten mit schwerer Depression ergaben sich signifikante Unterschiede der HRV-Parameter und bei Patienten mit mittelgradiger Depression zeigten sich Tendenzen in die erwartete Richtung (Agelink et al. 2002). Ebenso war bei den depressiven Patienten die (Ruhe-) Herzfrequenz erhöht (Agelink et al. 2002). Auch in einer Studie von Koschke et al. (2009) konnte anhand von 75 Patienten mit akuter rezidivierender depressiver Episode im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Verlagerung der autonomen Balance in Richtung sympathische Dominanz gezeigt werden (Koschke et al. 2009). In einer Metaanalyse von Kemp et al. (2010) werden aktuelle Studien aufgeführt, die den Zusammenhang zwischen Depression und HRV untersuchen. Es kann festgehalten werden, dass eine ausgeprägte Depression nach derzeitiger Studienlage mit einer zumindest in einigen Parametern eingeschränkten HRV einhergeht.

## 1.6.2 Angst und HRV

Angst ist eines der häufigsten psychopathologischen Symptome. In der Allgemeinarztpraxis geben über 50% der Patienten Angst als subjektive Beschwerde an, etwa 20% von ihnen in einer Behandlung bedürftigen Ausprägung (Möller et al. 2009). Angst kann als Realangst auftreten und damit ein gesundes Warnsignal vor Gefahren darstellen, oder als Symptom zahlreicher psychischer Störungen auftreten (Herrmann-Lingen et al. 2008). Des Weiteren gibt es mehrere Formen von eigenständigen Angststörungen, die von der ICD-10-Klassifikation unterteilt werden in phobische Störungen, sonstige Angststörungen, dazu zählen Panikstörungen und generalisierte Angststörungen, und organische Angststörungen. In der Literatur wird des Weiteren die „frei flottierende Angst“ als Form genannt (Möller et al. 2009). Die genannten Angstformen sind durch erhebliche Angstreaktionen bei gleichzeitigem Fehlen einer entsprechend ausgeprägten Gefahren- oder Bedrohungssituation charakterisiert. Die Entstehung von Angst ist sehr komplex. Zur Erklärung werden lerntheoretische, psychodynamische und neurobiologische Theorien herangezogen (Möller et al. 2009). Angst kann sich auf den Körper und die Psyche unterschiedlich auswirken. Körperliche Symptome zeigen sich beispielsweise als Schwindel, einer erhöhten Herzfrequenz, Schwächegefühl oder Schwitzen. Psychisches Erleben von Angst kann sich als Befürchtung, Beklommenheit, Aufgeregtheit oder Panik äußern (Rudolf 2000). Folgen von Angststörungen drücken sich

nicht nur in körperlichen und psychischen Beschwerden aus, sondern können sich ebenfalls im sozialen Bereich wie beispielsweise als sozialer Rückzug äußern (Möller et al. 2009). Zurzeit wird kontrovers diskutiert, wie die Langzeitfolgen von Angst auf die Mortalität bei KHK Patienten sind (Meyer et al. 2010 b). Letztendlich stellen Ängste verschiedener Ursachen eine Belastung für das Herz-Kreislauf-Systems dar, weil sie von einer vegetativen Reaktion begleitet werden (Herrmann-Lingen et al. 2008). Um diesen Zusammenhang zu verdeutlichen, wurden Studien durchgeführt, die den Einfluss von Angst auf das autonome Nervensystem bestätigen. Im Vergleich zu Studien, die den Zusammenhang zwischen Depression und HRV untersuchen, gibt es weniger Studien im Bezug auf Angst und HRV. Eine Studie von McCraty et al. (1995) untersuchte den Effekt von Emotionen auf Frequency Domain-Parameter der HRV. Die Ergebnisse geben zu erkennen, dass negative Emotionen wie Wut, Feindseligkeit und Angst eine Verschiebung des HRV-Spektrums in Richtung Sympathikus verursachen. Positive Erfahrungen wie Wertschätzung hingegen fördern die parasympathische Dominanz. Die Beeinflussung der sympathovagalen Balance durch Emotionen ist hier als unabhängig von der Herzfrequenz und Atmung beschrieben worden (McCraty et al. 1995).

### **1.6.3 Vitale Erschöpfung und Lebensqualität**

Vitale Erschöpfung ist ein psychologischer Zustand, der durch Müdigkeit, Reizbarkeit und das Gefühl der Demoralisierung charakterisiert ist (Appels et al. 1987). Appels et al. publizierten 1987 anhand einer prospektiven Studie, dass ein Gefühl von Vitaler Erschöpfung dem Auftreten eines Myokardinfarktes vorausgehe. Vitale Erschöpfung sei ein Risikofaktor im Sinne eines Verstärkungsfaktors für die Entstehung eines Myokardinfarktes, scheint jedoch allein nicht ursächlich zu sein (Appels et al. 1987).

Die Erfassung und Dokumentation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewinnt nicht nur in der Psychologie, sondern auch in der Medizin an Bedeutung. Sie stellt mittlerweile ein etabliertes Konzept zur Beurteilung nicht nur von Interventionen, sondern auch für die Darstellung von Gesundheitszuständen großer Bevölkerungskollektive dar (Morfeld und Bullinger 2008).

Der Zusammenhang zwischen Vitaler Erschöpfung sowie Lebensqualität zur HRV wurde bisher weniger untersucht und ergab unterschiedliche Ergebnisse.

Neben somatischen Faktoren, in erster Linie kardiologische Grunderkrankungen und DM, sowie psychischen Faktoren wie Depression, Angst, vitale Erschöpfung und niedrige Lebensqualität, gibt es eine Reihe weiterer Einflussfaktoren auf die HRV. Dazu zählen Alter, Geschlecht, bestimmte Medikamenteneinnahmen, Hormone, Trainingszustand, Genussmittel (v. a. Tabak), Körperlage und Tageszeit.

## **1.7 Aufgabenstellung und Hypothesen**

Bei der Interaktion zwischen Herz und Psyche spielt das autonome Nervensystem eine wichtige Rolle. Die Herzfrequenz (Hr) und Herzfrequenzvariabilität (HRV) spiegelt seine Balance wider. Somit wird die Messung der Hr und HRV häufig als Methode zur Erfassung der kardialen autonomen Kontrolle genutzt. Ziel der Arbeit ist es, anhand eines kardiologischen Patientenkollektivs einen weiteren Teil zur Erforschung des autonomen Nervensystems und speziell der Hr und HRV beizutragen. Dabei werden u. a. Korrelationen zwischen den HRV-Parametern getestet und Provokationsmanöver wie die Taktatmung angewendet. Es werden zum einen Einflüsse einer diastolischen Dysfunktion auf die HRV untersucht, welche bisher noch nicht sehr weitreichend erforscht wurden. Zum anderen wird der Fokus auf den Zusammenhang zwischen körperlicher sowie psychischer Befindlichkeit und HRV gelegt. Es werden sowohl Querschnitt- als auch Längsschnittuntersuchungen zur Hr und HRV durchgeführt. Denn zur zeitlichen Stabilität der HRV-Messungen über eine längere Periode von mehreren Jahren wurde bisher noch nicht sehr umfangreich geforscht.

**Im Einzelnen sollten folgende Hypothesen überprüft werden:**

### **Im Querschnitt**

- 1. Eine niedrige HRV korreliert mit einer hohen Hr.**
- 2. Die einzelnen HRV-Parameter korrelieren miteinander.**
- 3. a: Während der Taktatmung mit 6/min. sind maximale HRV-Werte zu erwarten.  
b: Die Herzfrequenzen unterscheiden sich bei spontaner Ruheatmung und Taktatmung mit 6/min. nicht.**

**Erster Schwerpunkt: diastolische Dysfunktion**

4. a: Eine diastolische Dysfunktion geht mit einer niedrigen HRV einher.
- b: Eine diastolische Dysfunktion geht mit einer hohen Hr einher.
- c: Eine diastolische Dysfunktion geht mit einer kurzen Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest einher.

**Zweiter Schwerpunkt: körperliche und psychische Befindlichkeit**

5. a: Depressive Symptome, Angst, Vitale Erschöpfung und niedrige Lebensqualität korrelieren mit einer niedrigen HRV.
- b: Depressive Symptome, Angst, Vitale Erschöpfung und niedrige Lebensqualität korrelieren mit einer hohen Hr.
- c: Depressive Symptome, Angst, Vitale Erschöpfung und niedrige Lebensqualität korrelieren mit einer kurzen Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest.

**Nebenhypothesen:**

6. Alter, Tabakabusus und Leistungsfähigkeit im 6MWT korrelieren mit der HRV.
7. Patiententeilkollektiv ohne Betablocker:
  - 7.1 Die einzelnen HRV-Parameter korrelieren miteinander. (Hypothese 2)
  - 7.2 Eine diastolische Dysfunktion geht mit einer niedrigen HRV und einer hohen Hr einher. (Hypothese 4)
  - 7.3 Depressive Symptome, Angst, Vitale Erschöpfung und niedrige Lebensqualität korrelieren mit einer niedrigen HRV und einer hohen Hr. (Hypothese 5)

---

## **Im Längsschnitt**

**8. Wenn sich der kardiologische Status der Patienten zwischen der BL und dem FUII nicht verändert hat, dann bleiben die HRV-Parameter (und die Hr) relativ stabil.**

**a) auf Gruppenebene**

**b) auf individueller Ebene**

**Ggf. explorative Analysen: Ursachenforschung der HRV-Veränderungen:**

**Wie unterscheiden sich diejenigen Patienten, bei denen sich die HRV im FUII verbessert hat, von denjenigen, bei denen sie sich verschlechtert hat?**

**9. Wenn sich die Befindlichkeit der Patienten verschlechtert hat, sind eine erniedrigte HRV und eine erhöhte Hr zu erwarten.**

## **2 Methodik**

### **2.1 Kompetenznetz Herzinsuffizienz (KNHI)**

#### **2.1.1 Projektbeschreibung**

Das Kompetenznetz Herzinsuffizienz (KNHI) ist ein deutschlandweites Netzwerk, das seit 2003 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird. Ziel ist es, die Forschungsergebnisse der unterschiedlichen Arbeitsgruppen in Wissenschaft und klinischer sowie ambulanter Versorgung zusammenzuführen und dadurch neue Wege in der Diagnostik, Therapie und Prävention der Herzinsuffizienz zu finden. Die zentrale Geschäftsstelle des Kompetenznetzes befindet sich an der Charité Berlin, die die wissenschaftlichen Forschungsgebiete koordiniert. An den interdisziplinären Forschungsgruppen sind u.a. Kardiologen, Allgemeinmediziner, Psychosomatiker, Labormediziner, Humangenetiker und Epidemiologen beteiligt, die in verschiedenen Universitätskliniken, Forschungsinstituten, Herzzentren, Herz-Kreislauf-Kliniken, mehreren hundert Arztpraxen, mehreren Rehabilitationskliniken sowie weiteren Organisationen und Verbänden arbeiten.

Die vorliegende Studie wurde im Universitätsklinikum Göttingen im Rahmen des Teilprojekts 7 durchgeführt. In diesem Projekt wird speziell die diastolische Herzinsuffizienz, d. h. die Relaxationsstörung des Herzmuskels, erforscht. Studienbeginn des Teilprojekts 7 war am 05.07.2004. Die Baseline-Untersuchungen liefen Juli 2004 bis Dezember 2006, die Follow-up-I-Untersuchungen von Oktober 2005 bis Juli 2007 und die Follow-up-II-Untersuchungen von September 2006 bis September 2008. Der rein kardiologische Teil dieser umfangreichen Studie wurde von Mitarbeitern der kardiologischen Abteilung und dort arbeitenden Doktoranden durchgeführt. Die Messungen der Herzrate (Hr) und Herzfrequenzvariabilität (HRV) mittels Langzeit-Elektrokardiographie (LZ-EKG) wurden in der Baseline (BL) und im Follow-up-I (FUI) von Vera Duden, Doktorandin in der Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Göttingen, und einer MTA der Abteilung durchgeführt. Im Follow-up-II (FUII) wurden die Messungen für die vorliegende Arbeit von der Autorin eigenständig durchgeführt und durch Claudia Neitzel, MTA der Abteilung, unterstützt. Die Messdaten, die in dieser Arbeit zum Vergleich herangezogen wurden, wurden vom 21.01.2005 bis zum 19.06.2006 erhoben und schließen sowohl BL- als auch FUI-

Untersuchungen mit ein. Diese Messdaten wurden von Vera Duden im Rahmen ihrer Dissertation ausgewertet und freundlicherweise für den Vergleich mit den FUII-Werten in der vorliegenden Studie zur Verfügung gestellt. Innerhalb des FUII wurden Messungen der Herzrate (Hr) und Herzfrequenzvariabilität (HRV) mittels Langzeit-Elektrokardiographie (LZ-EKG) im Zeitraum vom 28.02.2008 bis zum 07.10.2008 durchgeführt und von der Autorin eigenständig ausgewertet.

### **2.1.2 Patientenrekrutierung**

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs erfolgte in der Region Göttingen bei niedergelassenen Fachärzten für Allgemeinmedizin und niedergelassenen Internisten, die hausärztlich tätig sind. Um Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren für die Studie zu gewinnen, wurden zunächst in den Praxen mit Hilfe der praxiseigenen EDV anhand der kodierten Diagnosen geeignete Patienten erkannt. Die exakten Suchkriterien sind im Anhang aufgeführt (s. Kap. 6.1, Tab. 24). Die in dieses Raster fallenden Patienten wurden über den Hausarzt mit einem Anschreiben des KNHI-Projekts kontaktiert. Bei Interesse wurde über den Hausarzt ein Formular an die allgemeinmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Göttingen gesendet. Diese Abteilung kontaktierte daraufhin die Patienten telephonisch zur Terminabsprache. Im FUI und FUII wurden die Patienten von Mitarbeitern des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz in der kardiologischen Ambulanz zur Terminabsprache telefonisch kontaktiert (Stahrenberg et al. 2010).

Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv, auch speziell für die LZ-EKG-Messung und Auswertung der Fragebögen, aufgelistet.

#### **Einschlusskriterien für das Teilprojekt 7 des KNHI**

Vorliegen von

- Arterieller Hypertonie und/ oder
- Diabetes mellitus und/ oder
- Schlafapnoesyndrom und/ oder
- Arteriosklerotische Grundkrankheit und/ oder
- Herzinsuffizienz
- Alter 50-85 Jahre
- Schriftliches Einverständnis des Patienten.

### **Ausschlusskriterien allgemein**

- mangelnde Kooperationsbereitschaft
- unzureichende Kommunikationsfähigkeit (schlechte Deutschkenntnisse, Aphasien)
- Erkrankungen, die die Einwilligungsfähigkeit einschränken
- geographische Gründe, die eine Studienteilnahme unmöglich machen.

### **Ausschlusskriterien speziell für die HRV-Messungen**

- Symptomatische Herzinsuffizienz
- Patienten mit Herzschrittmacher
- Körperliche, nicht-kardial bedingte, Unfähigkeit zum 6-Minuten-Gehtest
- Starke Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern, Bigeminus)
- Sicherheitsbedenken aufgrund akuter gesundheitlicher Probleme (Blutdruck über 200mmHg; aktuelle Angina pectoris und Dyspnoe) vor Beginn des Gehtestes.

### **Ausschlusskriterien für die Wertung der Fragebögen**

- Fragebogen vor mehr als 14 Tagen ausgefüllt
- Zu hoher Prozentsatz (>25%) an nicht beantworteten Fragen. Dazu zählen auch die als fehlend gewerteten uneindeutigen Antworten (s. Kap. 2.4, S.45).

## **2.2 Untersuchungsablauf**

Die Abteilung Kardiologie und Pneumologie verfügt über langjährige Erfahrung in der Durchführung klinischer Studien und hat eine spezielle Studienambulanz eingerichtet, um Wartezeiten für Studienpatienten zu verhindern. Die Patienten meldeten sich in dieser Studienambulanz und wurden vor den Untersuchungen ausführlich über die Studie informiert. Die Aufklärung und Einwilligung zur Studienteilnahme wurde schriftlich festgehalten. Vor der LZ-EKG-Untersuchung erfolgten eine erneute Aufklärung und mündliche Einwilligung.



Der gesamte Ablauf beinhaltete folgende Untersuchungen:

- Anamnese
- kardiologische Untersuchung mit:
  - Erfassung der Vitalparameter
  - Ableitung eines Ruhe-EKGs
  - Klinischer Untersuchung
  - Durchführung einer Echokardiographie
  - Blutentnahme für Laborparameter.
- LZ-EKG-Messung zur HRV-Analyse in drei unterschiedlichen Phasen:
  1. 6-Minuten-Gehtest
  2. Taktatmung
  3. Ruhephase.
- Austeilen und ggf. bereits Ausfüllen der Fragebögen zur Befindlichkeit.

Im FUIII erfolgte die Reihenfolge der Untersuchungen immer wie oben geschildert. In der BL und im FUI wurde aus organisatorischen Gründen teilweise so verfahren, dass die LZ-EKG-Untersuchung, die den 6-Minuten-Gehtest (6MWT) einschloss, vor der echokardiographischen Untersuchung durchgeführt wurde. Erfolgte keine LZ-EKG-Messung, wurde nur der 6MWT durchgeführt. Selten, in den FUIII-Untersuchungen war dies nie der Fall, wurden Patienten extra bzw. ausschließlich zum Gehtest mit LZ-EKG einbestellt oder im Rahmen weiterer freiwilliger Untersuchungen einige Tage nach dem ersten Ablauf untersucht. Die Daten der kardiologischen Untersuchung, mit denen die LZ-EKG-Daten korreliert werden, durften einen Abstand von maximal 14 Tagen nicht überschreiten.

Im Folgenden wird jeder Untersuchungsschritt im Detail beschrieben.

### **2.2.1 Kardiologische Untersuchung**

Die kardiologische Untersuchung wurde in der kardiologischen Studienambulanz durchgeführt. Anamneseerhebung, Ruhe-EKG-Ableitung, klinische Untersuchung und Blutentnahme erfolgte durch die dort arbeitende Doktorandin Rilana Siegel und MTAs. Die Echokardiographie wurde von einem Arzt durchgeführt.

### 2.2.1.1 Anamnese, Ruhe-EKG und klinische Untersuchung

#### Anamnese

Für das Teilprojekt 7 der KNHI-Studie wurden umfangreiche Informationen über die Patienten eingeholt. In der ausführlichen Anamnese wurde zuerst nach Symptomen und Zeichen der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, periphere Ödeme, Halsvenenstauung, Leistungsschwäche, Nykturie, Aszites und Lungenödem gefragt. Dyspnoe als Hauptsymptom einer Herzinsuffizienz wurde genauer differenziert nach Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe und Orthopnoe. Eine Belastungsdyspnoe lag vor, wenn der Patient beim Treppensteigen weniger als zwei Stockwerke schafft, ohne dass eine Dyspnoe auftritt. Andere Gründe für einen kürzeren Treppenaufstieg, wie z. B. bei Vorliegen einer Arthrose, wurden berücksichtigt, indem nach Pausen aufgrund von Schmerzen o. ä. gefragt wurde. Eine Ruhedyspnoe lag vor, wenn ohne körperliche Belastung bereits eine Atemnot auftritt. Eine Orthopnoe wurde definiert als Unvermögen, länger als eine Stunde in horizontaler oder bis maximal 45° Oberkörperhochlage zu liegen, ohne Atemnot zu bekommen. Außerdem wurde nach Dyspnoe während der Nacht gefragt, wobei eine plötzliche nächtliche Atemnot, die ein Aufstehen erfordert, als paroxysmale nächtliche Dyspnoe definiert wurde. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz wurde das Stadium nach der New York Heart Association (NYHA), welche die Herzinsuffizienz nach der Leistungsfähigkeit des Patienten einteilt, dokumentiert. Arztkonsultationen und Krankenhausaufenthalte aufgrund der Herzinsuffizienz wurden ebenfalls angegeben. Des Weiteren wurde insbesondere nach kardiovaskulären Risikofaktoren wie Tabakabusus, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie, Schlafapnoesyndrom und positive Familienanamnese auf Herzinfarkt gefragt.

Falls ein Röntgen-Thorax aktuell erhoben worden war, wurde eine Lungenstauung, Pleuraerguss oder Kardiomegalie dokumentiert. Des Weiteren wurden die seit der letzten Konsultation zum Zeitpunkt der BL oder des FUI neu aufgetretene kardiale Diagnosen wie KHK, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Kardiomyopathie und Hypertonie sowie andere Erkrankungen wie pAVK, Synkopen, COPD, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Lebererkrankungen, Infektionskrankheiten, Malignome, Diabetes mellitus, Depression und bei Frauen Eintritt der Menopause dokumentiert. Außerdem wurden kardiovaskuläre Interventionen und Ergebnisse einer ggf. durchgeführten Herzkatheteruntersuchung erfragt. Im weiteren Verlauf der Anamnese wurde die aktuelle Medikation, die regelmäßig eingenommen wird, erfragt. Dazu zählen kardiovaskuläre Medikamente (ACE-Hemmer, Betablocker, Thiazide, Herzglykoside, Antiarrhythmika etc.), Lipidsenker, Antikoagulantien,

Antidiabetika, pulmonale Medikamente sowie andere Medikamente wie Antidepressiva, Schlaf-/Beruhigungsmittel, Schmerzmedikamente, Immunsuppressiva, Allopurinol und bei Frauen orale Kontrazeptiva und postmenopausale Hormone.

### Ruhe-EKG

Das Ruhe-EKG wurde mit einem 12-Kanal-EKG-Gerät der Firma Schiller, Typ CS 200 abgeleitet. Es wurden sowohl die sechs Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger sowie die sechs Brustwandableitungen nach Wilson angewendet. Bei klinisch stabilen Patienten wurde ggfs. auf ein maximal drei Monate zuvor geschriebenes EKG zurückgegriffen.

Ausgewertet wurde das EKG manuell. Dokumentiert wurde die Herzfrequenz (Schläge/min) und der vorliegende Rhythmus als Sinus-Rhythmus, Vorhofflimmern und ggf. anderer Rhythmus. Bei Vorliegen eines Schrittmachers wurde dieser spezifiziert. Des Weiteren wurden die PQ-Zeit, die QRS-Dauer und die QT-Zeit ausgemessen. Bei Vorliegen eines AV-Blockes wurde der Grad dokumentiert. Andere Reizleitungsstörungen wie Links- oder Rechtsschenkelblock, linksanteriorer oder linksposteriorer Hemiblock wurden ebenfalls notiert. Außerdem wurde auf einen kompletten R-Verlust, pathologische Q-Zacken und diskordante T-Negativierung geachtet. Eine Hypertrophie des Herzens wurde für die Linksherzhypertrophie durch Bestimmung des Sokolow-Indexes ( $\max R$  in V5 oder V6 +  $\max S$  in V1 oder V2 > 3,5 mV) und für die Rechtsherzhypertrophie durch Bestimmung des Sokolow-Indexes ( $\max R$  in V1 oder V2 +  $\max S$  in V5 oder V6 > 1,05 mV) erkannt.

### Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung begann mit einer allgemeinen Untersuchung, welche die Messung von Körpergröße und Körpergewicht zur Errechnung des BMI sowie Taillen- und Hüftumfang umfasste. Des Weiteren wurden die Vitalparameter Herzfrequenz (Hr) und Blutdruck (BP) gemessen. Der BP wurde jeweils nach einer Ruhephase von fünf Minuten am linken Arm des sitzenden Patienten mit dem Blutdruckgerät 705 IT der Firma OMRON bestimmt. In seltenen Ausnahmefällen, die medizinisch begründet waren, wurde die Blutdruckmessung am rechten Arm durchgeführt. Ab einem Oberarmumfang von über 32 cm wurde eine größere Blutdruckmanschette verwendet. Eine manuelle Blutdruckmessung nach Riva-Rocci wurde bei Patienten mit Extrasystolen oder Vorhofflimmern durchgeführt. Wenn systolische Blutdruckwerte über 140 mmHg gemessen wurden, erfolgten zwei weitere Messungen nach je fünf Minuten, deren Mittelwerte dokumentiert wurden. Außerdem wurde

während der Blutdruckmessung durch dasselbe Gerät die Pulsfrequenz gemessen. Diese wurde als Ruheherzfrequenz dokumentiert und für die Auswertungen herangezogen. In der weiteren kardiologischen Untersuchung wurde das Herz auskultiert, wobei auch das Auftreten eines dritten Herztones (protodiastolischer Galopp), welcher ggf. über der Herzspitze hörbar war, dokumentiert wurde. Die Lunge wurde mittels Auskultation und Perkussion untersucht. Bei der Auskultation wurde besonders auf Rasselgeräusche geachtet. Dafür wurde am sitzenden oder stehenden Patienten an mindestens drei Punkten jeweils im Seitenvergleich zwischen Vertebrallinie und Skapularlinie sowie an den basalen Lungengrenzen in der hinteren Axiallinie und am vorderen Thorax in der Medioklavikularlinie auskultiert. Um Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz zu prüfen, wurden die Beine nach Ödemen untersucht, wobei diese diagnostiziert wurden, wenn bei Druck auf das untere Drittel der Tibiavorderkante oder den Außenknöchel eine Delle entstand, die länger als eine Minute bestehen blieb. Außerdem wurde palpatorisch untersucht, ob eine Hepatomegalie und ein hepatojugulären Reflux vorliegen. Eine allgemeine Halsvenenstauung wurde am im 45° Winkel liegenden Patienten für beide Seiten an der V. jugularis interna beurteilt. Klinische Zeichen eines Aszites wurden ebenfalls dokumentiert.

Für das Teilprojekt 7 der KNHI-Studie wurden die Patienten nach der Anamnese und Untersuchung in eine Gruppe mit und in eine ohne Herzinsuffizienz eingeteilt. Die genaue Einteilung in systolische und diastolische Herzinsuffizienz nach den echokardiographischen Parametern, die für die vorliegende Arbeit verwendet wurde, wird in Kap. 2.2.2 beschrieben.

### **2.2.1.2 Echokardiographie und Labor**

#### Echokardiographie

Weiterhin wurde eine transthorakale 2D-Echokardiographie durchgeführt. In der Baseline erfolgte diese durch vier verschiedene Ärzte am Hewlett Packard M2424A Ultraschall System von Philips. Im FUI erfolgte die echokardiographische Untersuchung durch eine Assistenzärztin der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universität Göttingen am Gerät HP Sonos 5500 von Philips. In den FUII-Untersuchungen, die für diese Studie ausgewertet wurden, erfolgte die echokardiographische Untersuchung immer durch denselben Oberarzt der Abteilung Kardiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Göttingen am Gerät HP Sonos 7500 von Philips. Die Position der Patienten während der Untersuchung war in Linksseitenlage mit leicht erhöhtem Oberkörper. Die Auswertung der Echokardiographien richtete sich nach den Bestimmungen der *American Society of Echocardiography*.

### Systolische Funktion

Im Vierkammerblick wurde zuerst die linksventrikuläre Pumpfunktion bestimmt. Dafür wurden im apikalen Blick die Längsschnittflächen am Ende der Systole und am Ende der Diastole gemessen und die entsprechenden Volumina (in ml) nach der Methode von Simpson monoplan berechnet. Die linksventrikuläre Pumpfunktion wird durch die Ejektionsfraktion (EF) ausgedrückt und errechnet sich wie folgt:

$$EF \text{ (in \%)} = \frac{LVVED - LVVES}{LVVED}$$

$LVV_{ED}$ : Linksventrikuläres Volumen, enddiastolisch

$LVV_{ES}$ : Linksventrikuläres Volumen, endsystolisch

Als Alternative wurde die EF (in %) mit der visuellen Methode angegeben.

In dieser Studie wurde eine systolische Dysfunktion definiert als  $EF \leq 50\%$ .

### Diastolische Funktion

Die diastolische Funktion des linken Ventrikels wurde mittels Echokardiographie mit EKG-getriggter Messung, beurteilt. Dafür wurden verschiedene Parameter ermittelt: die E-, A-, e`- und a`-Welle und der pulmonalvenöse Fluss. Im apikalen Vierkammerblick wurde das linksventrikuläre Einstromprofil in der Diastole mittels Pulswellendoppler gemessen. Dabei wurde mittels Mitralisdoppler die Höhe der passiven, schnellen, frühdiastolischen Füllung des linken Ventrikels (E-Welle) und die anschließende aktive atriale Füllung des linken Ventrikels (A-Welle) an der Mitralklappe dokumentiert. Der Gewebedoppler eignet sich in zweidimensionaler Darstellung für die Beurteilung der lokalen Funktion des Myokards. Er bietet eine gute räumliche und zeitliche Auflösung. Mit diesem wurde am medialen und lateralen Mitralklappenring die Bewegungsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der passiven, schnellen, frühdiastolischen Füllung (e`-Welle) und zum Zeitpunkt der aktiven atrialen Füllung (a`-Welle) gemessen. Der Quotient aus E zu e` wird als Schätzwert für den linksventrikulären Füllungsdruck verwendet (Bruch et al. 2005). Des Weiteren wurde mittels Doppler der pulmonalvenöse Fluss, im speziellen der systolische und der diastolische Fluss sowie der atriale Rückfluss in cm/s gemessen. Außerdem wurde der Herzklappenstatus untersucht.

Eine isolierte diastolische Dysfunktion wurde für die vorliegende Studie wie folgt definiert:

$$EF > 50 \% \text{ und } E/e' \geq 10$$

### Labor

Zur Blutentnahme lagen die Patienten mit flachem Oberkörper auf einer Liege. Hierbei wurde in der BL erst nach einer Liegezeit von 30 Minuten und im FU I und II erst nach 20 Minuten Blut entnommen, um Einflüsse auf die Sezernierung der herzeigenen natriuretischen Peptide aufgrund von orthostatischen Veränderungen oder Belastungen zu verhindern. Es wurde eine Reihe von Laborparametern bestimmt, darunter Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, Elektrolyte, Cholesterin, Harnsäure, TSH basal und bei Diabetikern HbA1c. Zusätzlich wurde im Rahmen einer anderen Studie innerhalb des Teilprojektes 7 der KNHI-Studie NT-pro-BNP (=N-Terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid) bestimmt.

## **2.2.2 Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung**

Im Follow-Up-II (FUII) wurden an 180 Patienten LZ-EKG-Untersuchungen durchgeführt. Von diesen mussten 65 Patienten ausgeschlossen werden aus folgenden Gründen:

- Artefakte im EKG (21 Patienten)
- Vorhofflimmern (9 Patienten)
- Andere Herzrhythmusstörungen (4 Patienten)
- Symptomatische Herzinsuffizienz (4 Patienten)
- Herzschrittmacher (2 Patienten)
- Körperliche, nicht kardial-bedingte Unfähigkeit, den 6MWT durchzuführen (10 Patienten)
- Unfähigkeit, die Taktatmung durchzuführen (2 Patienten)
- Fragebogen nicht oder nicht innerhalb von 14 Tagen ausgefüllt (18 Patienten)
- Fragebogen unvollständig ausgefüllt, d. h. >20% nicht ausgefüllt (6 Patienten).

Nach Berücksichtigung dieser Ausschlusskriterien (auf 11 Patienten trafen zwei Kriterien gleichzeitig zu) wurden schließlich noch 115 Patienten in die FUII-Auswertung eingeschlossen.

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz kann einerseits klinisch gestellt werden. Dabei bezieht man sich auf subjektive Angaben der Patienten bezüglich auftretender Dyspnoe anhand der Framingham-Definition oder den NYHA-Kriterien. Andererseits kann auch anhand der

echokardiographischen Parameter eine Einteilung der Herzinsuffizienz vorgenommen werden. Die 2D-Echokardiographie wird gewöhnlich dafür genutzt, eine systolische und diastolische Dysfunktion zu unterscheiden (Quiñones 2005). In dieser Studie wurde die Diagnose einer Herzinsuffizienz und die Einteilung in systolische und diastolische Dysfunktion anhand der oben genannten echokardiographischen Parameter vorgenommen (s. Kap. 2.2.1.2, S.32). Eine systolische Dysfunktion wurde definiert als verminderte Ejektionsfraktion (EF) von  $\leq 50\%$ . Eine diastolische Dysfunktion wurde definiert als erhaltene systolische Funktion ( $EF > 50\%$ ) und dem Quotienten aus „E“ zu „e“ größer oder gleich 10. Daraus ergibt sich folgende Gruppeneinteilung mit Anzahl der in die jeweilige Gruppe fallenden Patienten:

	<b>Einteilungskriterien</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Median EF (%)</b>	<b>Median E/e'</b>
<b>Gruppe 1</b>	eingeschränkte Pumpfunktion $EF \leq 50\%$	4	47	11,73
<b>Gruppe 2</b>	erhaltene Pumpfunktion und $E/e' \geq 10$	94	60,5	13,64
<b>Gruppe 3</b>	erhaltene Pumpfunktion und $E/e' < 10$	17	63	9,05

**Tabelle 2: Gruppeneinteilung der gemessenen Patienten für die Querschnittsanalysen**

In die Gruppe 1, die Patienten mit einer systolischen Dysfunktion erfasst, fallen nur 4 Patienten mit einer medianen EF von 47 %. In die Gruppen 2 und 3 sind Patienten eingeteilt, die eine normale systolische Funktion aufweisen, sich aber hinsichtlich der diastolischen Funktion unterscheiden. Die Gruppe 2 beinhaltet Patienten mit diastolischer Dysfunktion mit einem medianen  $E/e'$  von 13,64 und umfasst 94 Patienten. Die Gruppe 3 beinhaltet 17 Patienten mit normaler diastolischer Funktion, der Median von  $E/e'$  beträgt hier 9,05.

Die Zusammensetzung des Kollektivs lässt sich dadurch begründen, dass für diese Studie Ein- und Ausschlusskriterien gewählt wurden, die Patienten mit diastolischer Dysfunktion selektieren (s. Kap. 2.1.2, S.27). Im Folgenden wurde die Gruppe 1 nicht in die Auswertungen mit eingeschlossen, so dass es sich in dieser Studie um Patienten mit normaler systolischer Funktion handelt. Patienten der Gruppe 2 und 3, zusammen 111 Patienten, haben somit eine normale systolische Funktion und unterscheiden sich nur hinsichtlich der diastolischen Funktion.

### 2.2.3 LZ-EKG-Messung zur HRV-Analyse in drei Phasen

Die Untersuchungen fanden in der Zeit zwischen 8 Uhr und 19 Uhr statt. Im Anschluss an den Untersuchungsteil, der von den Mitarbeitern der kardiologischen Ambulanz durchgeführt wurde, wurden die Patienten in ein separates Zimmer zur weiteren LZ-EKG-Messung gebracht. Die LZ-EKG-Messungen umfassten drei verschiedene Phasen:

Phase 1: 6-Minuten-Gehtest

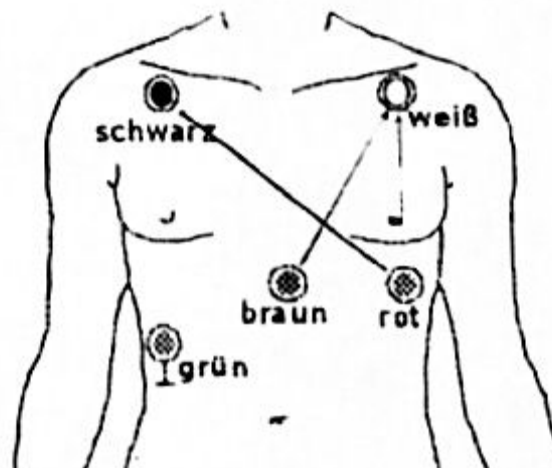
Phase 2: Taktatmung (5 Minuten)

Phase 3: Ruhephase (5 Minuten)

Zwischen der ersten und zweiten Phase wurde eine mindestens fünf-minütige Ruhepause eingeräumt. Mit der Phase 2 wurde erst begonnen, wenn der Patient eupnoeisch war. Nach der Phase 2 wurde direkt die Phase 3 angeschlossen. Auffälligkeiten während der Untersuchung wurden dokumentiert.

Für die Langzeit-EKG-Messungen wurde das digitale LZ-EKG-Gerät Medilog AR 12 der Firma Oxford Instruments verwendet. Das Gerät zeichnet drei Kanäle auf. Am Patienten wurden 5 EKG-Elektroden angelegt, die über ein 5-lead-Kabel der Firma Huntleigh Healthcare in Cardiff, UK, mit dem Medilog AR12-Gerät verbunden waren. Die EKG-Elektroden wurden nach folgendem Schema am Patienten angelegt (s. Abbildung 6).

Abbildung 6: Anlegen der EKG-Elektroden am Patienten (aus: Niederl und Hasiba 2004, S.7)



Die Aufzeichnungen des LZ-EKG-Gerätes werden in der Grundeinstellung (Messprofil „Double Time“) im Kanal 1 mit einer Abtastrate von 256Hz und einer Amplitudenauslösung von 12 Bit wiedergegeben. Nach den Nyquist-Kriterien muss die Abtastrate mindestens doppelt so groß sein wie die höchste zu verarbeitende Frequenz im abgetasteten Signal



(Kammeyer und Kroschel 2006). Die Kanäle 2 und 3 werden ebenfalls mit einer Abtastrate von 256Hz aufgezeichnet, die Amplitudenauflösung beträgt hier in der Grundeinstellung jedoch 10 Bit. Unter der Messprofileinstellung „*High Density*“ beträgt die Amplitudenauflösung in allen drei Kanälen 16 Bit. In dieser Studie wurde das Messprofil „*High Density*“ verwendet. Es arbeitet mit einer Zeitauflösung von 256Hz für alle Kanäle und die Amplitudenauflösung wurde auf ein mögliches Maximum von 16 Bit gesetzt. Dieses Profil erbringt bereits eine überdurchschnittlich gute Signalqualität, welche z. B. die Extrapolation der drei Kanäle auf eine 12-Kanal-Ableitung sinnvoll ermöglicht (Niederl und Hasiba 2002). Alle vom Medilog AR12 vorgenommenen Auswertungen werden auf der Grundlage des schnellen EKG Kanals (Kanal 1) vorgenommen (Niederl und Hasiba 2002). Mit der PC Software Medilog Darwin Version V.1.9.4 der Firma Oxford Instruments wurden Signale visualisiert und MedilogAR12-Systemparameter eingestellt.

#### Phase 1: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wurde angewendet, um eine objektivierbare Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit der Patienten zu erhalten. Er spiegelt eine alltägliche, submaximale Belastungssituation wider. Der Test ist einfach durchzuführen und gut tolerierbar und eignet sich deshalb für klinische und Forschungszwecke (Solway et al. 2001). Im Vergleich zu anderen Gehtests sind die Messeigenschaften des 6MWTes am umfangreichsten erforscht und etabliert (Solway et al. 2001).

Vor dem 6MWT wurde im Rahmen der klinischen Untersuchung sowohl die Herzfrequenz als auch der Blutdruck gemessen, was als Sicherheitsmaßnahme vor dem Test zu empfehlen ist (Crapo et al. 2002). In dieser Studie wurden die Patienten bei Sicherheitsbedenken, z. B. aufgrund eines Blutdruckes systolisch über 200 mmHg, vom 6MWT und vom gesamten LZ-EKG-Ablauf ausgeschlossen.

Der Test wurde in einem Flur des Universitätsklinikums Göttingens durchgeführt. Von den Patienten wurde verlangt, in sechs Minuten soweit wie möglich zu laufen. Die Patienten schritten auf einer ebenen Strecke von 100 Metern hin und zurück, bis die Testdauer von sechs Minuten abgelaufen war. Angeleitet wurde der Test eigenständig von der Autorin oder von der MTA Frau Neitzel nach einem Anleitungsbogen des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz mit festgelegtem Wortlaut (s. Anhang Kap. 6.2). Dieser Anleitungsbogen ist angelehnt an die „*Guidelines for the Six-Minute Walk Test*“ (6MWT) der „*American Thoracic Society*“ (2002). Zunächst wurden die Patienten über den Ablauf, den Zweck und die Verwendung der Ergebnisse der Untersuchung informiert. Daraufhin wurden die Patienten

aufgefordert, innerhalb von sechs Minuten die für sie größtmögliche Strecke zurückzulegen, ohne dabei zu rennen oder zu joggen, d. h. ein Fuß sollte stets auf dem Boden bleiben. Die Patienten konnten die Geschwindigkeit selbst bestimmen und ggf. die für sie nötigen Pausen einlegen. Die Versuchsleiterin sagte alle zwei Minuten die Zeit an („2 Minuten“, „4 Minuten“, „Ende“). Alle 30 Sekunden wurden die Patienten verbal ermutigt. Dafür wurden ausschließlich folgende Formulierungen benutzt: „Das machen Sie gut“ oder „Immer weiter so“. Die Patienten durften sich, bei Bedarf, während des Testes auf einem Stuhl bzw. im Stehen ausruhen. Allerdings wurden die Patienten ermutigt, den Test fortzusetzen, sobald sie sich physisch wieder dazu im Stande fühlten. Die Zeit wurde während der Pausen nicht angehalten. Außerdem wurde die Dauer der Pausen und der Grund wie z. B. Atemnot, Brustenge, Schmerzen oder Schwindel notiert. Nach den 6 Minuten wurden die Patienten gebeten, mit dem Laufen aufzuhören. Anschließend wurde die von den Patienten zurückgelegte Strecke gemessen. Die zurückgelegte Distanz wurde in ganzen Metern angegeben und notiert. Falls der Test vorzeitig abgebrochen werden musste, wurden der Abbruchgrund und die Zeit des Abbruchs notiert.

### Phasen 2 und 3: Taktatmung und Ruhephase

Vor Beginn der Taktatmung bekam der Patient eine kurze Instruktion über diese Phase. Die Taktatmung wurde im Sitzen in bequemer, aufrechter Haltung durchgeführt. Der Patient wurde angewiesen, vier Sekunden lang ein- und sechs Sekunden lang auszuatmen. Es wurde also eine 6/min Taktatmung durchgeführt. Die Untersuchungsleiterin gab mittels Stoppuhr genau an, wann der Patient ein- und ausatmen sollte und visualisierte dies mit einer Handgeste. Dabei atmete sie im selben Rhythmus zur Motivation des Patienten mit. Hatte der Patient Schwierigkeiten, diesen vorgegebenen Atemrhythmus zu halten, wurde er aufgefordert, möglichst langsam und ruhig zu atmen. Selten aufgetretene Kreislaufprobleme wurden durch Hinlegen behoben. Beides wurde gegebenenfalls dokumentiert. Insgesamt dauerte die Phase der Taktatmung fünf Minuten.

Daraufhin folgte die dritte Phase, die Ruhephase, in der der Patient angewiesen war, sich im Sitzen zu entspannen, die Augen zu schließen und nicht zu reden. Diese Phase hatte ebenfalls eine Dauer von fünf Minuten.

## 2.2.4 Fragebögen zur körperlichen und psychischen Befindlichkeit

Im Anschluss an die LZ-EKG-Messungen wurde ein Fragebogen zur körperlichen und psychischen Befindlichkeit ausgeteilt (s. Anhang Kap. 6.3, S. 138) und eine kurze mündliche Erklärung gegeben. Außerdem befanden sich auf dem Fragebogen eine schriftliche Erklärung über den Zweck der Befragung, Hinweise auf die Freiwilligkeit der Teilnahme und der ärztlichen Schweigepflicht sowie eine Instruktion zum Ausfüllen des Fragebogens. Vor jedem Teilfragebogen war ebenfalls eine speziell auf diesen ausgerichtete Instruktion angegeben. Für eventuelle Rückfragen war eine Adresse der Ansprechpartnerin angegeben. Auf der letzten Seite des Fragebogens gab es die Möglichkeit, frei formulierte Anmerkungen zu notieren. Der Fragebogen wurde direkt im Anschluss vor Ort ausgefüllt oder mit nach Hause genommen und innerhalb von zwei Wochen an die Studienambulanz zurückgeschickt. Für die Auswertung dieser Studie wurden die Fragebögen HADS, Maastricht Questionnaire (MQ) und SF-36 verwendet. Im Folgenden werden diese drei Fragebögen genauer unter den Aspekten ihrer Entstehung, des Inhaltes, der psychometrischen Qualität (Validität, Reliabilität, Sensitivität) und der Etablierung beschrieben.

### 2.2.4.1 HADS

Die „*Hospital Anxiety and Depression Scale*“ (HADS) ist ein kurzer Selbstbeurteilungfragebogen, der zum Screening auf Angst und Depressivität verwendet wird. Er wurde von Zigmond und Snaith 1983 für Patienten mit somatischen Erkrankungen entwickelt: dieser Fragebogen wurde bereits zehn Jahre später in nahezu allen Bereichen der praktischen Medizin und in über hundert publizierten Studien mit insgesamt mehr als 15.000 Patienten erfolgreich eingesetzt. Im Jahre 1995 wurde die deutsche Version der HADS von Herrmann, Buss und Snaith veröffentlicht (Herrmann-Lingen et al. 1995). Seitdem hat sich die HADS deutschland- und europaweit als Standardverfahren zum Screening und zur orientierenden Quantifizierung von Störungen aus der Angst- und Depressionsbandbreite etabliert. Auch in Ländern außerhalb Europas wird der Fragebogen eingesetzt (Herrmann-Lingen et al. 2011). Diese weltweite Anwendung bestätigt die Nützlichkeit und gute Eignung der HADS. Die HADS wird zum Screening, zur dimensional Schweregradbestimmung und zur Verlaufsbeurteilung von Angsterkrankungen und Depression eingesetzt. Sie eignet sich v. a. für Patienten mit somatischen Erkrankungen, ist aber ebenso für psychiatrische Patienten, in der Primärversorgung und in der Allgemeinbevölkerung gut durchführbar (Bjelland 2002).

Erfasst wird die Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptome innerhalb der letzten Woche. Kurzfristige, situationsbedingte Einflüsse, wie z. B. der momentane Aufenthalt in einer Klinik, haben einen kleineren Anteil. Es werden nur psychische Angst- und Depressivitätssymptome erfasst, um eine Vermengung mit einer komorbiden somatischen Erkrankung zu verhindern. Es werden u. a. auch leichtere Erscheinungen psychischer Störungen erfragt, die bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen vermehrt auftreten. Schwere psychopathologische Symptome werden absichtlich nicht erfragt, was unter anderem ein Grund für die sehr hohe Akzeptanz des Fragebogens bei den Patienten ist (Herrmann-Lingen et al. 2011). Die Bearbeitungszeit ist relativ kurz mit einer Dauer zwischen zwei und sechs Minuten.

Die HADS-D besteht aus zwei Subskalen, der HADS-D/A für Angst und der HADS-D/D für Depressivität mit alternierender Abfolge. Die HADS-D enthält insgesamt 14 Items, sieben pro Subskala. Die Antwortmöglichkeiten sind vierstufig aufgebaut mit einer Punktevergabe von 0-3, so dass sich ein Punktespektrum von 0-21 je Subskala ergibt. Die Itemantworten zeigen eine wechselnde Polung. Maximal ein fehlendes Item pro Subskala kann ohne signifikante Verfälschung des Summenwertes toleriert werden. Der Gesamtsummenwert gilt als Grad für die allgemeine psychische Beeinträchtigung. Anhand mehrerer großer Patienten- und Bevölkerungsstichproben mehrerer Länder wurden Referenzwerte erstellt. Ebenso liegen Normen aus kardiologischen Patientenkollektiven vor. Es werden *Cutoff*-Werte beschrieben, die eine Identifikation von Patientenfällen ermöglichen. Eine Gesamtpunktzahl je Subskala von  $\geq 11$  wird als sicher auffällig und solche  $\leq 7$  als unauffällig gewertet. Als grenzwertig gelten Werte zwischen 8 und 10. Neuere Daten erwägen bereits in diesem Grenzbereich psychische Auffälligkeiten. Teilweise werden in Studien jedoch auch andere *Cutoff*-Werte angegeben. Um eine bessere Orientierung für spezifische Patientenkollektive zu gewährleisten, gibt es separat für kardiologische Patienten oder für die Allgemeinbevölkerung alters- und geschlechtsbezogene Perzentilenwerte (Herrmann-Lingen et al. 2011).

Auf der Angstskala entsprechen die Symptome teilweise den Kriterien der DSM IV bzw. ICD-10 einer generalisierten Angststörung. Erfragt werden Nervosität, allgemeine Befürchtungen und Sorgen sowie motorische Anspannung bzw. Entspannungsdefizite. Diese Items nehmen zwar auf den Körper Bezug, ohne aber auf körperliche Beschwerden wie z. B. Zittern, Schwitzen oder Spannungskopfschmerz abzielen, was Sinn der Fragebogenkonstruktion ist. Das letzte Angstitem nimmt Bezug zu Panikattacken.

Die Depressivitätsskala beinhaltet so genannte „endogenomorphe Symptome“ eines zentralen Verlustes an Lebensfreude und Motivation, welche auch als „Anhedonie“

bezeichnet wird. Erfragt werden Interessenverlust, Freudlosigkeit und Verminderung des Antriebs, welche sowohl im DSM-III-R als auch in der ICD-10 Klassifikation Leitsymptome von depressiven Episoden darstellen (Herrmann-Lingen et al. 2011)

Die HADS ermöglicht eine Differenzierung zwischen Angst und Depressivität. Diese zweifaktorielle Struktur wird von verschiedenen Publikationen bestätigt. Sowohl die HADS als auch ihre deutsche Übersetzung HADS-D wurden weitreichend validiert. In dieser Studie wurde die deutsche Version (HADS-D) verwendet. Neben der ausreichenden Validität sind die Subskalen sensitiv auf Änderungen. Die Sensitivität und Spezifität der Fallidentifikation liegt durchschnittlich bei jeweils 0,8. Die Reliabilität wird als gut angegeben mit einem Cronbachs-Alpha-Wert als Maß der internen Konsistenz und einem Split-Half-Wert für beide Subskalen von je 0,8. Die Retestreliabilität für Abstände von bis zu zwei Wochen wird mit dem Stabilitätskoeffizienten nach Pearson ( $r_{tt}$ ) von über 0,8 angegeben. In dieser Studie wurden Fragebögen, die einen längeren Abstand als zwei Wochen zur EKG-Untersuchung aufwiesen, von der Auswertung ausgeschlossen. Die Bearbeitung des Fragebogens wird von Patienten und gesunden Probanden gut akzeptiert. Die Objektivität wird durch die schriftliche Instruktion und standardisierte Auswertung mittels Anleitung sichergestellt. Andere häufig eingesetzte Fragebögen, wie der „General Health Questionnaire“ (GHQ) oder das „Beck-Depressions-Inventar“ (BDI), sind im Vergleich zur HADS länger und erfragen auch subjektives körperliches Befinden, so dass bei diesen eine Kriterienkonfundierung entsteht. Inzwischen wurden mehr als tausend internationale Studien publiziert, die nicht nur die Validität und Reliabilität, sondern auch die Eignung und klinische Bedeutsamkeit der HADS bestätigen (Herrmann-Lingen et al. 2011).

#### **2.2.4.2 Maastricht Questionnaire**

Der Maastricht Questionnaire (MQ) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der die „Vitale Erschöpfung“ misst. Vitale Erschöpfung ist ein psychophysiologischer Zustand, der durch Müdigkeit, Reizbarkeit und das Gefühl der Demoralisierung charakterisiert ist (Meyer et al. 2010 a). Der MQ wurde im Rahmen der „*Rotterdam Civil Servants*“-Studie entwickelt (Appels et al. 1987). Appels et al. publizierten 1987 anhand einer prospektiven Studie, dass ein Gefühl von Vitaler Erschöpfung dem Auftreten eines Myokardinfarktes vorausgehe. Vitale Erschöpfung sei ein Risikofaktor im Sinne eines Verstärkungsfaktors für die Entstehung eines Myokardinfarktes, scheint jedoch allein nicht ursächlich zu sein (Appels et al. 1987). Der MQ wurde als Forschungsinstrument entwickelt, um das Gefühl der Vitalen Erschöpfung vor einem Herzinfarkt zu erforschen.

In der „*Imminent Myocardial Infarction Rotterdam*“-Studie wurde ein Fragebogen verwendet, der die Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen Patienten mit zukünftiger koronarer Herzkrankheit und einer gesunden Kontrollgruppe besitzt. Daraus wurden 37 Items verwendet und mit 21 Items, die aus klinischen Interviews erhoben wurden, kombiniert (Appels et al. 1987). Aus diesem 58-Item-Pool wurde im Rahmen der Studie von Appels et al. der Maastricht Questionnaire mit 21 Items entwickelt. Aus dem 58-Items-Pool wurden 24 Items ausgewählt, die in der Lage waren, „harte“ Koronareignisse vorherzusagen. 16 Items gehörten zu der „*Imminent Myocardial Infarction Rotterdam*“- Studie und 8 Items stammten aus den neu hinzugefügten Fragen. Für den endgültigen Fragebogen wurden zwei Items entfernt, da ihre Vorhersagekraft nicht eindeutig war. Eine weitere Frage wurde entfernt aufgrund von Zweifeln an der Konzeptvalidität. So hat sich der endgültige Maastricht Questionnaire (MQ) mit insgesamt 21 Items entwickelt (Appels et al. 1987).

Die Antwortstruktur ist mit „Ja“, „?“ oder „Nein“ vorgegeben. Für jede positive Antwort, d. h. eine Bestätigung einer Beschwerde, werden zwei Punkte vergeben, ein „?“ ergibt einen Punkt und eine negative Antwort zählt keinen Punkt. Bei den Fragen 9 und 14 besteht eine inverse Punktevergabe. Durch Addition der Antworten wird der Gesamtskalenwert errechnet und kann somit Werte zwischen 0 und 42 annehmen (Appels et al. 1987).

Die Reliabilität des MQ ist hoch mit einem Cronbachs-Alpha-Wert als Maß der internen Konsistenz von 0,89. Er kann deshalb als eindimensionale Skala betrachtet werden. (Appels et al. 1987). Es besteht eine hohe Korrelation (0,97) zwischen dem bereits etablierten Fragebogen der „*Imminent Myocardial Infarction Rotterdam*“-Studie mit 37 Item und dem MQ mit 21 Items. Der Grund dafür ist u. a. die Tatsache, dass 16 Items identisch sind.

In einer Studie von Appels et al. im Jahre 2000 wurde der MQ zusätzlich in drei Subskalen aufgeteilt, die die drei Dimensionen der Vitalen Erschöpfung ungewöhnliche Müdigkeit, depressiver Affekt und Reizbarkeit beschreiben. Die in der Studie durchgeführte Faktorenanalyse zeigte, dass alle Items einen dieser drei Faktoren substantiell beinhalten. Der Inhalt der Faktoren stimmt gut mit den beschriebenen Dimensionen der Vitalen Erschöpfung überein. Dabei ergab in einer Analyse der „Rotterdam Civil Servant“-Studie die Subskala für Müdigkeit die höchste Reliabilität (0,84) und größte Korrelation ( $p < 0,001$ ) mit dem späteren Auftreten eines Myokardinfarktes (Appels et al. 2000).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine deutsche Übersetzung des MQ, die von Herrmann-Lingen et al. bereits mehrfach in Studien eingesetzt wurde (s. Meyer et al. 2010 a, Herrmann-Lingen et al. 2003), verwendet. Die Auswertung erfolgte wie oben beschrieben mit einer Punktevergabe von 0, 1 oder 2 je Antwort und maximaler Gesamtpunktzahl von 42. Da bei

positiver Antwort, d. h. bei einer Bestätigung einer Beschwerde, eine hohe Punktzahl vergeben wird, geben hohe Werte im Gesamtscore eine starke Vitale Erschöpfung an.

### 2.2.4.3 SF-36

In den letzten Jahrzehnten haben sich vermehrt psychometrisch gut fundierte Methoden zur Bewertung nicht nur der krankheitsspezifischen, sondern auch krankheitsübergreifenden Lebensqualität entwickelt (Morfeld und Bullinger 2008). Der SF-36 Health Survey (kurz SF-36) gehört zu den etabliertesten Verfahren zur Messung der krankheitsübergreifenden Lebensqualität (Morfeld und Bullinger 2008), ist international anerkannt und wird weltweit am häufigsten eingesetzt (Bullinger 2000). In Deutschland wurde der SF-36 bereits im Jahre 2000 in unterschiedlichen Populationen mit über 4000 Patienten eingesetzt (Bullinger 2000) und ist außerdem für die Evaluation der Disease-Management-Programme vorgesehen (Morfeld et al. 2005). Er erfasst als Selbstbeurteilungsfragebogen die subjektive Gesundheit (Morfeld et al. 2005).

Der SF-36 wurde im Rahmen der so genannten „*Medical Outcome Study*“ entwickelt (Bullinger 2000). Nach einer Reduzierung des ursprünglich umfangreicheren Fragenpools, umfasste der Fragebogen einhundert Items. Weiter reduzierend wurden die Items nach empirischen Verfahren ausgewählt, die die Dimensionen der subjektiven Gesundheit methodisch angemessen wiedergeben (Bullinger 2000). Die Definition der subjektiven Gesundheit basierte zum einen auf publizierten Konzepten und zum anderen auf Angaben aus Expertensitzungen, in denen zusammen mit Patienten die relevanten Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie körperliches, psychisches und soziales Wohlbefinden identifiziert wurden (Bullinger 2000). Die auf 36 Items gekürzte Form wurde von Ware und Sherbourne 1992 publiziert.

Der SF-36 Health Survey kommt ursprünglich aus dem amerikanischen (Bullinger 2000) und wurde nach den Vorgaben des „*International Quality of Life Assessment*“-Projekts (IQOLA) (Aaronson et al. 1992) von M. Bullinger in die deutsche Sprache übersetzt, geprüft und normiert (Bullinger 1995). Die Übersetzung erfolgte durch zwei Vorwärts- und zwei Rückwärtsübersetzungen, die weitere Prüfung durch Diskussionsrunden und Qualitätsbeurteilungen externer Gutachter sowie durch Pilotprojekte in Patientengruppen (Bullinger 2000). Es wurden exzellente psychometrische Eigenschaften bezüglich Reliabilität, Validität und Sensitivität des Instrumentes für zeitliche Veränderungen im Rahmen von Therapien festgestellt (Bullinger 2000). Diese wurden in unterschiedlichen Studienpopulationen erhoben. In allen Populationen war die Reliabilität (Kriterium:

Cronbachs alpha Wert von 0,70) der Subskalen befriedigend (Bullinger 2000). Die faktorielle Validität, die als „Skalenfit“ bezeichnet wird, ergab ein in hohem Maße befriedigendes Ergebnis und die diskriminante Validität wird als zufriedenstellend angegeben (Bullinger 2000). Beim Vergleich mit anderen Skalen wie z. B. dem „Nottingham Health Profile“ (NHP) zeigte sich eine hohe Korrelation (Bullinger 2000). Veränderungen nach Therapien konnten mit dem SF-36 erfasst werden. Negativ angemerkt wurde jedoch, dass eine sehr verhaltensorientierte Konzeptualisierung von Lebensqualität vorliege (Bullinger 2000). Einflüsse aufgrund von Alter waren vorhanden, bezogen sich jedoch vorrangig auf die körperlichen Dimensionen der Lebensqualität. Bei der Analyse von Geschlechtseffekten zeigten sich in den klinischen Untersuchungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Bullinger 2000).

Der SF-36 erfasst acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit und zwei Summenscores, die in körperliche- und psychische Gesundheit aufgeteilt sind (Bullinger 2000). Die Dimensionen sind:

- „1. Körperliche Funktionsfähigkeit,
2. Körperliche Rollenfunktion,
3. Körperliche Schmerzen,
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung,
5. Vitalität,
6. Soziale Funktionsfähigkeit,
7. Emotionale Rollenfunktion und
8. Psychisches Wohlbefinden“ (Bullinger 2000, S.192).

Ein zusätzliches Item erfragt Veränderungen zum Vorjahr. Der Fragebogen zielt nicht auf die Identifikation und Quantifizierung von Funktionen ab, sondern auf die subjektive Sicht dieser Funktionen bzw. der Befindlichkeit in unterschiedlichen Lebensbereichen (Bullinger 2000). Der Fragebogen besteht aus 36 Items. Dabei thematisiert jedes Item entweder selbst eine Skala oder stellt einen Teil einer Skala dar. Die Antwortstruktur ist entweder binär (ja/nein) oder als eine bis zu sechsstufige Antwortskala vorgegeben. Der SF-36 ist insoweit konsistent aufgebaut, dass die Fragen jedes thematischen Bereiches auch inhaltlich zusammen aufgeführt sind. Die Bearbeitungszeit liegt zwischen sieben und 15 Minuten mit einer durchschnittlichen Dauer von zehn Minuten (Bullinger 2000).

Die Auswertung erfolgt durch Addition der einzelnen Itemantworten je Subskala. Dabei werden für einige Subskalen (z. B. Schmerz) spezielle Gewichtungen vorgenommen. Mehr



als 75% der Items müssen beantwortet sein, damit die Auswertung gültig ist. Nicht ausgefüllte Items werden durch den Mittelwert ersetzt (Bullinger 2000). Für die Auswertung existiert ein computerisiertes Auswertungsprogramm, das mittels Addition bzw. Gewichtung die einzelnen Items zu Subskalen zusammenfasst. Zusätzlich wird eine Transformation aller Subskalen in Werte zwischen 0 und 100 durchgeführt, wobei der Wert 100 einer höchsten Lebensqualität entspricht. Dadurch ist ein Vergleich der Subskalen miteinander und auch über unterschiedliche Patientenkollektive möglich. Für die beiden Hauptskalen „körperliche- und psychische Gesundheit“ werden die einzelnen Items über die Subskalen hinweg addiert und ebenfalls gewichtet und in eine Skala von 0 bis 100 transformiert (Bullinger 2000). In dieser Arbeit werden die metrischen Summenwerte der beiden Hauptskalen für körperliche und psychische LQ verwendet und in den Längsschnittuntersuchungen miteinander verglichen. Zusammenfassend kann der SF-36 als ein verhaltensnaher Selbstbeurteilungsfragebogen für gesundheitsbezogene Lebensqualität beschrieben werden, der soziale, psychische, körperliche und alltagsnahe Komponenten enthält. Er erwies sich durch seine Ökonomie, Praktikabilität, psychometrische Qualität und internationale Etablierung als sinnvolles Messinstrument der Lebensqualität (Bullinger 2000).

### **2.3 Genehmigung durch die Ethik-Kommission**

Ein Ethikantrag wurde von Prof. Dr. med. Hasenfuß, Direktor der Abteilung Kardiologie und Pneumologie und Prof. Dr. med. Pieske, Abteilung Kardiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Göttingen, unter der Auftragsnummer 22/2/04 gestellt. Der Antrag wurde von der Ethik-Kommission unter dem Vorsitzenden Prof. Dr. med. E. Rüter geprüft und genehmigt.

### **2.4 Dateneingabe der Fragebögen und Datenauswertung des LZ-EKGs**

Um einen Missbrauch von Patientendaten zu verhindern, wurden alle Daten pseudonymisiert. Dafür wurde eine Schlüsselliste erstellt, die die Zuordnung der Schlüssel-Nummer zum jeweiligen Patienten mit Namen, Adresse und Telefonnummer zeigt. Nur der Studienleiter (und direkt an der Studie beteiligtes Personal) haben Zugriff zu dieser Schlüsselliste. Eine Weitergabe der Daten an Dritte ist damit ausgeschlossen.

Die Dateneingabe erfolgte mittels Eingabemaske über *eData Entry online*. Bei uneindeutigen Angaben in den Fragebögen wurde folgendermaßen verfahren: doppelt angekreuzte Antwortfelder wurden, wenn sie direkt nebeneinander lagen, in Richtung der Polung gewertet. Wenn sie weiter auseinander lagen, wurde die Antwort als fehlend gewertet. Wenn bei nur zwei Antwortmöglichkeiten beide angekreuzt waren, wurde diese Frage ebenfalls als fehlend gewertet.

Die gesamten Daten der Studie wurden zentral in einer Datenbank des Leipziger Koordinierungszentrums für klinische Studien (KKSL) gesammelt.

Die Auswertung der LZ-EKG-Daten erfolgte mit der Software Medilog Darwin Version V.1.9.4 der Firma *Oxford Instruments* und wurde von einer Untersuchungsleiterin durchgeführt. Von der Software wurden sowohl Time Domain-, als auch Frequency Domain-Parameter der HRV und die minimale, mittlere und maximale Herzfrequenz berechnet und dargestellt. Die Parameter der Time Domain (SDNN, pNN50, RMSSD) wurden anhand der Herzfrequenz und den RR-Intervallen berechnet. Die Parameter der Frequency Domain (HF, LF, LogLF/HF, Total Power) wurden mittels auto-regressivem (AR) Modell 50. Ordnung berechnet. Die FFT-Breite, d. h. die für eine „lokale“ Frequenzanalyse herangezogene Anzahl von Abtastwerten, betrug 64. Die (Gesamt-)Power wurde in der Einheit  $\text{ms}^2$  angegeben. Die Daten wurden von der Medilog Darwin Software mit einem linearen De-Trend berechnet. In Phase 1, d. h. während des 6-Minuten-Gehtests, konnte die Grundherzfrequenz aufgrund der Belastungssituation jedoch nicht als konstant angenommen werden. Deshalb wurde diese Phase in Teilsequenzen von zwei Minuten unterteilt. Die ersten 30 Sekunden wurden gesondert gewertet. In der Vorläuferarbeit von Duden (persönliche Mitteilung vom 21.02.2008) zeigte sich in den letzten zwei Minuten der Gehphase die stabilste Grundherzfrequenz, woraufhin diese für die Auswertung gewählt wurde. Außerdem wurde durch die Vorläuferdoktorandin schriftlich mitgeteilt, dass im Rahmen ihrer Studie innerhalb einer kleinen Stichprobe eine Korrelationsanalyse verschiedener Blockgrößen durchgeführt wurde. „Die minimale Blockgröße gibt die Anzahl aufeinander folgender RR Intervalle an, für die alle übrigen Kriterien erfüllt sein müssen, damit diese in die Berechnungen einfließen“ (Niederl und Hasiba 2002, S.15). Die Analyse der Blockgrößen eins, drei und fünf erbrachte eine Korrelation von 0,95, woraufhin eine Blockgröße von 1 gewählt wurde, da diese die beste Gültigkeit erbrachte. Somit wurden alle EKGs mit einer Blockgröße von 1 analysiert. Für die Analyse waren nur Normalschläge zugelassen.

Mit der Medilog Darwin Software wurden im Unterprogramm „Schlagformenanalyse“ alle drei EKG-Kanäle dargestellt. Somit konnte eine visuelle Kontrolle auf Artefakte durchgeführt werden. Dieses Verfahren ist für die Exaktheit der als Normalschlag gewerteten R-Zacken von großer Wichtigkeit und wird von der TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY empfohlen (Malik et al. 1996). Falls einzelne Kanäle des EKGs nicht eindeutig zu erkennen waren, wurden diese aus der Auswertung ausgeschlossen. Waren alle drei EKG-Kanäle betroffen, wurde das gesamte EKG als fehlend gewertet. EKGs mit nur leichten Artefakten oder variierender Grundlinie, was v. a. in Phase 1 aufgrund der Bewegung der Patienten der Fall war, wurden nicht ausgeschlossen. Nach der visuellen Kontrolle mit ggf. Ausschluss einzelner Kanäle wurde das EKG von der Medilog Darwin Software analysiert. Eine manuelle Schlag-für-Schlag-Kontrolle auf korrekte Definition eines Normalschlags oder einer Ventrikulären Extrasystole (VES) wurde in den Fällen durchgeführt, in denen in einer oder mehreren der drei Phasen ein Ausschluss von einem oder zwei Kanälen umgesetzt wurde, wenn sehr auffällige Sprünge in den Pulswerten ersichtlich waren oder wenn ein geringer Anteil an Normalschlägen ( $< 95\%$ ) angezeigt wurde. Bei der manuellen Schlag-für-Schlag-Kontrolle wurden folgende Fehler korrigiert: Artefakte, die fehlerhaft als Ventrikulärschläge, Ventrikulärschläge, die fehlerhaft als Normalschläge und Normalschläge, die fehlerhaft als Ventrikulärschläge identifiziert wurden. Wenn keine manuelle Kontrolle durchgeführt wurde, galten die standardmäßig eingestellten Arrhythmiedefinitionen als Richtlinie.

Anschließend wurden im Unterprogramm „Erweiterte Analyse“ die einzelnen Phasen anhand der „*Patient Events*“, die während der Untersuchung festgesetzt worden waren, manuell markiert. Von Phase 1, dem 6-Minuten-Gehtest, wurden die letzten zwei Minuten markiert und analysiert. Die Phasen 2 und 3 wurden ebenfalls manuell markiert und im gesamten Zeitfenster von fünf Minuten analysiert. Folgende von der Software angegebenen Parameter wurden für die weitere Auswertung verwendet:

- Gültigkeit: „Gültig“
- Herzfrequenz: minimale HR (Min), durchschnittliche HR (Med), maximale HR (Max)
- HRV-Parameter der Time Domain: SDNN, RMSSD, pNN50

- HRV-Parameter der Frequency Domain<sup>1</sup>: LF, HF, Total Power, Log LF/HF.

Patienten mit pathologischen Herzrhythmusstörungen wurden von der Analyse ausgeschlossen, da sich die Interpretation der HRV bei diesen Patienten mit arrhythmischen EKGs als schwierig erweist. Für den Ausschluss erfasst wurden Patienten mit Absoluter Arrhythmie (AA), durchgehendem Bigeminus, Trigemini oder gehäuften ventrikulären Extrasystolen (VES). Patienten mit AA oder gehäuften VES wurden nach folgenden Kriterien identifiziert:

Ausschlusskriterien bei V. a. AA:

Phase 1 : pNN50 über 20% UND

Bpm- Differenz zwischen Minimum und Maximum von über 50 Bpm

Phase 2: pNN50 über 30% UND

Bpm- Differenz zwischen Minimum und Maximum von über 30 Bpm

Phase 3: pNN50 über 20% UND

Bpm- Differenz zwischen Minimum und Maximum von über 20 Bpm.

Ausschlusskriterien bei V. a. gehäufte VES:

Phase 1, 2 und 3: Gültigkeit unter 80%.

Im FUII wurde an 160 Patienten eine LZ-EKG-Untersuchung durchgeführt. Durch Artefakte, die v. a. beim Gehtest verursacht wurden und aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien beläuft sich die Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Patienten auf 115. Die Ergebnisse der kardiologischen Untersuchungen, des LZ-EKGs mit den erhobenen HRV-Daten sowie die Antworten der Fragebögen wurden für die Bearbeitung der Hypothesen zusammengeführt.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten für die vorliegende Arbeit wurde mit Hilfe des Programmes Statistica 9.1 durchgeführt. Die Patientenkollektivbeschreibung erfolgte

---

<sup>1</sup> Der Software-Hersteller Medilog Darwin hat in der neueren Version, die im FUII verwendet wurde, die Datenanalyse der Frequency Domain-Parameter mit den Faktor zwei multipliziert. Deshalb wurden die verwendeten Frequency Domain-Parameter der BL mit diesen Faktor multipliziert, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

---

deskriptiv. Die einzelnen Hypothesen wurden anhand spezifischer statistischer Tests geprüft. Die Korrelationen wurden mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten berechnet. Um die beiden unabhängigen Stichproben Gruppe 2 und 3 miteinander zu vergleichen und auf signifikante Unterschiede zu testen, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für gepaarte Stichproben, wie in dieser Studie in den Längsschnittuntersuchungen zur Stabilität der HRV-Parameter, wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Für den Vergleich der Herzfrequenzen der Patienten zwischen der Phase 2 und 3 wurden ANOVAs verwendet. In allen verwendeten Tests wurde ein Signifikanzniveau Alpha von 5% festgelegt, sodass ein p-Wert von  $<0,05$  als signifikant erkannt wurde.

## 3 Ergebnisse

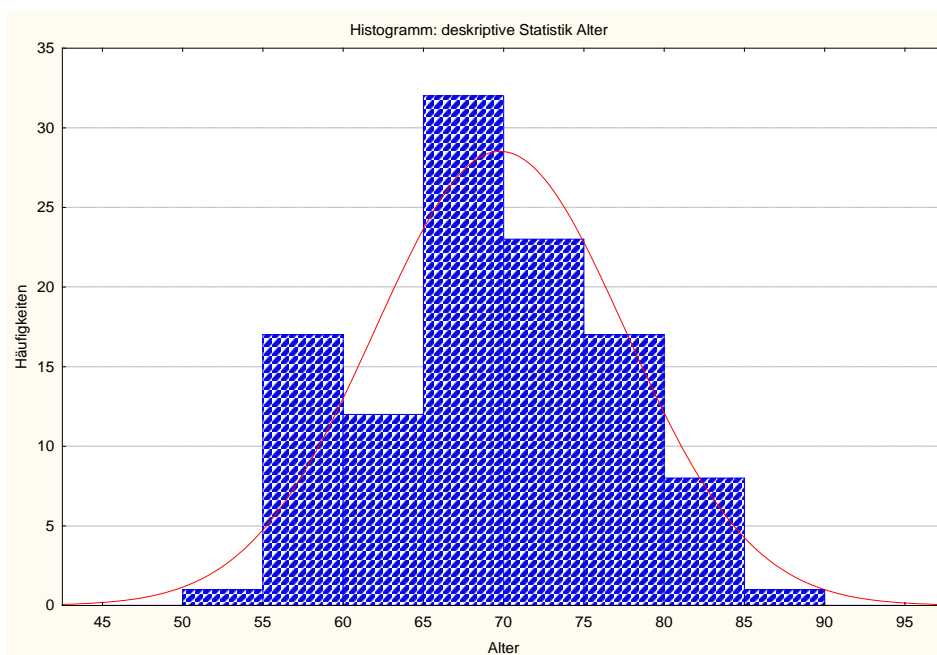
### 3.1 Patientenkollektiv der Querschnittsanalysen: deskriptive Statistik

Für die Auswertungen der Querschnittsanalysen wurden 111 Patienten herangezogen. Alle Patienten dieses Kollektivs weisen eine normale systolische Funktion auf und unterscheiden sich nur hinsichtlich der diastolischen Dysfunktion. Die Gruppe 2 beinhaltet Patienten mit diastolischer Dysfunktion und umfasst 94 Patienten. Die Gruppe 3 beinhaltet Patienten mit normaler diastolischer Funktion und umfasst 17 Patienten.

Im Folgenden wird das Patientenkollektiv der Gruppen 2 und 3 hinsichtlich Alter, Geschlecht, Tabakabusus, weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren, Wegstrecke, Herzfrequenz und körperliche sowie psychischer Befindlichkeit beschrieben.

Zum Zeitpunkt der FUII-Untersuchung lag das Alter der Patienten zwischen 53 und 87 Jahren (im Durchschnitt 70 Jahre), wobei sich die Altersverteilung in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschied. Folgende Altersverteilung lag im gesamten Patientenkollektiv vor:

Abbildung 7: Alter des Patientenkollektivs



Beide Gruppen zusammen umfassen 44 Frauen und 67 Männer. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung in den beiden Gruppen 2 und 3 festgestellt werden.

Bezüglich Tabakabusus wurde so verfahren, dass Angaben aus der BL herangezogen wurden, die dokumentieren, ob der Patient Nichtraucher, Ex-Raucher oder Raucher ist. Insgesamt waren 58 Patienten Nichtraucher und 53 Patienten entweder Raucher oder Ex-Raucher. Bei den Gruppen 2 und 3 einzeln betrachtet, war der prozentuale Anteil an Nichtrauchern identisch.

An weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren bestand bei 88% der Patienten aus Gruppe 2 und bei 82% der Patienten aus Gruppe 3 ein Hypertonus. Kein Patient aus dem untersuchten Kollektiv wies eine KHK, Z. n. Myokardinfarkt oder einen Diabetes mellitus auf.

Die Patienten haben unterschiedliche Wegstrecken in sechs Minuten zurückgelegt. Sie beliefen sich von minimal 200 Metern bis maximal 734 Metern mit einem Mittelwert von 537 Metern. In Kapitel 3.6 wird näher auf den Unterschied zwischen Patienten mit und ohne diastolische Dysfunktion eingegangen.

Die bei der kardiologischen Untersuchung gemessene (Ruhe-)Herzfrequenz der Patienten vor dem 6MWT lag zwischen 45/min und 103/min bei einem Mittelwert von 69/min. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die mittels LZ-EKG aufgezeichnete Herzfrequenz (Hr) der Patienten ergab für die Phasen 1, 2 und 3 für alle Patienten durchschnittlich (im Mittelwert) folgende Werte:

	Phase 1	Phase 2	Phase3
Minimale Hr	91/min	62/min	62/min
Mittlere Hr	102/min	72/min	70/min
Maximale Hr	120/min	85/min	84/min

**Tabelle 3: minimale, mittlere und maximale Herzfrequenz (Hr) in den Phasen 1, 2 und 3.**

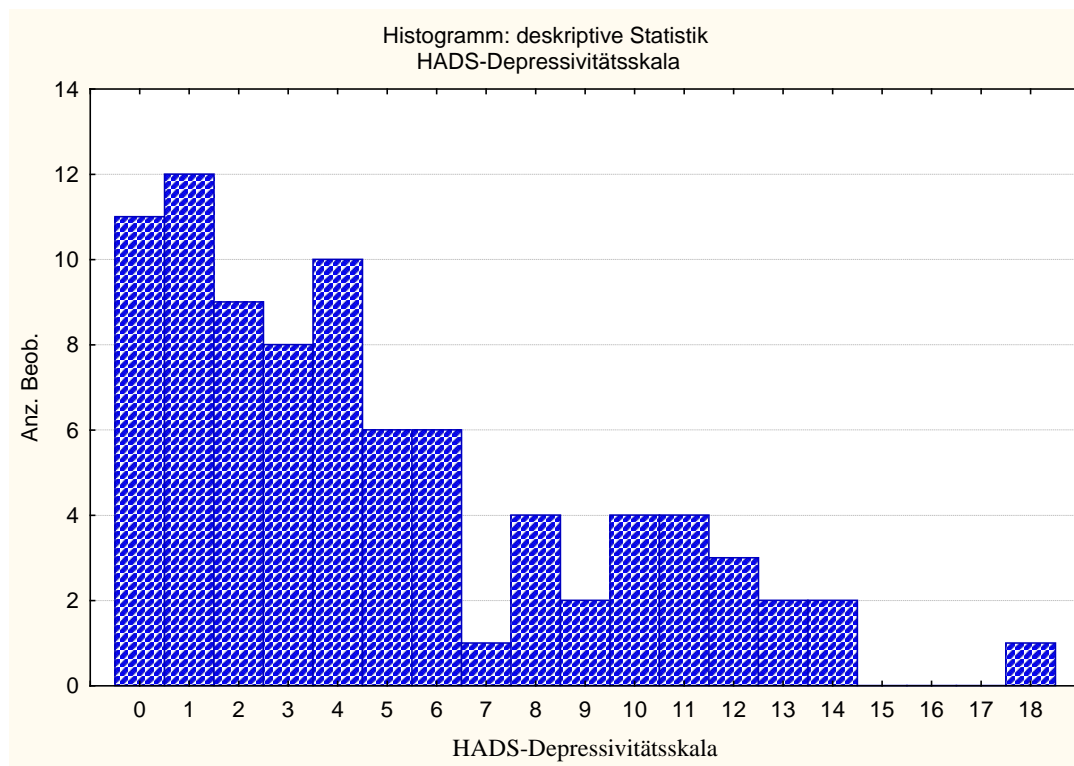
Folgende Tabelle stellt die Gruppen 2 und 3 gegenüber:

	Gruppe 2	Gruppe 3
Alter (Mittelwert)	70 Jahre	66 Jahre
Geschlecht:		
weiblich	40 (43 %)	4 (24 %)
männlich	54 (57 %)	13 (76 %)
kardiovaskuläre Risikofaktoren:		
Hypertonus	83 (88%)	14 (82%)
KHK	0	0
Z. n. Myokardinfarkt	0	0
Tabak:		
Raucher oder Ex-Raucher	45 (48 %)	8 (47 %)
Nicht-Raucher	49 (52 %)	9 (53 %)
Diabetes mellitus	0	0
mittlere Herzfrequenz (Hr) in 1/min	69	72
Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest (Mittelwert) in Metern	525	601

**Tabelle 4: Gegenüberstellung der Gruppen 2 und 3, deskriptive Statistik.**

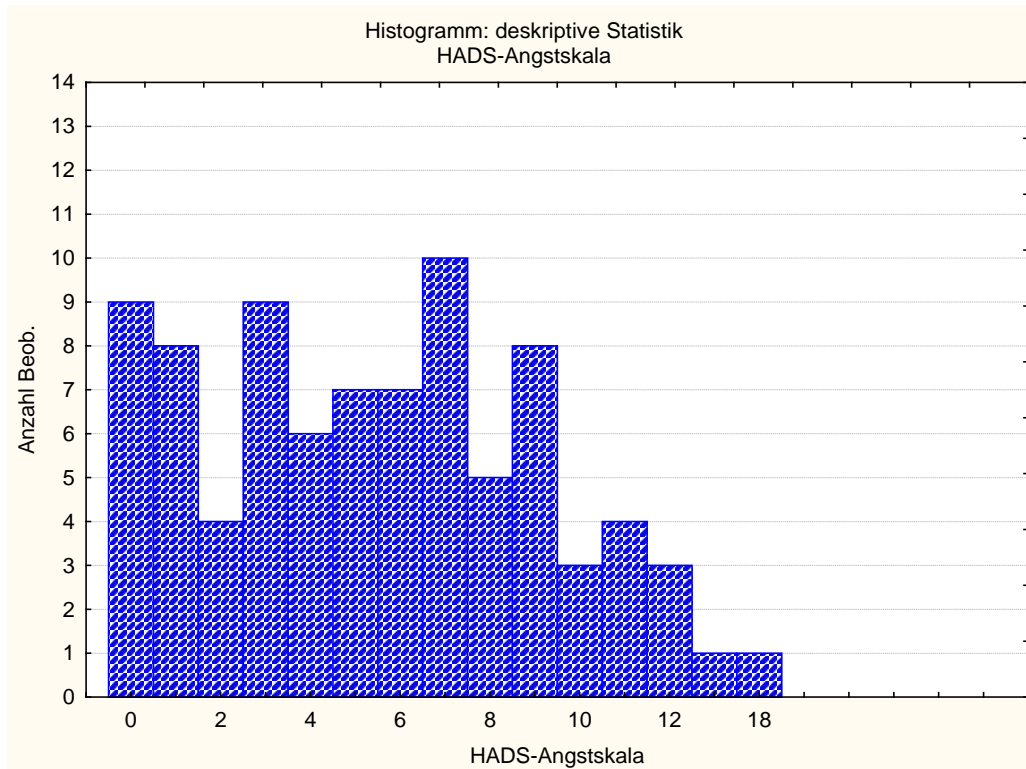
Die körperliche sowie psychische Befindlichkeit der Patienten wurde mittels Selbstbeurteilungsfragebogen angegeben und ergab bei den einzelnen Fragebögen folgende Summenwerte:



HADS:**Abbildung 8: Summenwerte der HADS-D-Skala (Depressivität) für das Querschnittpatientenkollektiv von 111 Patienten.**

HADS-D-Skala: auffällige Werte ( $\geq 11$ ): 12 Patienten,  $>7$  u  $<11$  sind 109 Patienten

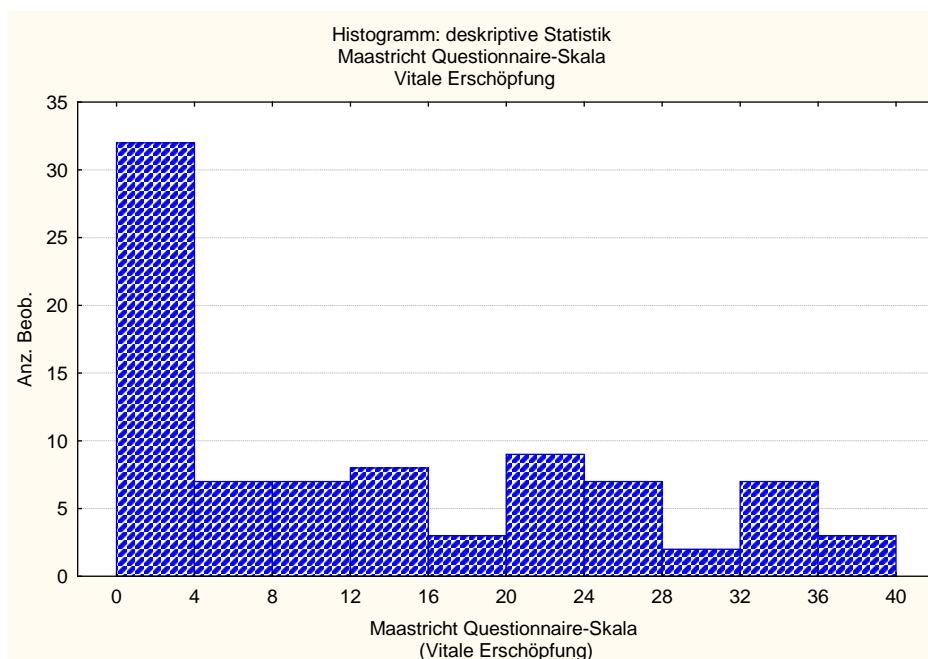
**Abbildung 9: Summenwerte der HADS-A-Skala (Angst) für das Querschnittpatientenkollektiv von 111 Patienten.**



HADS-A-Skala: auffällige Werte ( $\geq 11$ ): 9 Patienten,  $>7$  u  $<11$  sind 16 Patienten

#### Maastricht Questionnaire:

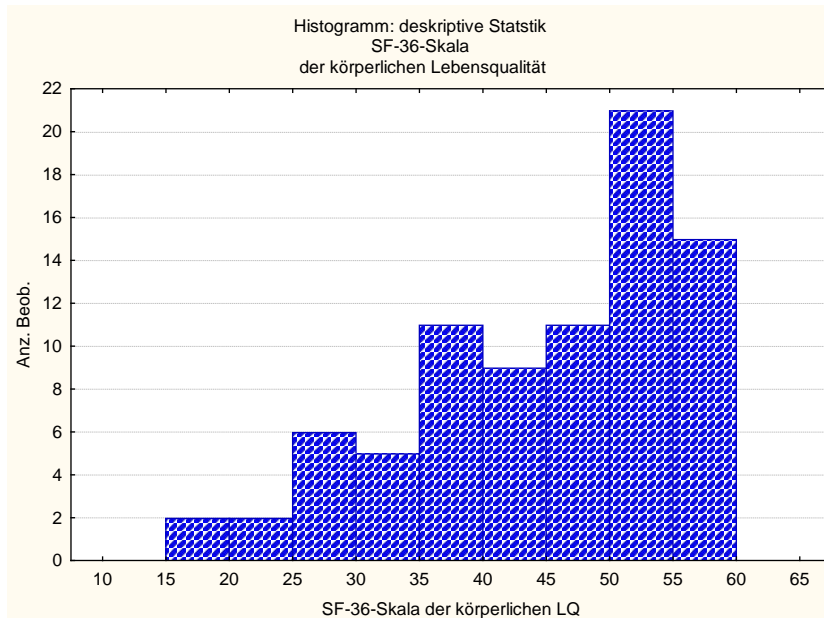
**Abbildung 10: Summenwerte der Maastricht Questionnaire-Skala (Vitale Erschöpfung) für das Querschnittpatientenkollektiv von 111 Patienten.**



Maastricht Questionnaire-Skala: > 40 sind 6 Patienten, 13 Patienten zwischen 30 und 40, > 19 sind insgesamt 28 Patienten

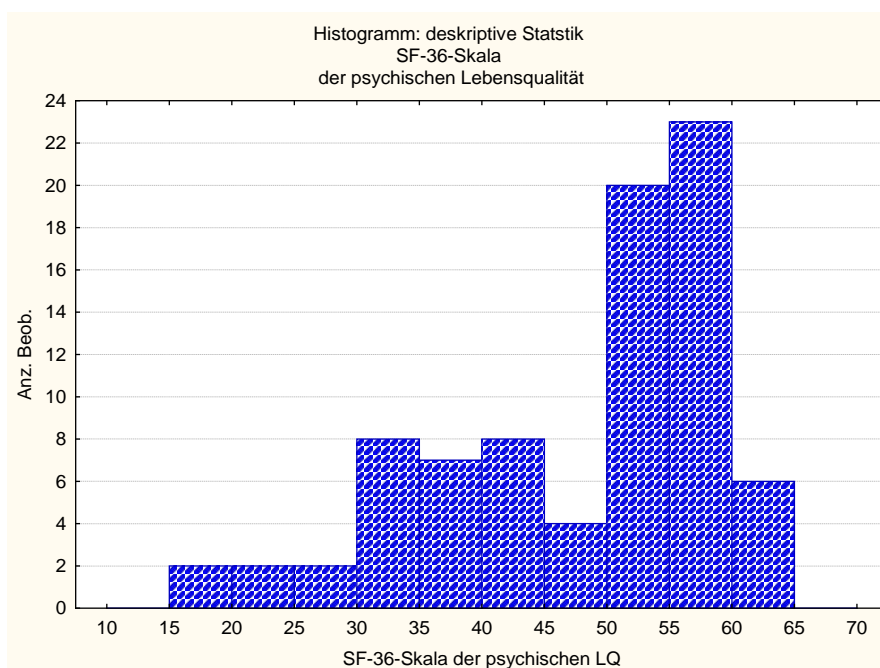
### SF-36:

**Abbildung 11: Werte der SF-36-Komponentenskala der körperlichen Lebensqualität für das Querschnittpatientenkollektiv von 111 Patienten.**



SF-36-Skala der körperlichen LQ: 4 Patienten unter 30, 11 Patienten zwischen 30 u 40, insgesamt 35 Patienten unter 50, keiner über 60

**Abbildung 12: Werte der SF-36-Komponentenskala der psychischen Lebensqualität für das Querschnittpatientenkollektiv von 111 Patienten.**



SF-36-Skala der psychischen LQ: 4 Patienten unter 30, 10 Patienten zwischen 30 u 40, insgesamt 29 Patienten unter 50, 6 Patienten über 60.

### 3.2 Korrelation zwischen HRV und Hr

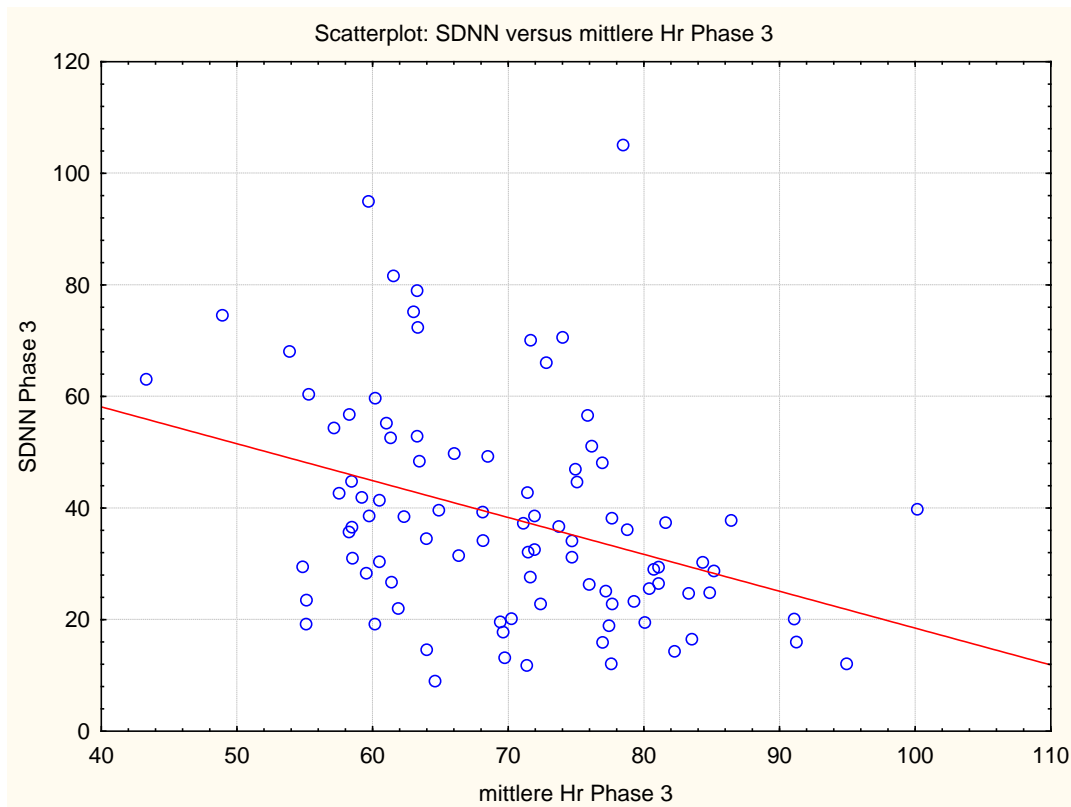
**Hypothese 1: Eine niedrige HRV korreliert mit einer hohen Hr.**

Für das Querschnittpatientenkollektiv mit 111 Patienten wurde mittels Spearman-Korrelationskoeffizient geprüft, ob eine niedrige HRV in Ruhe mit einer hohen Hr einhergeht.

Phase 3	SDNN	RMSSD	pNN50	LF	HF	Total Power	Log LF/HF	
Mittlere Hr	-0,38	-0,37	-0,35	-0,16	-0,38	-0,28	0,32	Rho
	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,15	< 0,01	0,01	< 0,01	p-Wert

**Tabelle 5: HRV-Parameter versus mittlere Hr in Phase 3. Signifikante Werte rot.**

Für die meisten HRV-Parameter (SDNN, RMSSD, pNN50, HF und Total Power) zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen niedriger HRV und hoher Hr, so dass die Hypothese 1 bestätigt werden kann. Keine signifikante Beziehung zur Hr zeigte die LF-HRV, Log LF/HF korrelierte positiv mit der Hr.

**Abbildung 13: mittlere Hr versus SDNN in Phase 3.**

### 3.3 Korrelation zwischen den einzelnen HRV-Parametern

#### **Hypothese 2: Die einzelnen HRV-Parameter korrelieren miteinander.**

Anhand der HRV-Werte des Gesamtpatientenkollektivs von 111 Patienten im Querschnitt wurde die Hypothese 2 geprüft. Dies wurde mittels Spearman-Korrelationskoeffizient innerhalb der jeweiligen Phase getestet. Das Ergebnis zeigte signifikante Korrelationen zwischen den einzelnen HRV-Parametern. Dabei korrelieren die Time Domain-Parameter untereinander hoch (Phase 3: SDNN versus RMSSD:  $\text{Rho} = 0,75$ ; SDNN versus pNN50:  $\text{Rho} = 0,76$ ; RMSSD versus pNN50:  $\text{Rho} = 0,88$ ). Die Frequency Domain-Parameter korrelieren untereinander mittelmäßig bis hoch (Phase 3: HF versus LF:  $\text{Rho} = 0,62$ ; Total Power versus LF:  $\text{Rho} = 0,77$ ; Total Power versus HF:  $\text{Rho} = 0,66$ ). Korrelationen zwischen Time Domain- und Frequency Domain-Parametern sind ebenfalls signifikant, aber für die meisten Parameter mit niedrigeren Korrelationskoeffizienten. Der Parameter Log LF/HF korreliert am wenigsten mit den anderen HRV-Parametern, in den meisten Gegenüberstellungen sogar nicht signifikant. Abgesehen vom Parameter Log LF/HF, der gesondert betrachtet werden muss, korrelieren die Parameter alle positiv miteinander.

Anhand folgender Tabellen ist die Höhe der Korrelationskoeffizienten abzulesen.

Spearman Rangkorrelation zwischen den einzelnen HRV-Parametern Patientenkollektiv im Querschnitt (111 Patienten) Phase 1 Rot markierte Korrelationen signifikant ab $p < 0,05$							
Phase 1	SDNN-1	RMSSD-1	pNN50-1	LF-1	HF-1	Total Power-1	Log LF/HF-1
SDNN-1							
RMSSD-1	0,77						
pNN50-1	0,7	0,9					
LF-1	0,64	0,41	0,27				
HF-1	0,74	0,67	0,62	0,74			
Total Power-1	0,7	0,47	0,39	0,91	0,82		
Log LF/HF-1	-0,26	-0,45	-0,53	0,07	-0,59	-0,16	

Tabelle 6: Korrelationen zwischen den einzelnen HRV-Parametern in Phase 1.

Spearman Rangkorrelation zwischen den einzelnen HRV-Parametern Patientenkollektiv im Querschnitt (111 Patienten) Phase 2 und 3 Rot markierte Korrelationen signifikant ab $p < 0,05$								
	SDNN-3	RMSSD-3	pNN50-3	LF-3	HF-3	Total Power-3	Log LF/HF-3	Phase 3
SDNN-2		0,75	0,76	0,52	0,47	0,73	-0,04	SDNN-3
RMSSD-2	0,74		0,88	0,45	0,65	0,56	-0,30	RMSSD-3
pNN50-2	0,80	0,88		0,39	0,58	0,52	-0,30	pNN50-3
LF-2	0,79	0,65	0,63		0,62	0,77	0,26	LF-3
HF-2	0,66	0,66	0,62	0,71		0,66	-0,58	HF-3
Total Power-2	0,54	0,40	0,43	0,69	0,65		-0,01	Total Power-3
Log LF/HF-2	0,04	-0,15	-0,13	0,18	-0,53	-0,16		Log LF/HF-3
Phase 2	SDNN-2	RMSSD-2	pNN50-2	LF-2	HF-2	Total Power-2	Log LF/HF-2	

Tabelle 7: Korrelationen zwischen den einzelnen HRV-Parametern in den Phasen 2 und 3.

### 3.4 HRV-Werte während der Taktatmung

#### Hypothese 3 a:

**Während der Taktatmung mit 6/min. sind maximale HRV-Werte zu erwarten.**

Es wurden HRV-Messungen in 3 verschiedenen Phasen analysiert:

Phase 1: Gehstrecke; 2 min (die letzten 2 Minuten des Gehstestes)

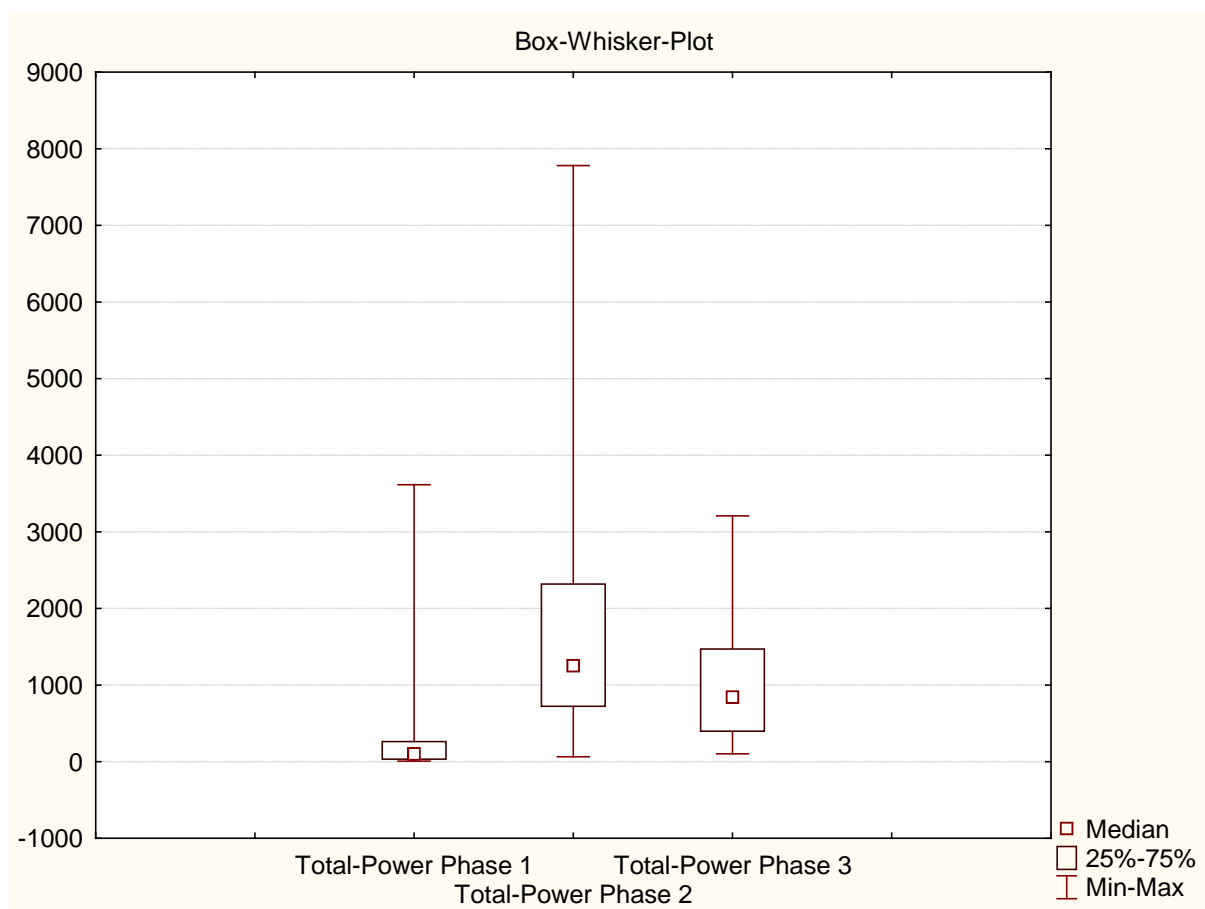
Phase 2: Taktatmung; 5min

Phase 3: Ruhephase; 5 min.

#### Phasenvergleich:

Phase 2 und Phase 3 unterscheiden sich nur in der Art der Atmung. Alle anderen Umstände sind identisch, d. h. der Patient sitzt, hatte ausreichend Erholungszeit nach der Gehstrecke und es wurden keine Provokationsmanöver o.ä. durchgeführt. Wie in der Einleitung (Kap.1.4.4, S.11) beschrieben, werden in Phase 2, d. h. während der Taktatmung, maximale HRV-Werte erwartet. Dieses Phänomen konnte in dieser Studie bestätigt werden. In dem folgenden Boxplot sind beispielhaft die Wertebereiche für den Parameter Total Power in den 3 verschiedenen Phasen dargestellt (s. Abbildung 14).

Abbildung 14: Vergleich des Wertebereiches der Total Power zwischen den Phasen 1, 2 und 3.



Die Phase 1 wurde nicht mit ausgewertet, da während der Gehstrecke eine erhöhte Herzfrequenz per se vorlag. Ob sich die HRV-Parameter zwischen den Phasen 2 und 3 signifikant unterscheiden, wurde mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben geprüft. Dabei konnte für die HRV-Parameter Total Power, HF und LF ein eindeutig signifikanter Unterschied festgestellt werden. Für die Parameter Total Power, HF und LF waren die Werte in Phase 2 signifikant erhöht im Vergleich zu den Werten in Phase 3 ( $p < 0,01$ ).

Folgende Tabellen zeigen Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der Phasen 2 und 3 für die Parameter Total Power, LF und HF:

	Gült. N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
<b>Total-Power-2</b>	84	1718,69	1250,35	63,83	7780,50	1504,52
<b>Total-Power-3</b>	89	1073,03	842,00	102,20	3208,10	807,40

Tabelle 8: Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der Phasen 2 und 3 für den Parameter Total Power.



	Gült. N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
<b>LF-2</b>	91	521,10	321,80	20,60	2339,00	520,24
<b>LF-3</b>	89	349,46	209,40	31,00	1963,60	384,07

**Tabelle 9: Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der Phasen 2 und 3 für den Parameter LF.**

	Gült. N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
<b>HF-2</b>	91	165,50	93,10	5,50	1798,00	232,86
<b>HF-3</b>	89	110,89	52,00	6,20	707,00	154,49

**Tabelle 10: Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der Phasen 2 und 3 für den Parameter HF.**

Alle HRV-Parameter im Vergleich zwischen Phase 2 und Phase 3 sind mit Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung im Anhang aufgeführt (s. Kap. 6.4 Tab. 25, S.144)

Des Weiteren wurde mittels Spearman Korrelationskoeffizienten geprüft, ob die genannten HRV-Werte der Phase 2 mit denen der Phase 3 korrelieren (s. Anhang Kap. 6.4 Tab. 26, S.144). Dabei zeigten sich signifikante Korrelationen ( $p\text{-Wert} < 0,01$ ), was bedeutet, dass die Werte in Phase 2 bestimmten Werten in Phase 3 zugeordnet werden können.

Demnach sind in der Phase der Taktatmung zumindest für die Parameter Total Power und HF signifikant höhere HRV-Werte erreicht worden, die sogar tendenziell um einen bestimmten Faktor angestiegen sind.

### **Hypothese 3 b:**

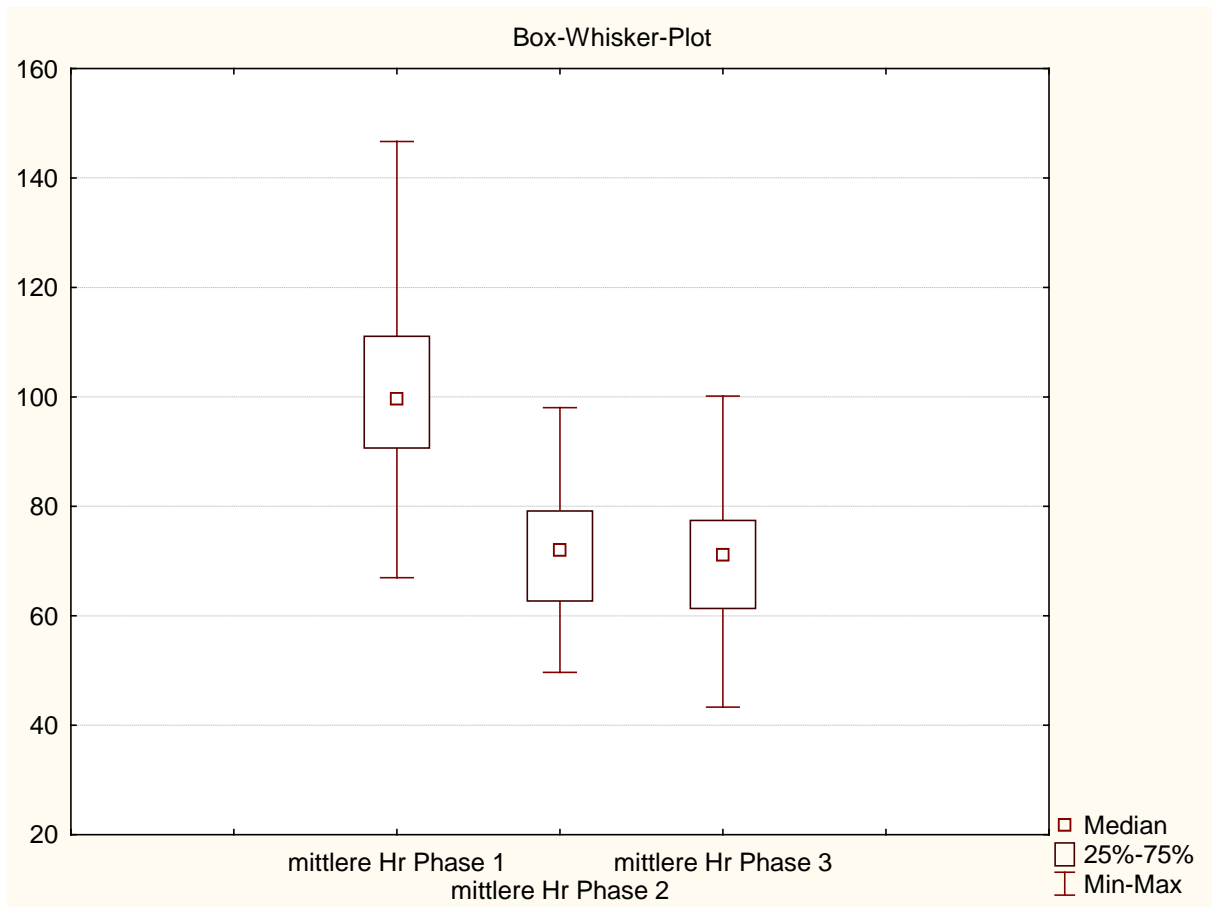
#### **Die Herzfrequenzen unterscheiden sich bei spontaner Ruheatmung und Taktatmung mit 6/min. nicht.**

Um sicher zu stellen, dass die erhöhte HRV in Phase 2 nicht durch eine unterschiedliche Höhe der Herzfrequenz per se verursacht ist, wurde die Hypothese 3b geprüft.

Mittels Gegenüberstellung von gepaarten, d. h. abhängigen Stichproben (Messwiederholungs-ANOVA) konnte gezeigt werden, dass bei den einzelnen Patienten kein signifikanter Unterschied der Herzfrequenzen zwischen den Phasen 2 und 3 bestand. Diese Konstanz der Herzfrequenz zwischen den Phasen 2 und 3 konnte sowohl für die mittlere Herzfrequenz als auch für die minimale und maximale Herzfrequenz der Patienten gezeigt werden.

Abbildung 15 stellt die mittlere Herzfrequenz aller Patienten in den drei verschiedenen Phasen dar.

Abbildung 15: Mittlere Herzfrequenz (Hr) aller Patienten in den Phasen 1, 2 und 3.



Bei körperlicher Belastung wie beim Gehtest in Phase 1 ist die Herzfrequenz erwartungsgemäß erhöht. Zwischen den beiden Phasen 2 und 3, die sich nur durch die Taktatmung unterscheiden, gab es im Mittel für die gesamte Gruppe keine Differenzen in der Herzfrequenz. Folgende Tabelle zeigt Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der Phasen 2 und 3 für die minimale, mittlere und maximale Hr:

	Gült. N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
<b>Hr_min 2</b>	99	62,35	61,84	44,64	89,82	10,20
<b>Hr_min 3</b>	93	62,45	61,92	38,66	89,29	9,94
<b>Hr_med 2</b>	99	72,27	72,03	49,68	98,04	10,70
<b>Hr_med 3</b>	93	70,00	71,13	43,33	100,17	10,63
<b>Hr_max 2</b>	99	85,95	83,80	53,00	146,02	18,88
<b>Hr_max 3</b>	93	83,60	81,70	49,34	146,37	16,32

Tabelle 11: minimale, mittlere und maximale Hr in Phasen 2 und 3 (deskriptiv).

Außerdem wurde mittels Spearman Korrelationskoeffizient untersucht, ob eine Konstanz der Herzfrequenz auch auf individueller Ebene besteht. Dabei zeigte sich eine sehr hohe Korrelation ( $Rho = 0,94$ ;  $p\text{-Wert} < 0,01$ ). Durch den gleichen Mittelwert als auch durch die hohe Korrelation kann die Hr zwischen der Phase 2 und 3 als weitestgehend konstant beurteilt werden. Demnach lassen sich die unterschiedlichen HRV-Werte zwischen den Phasen 2 und 3 nicht durch eine unterschiedliche Herzfrequenz erklären, sondern können allein auf die Taktatmung zurückgeführt werden.

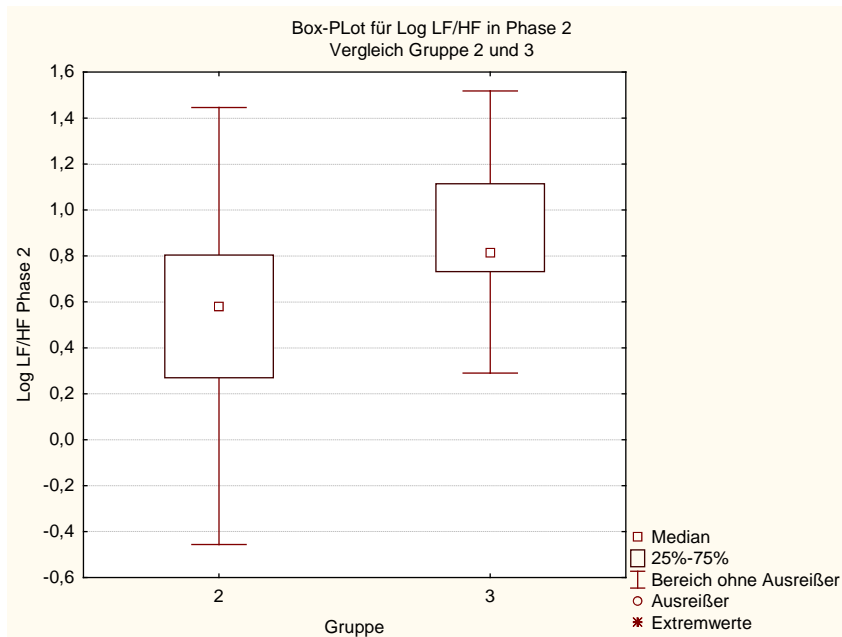
### **3.5 Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und HRV sowie Hr**

**Hypothese 4 a: Eine diastolische Dysfunktion geht mit einer niedrigen HRV einher.**

Diese Hypothese wurde geprüft, indem die Gruppe der Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion (Gruppe 2) der Gruppe Patienten ohne diastolische Dysfunktion (Gruppe 3) gegenübergestellt wurde. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde geprüft, ob sich die beiden Gruppen 2 und 3 hinsichtlich HRV-Parameter signifikant unterscheiden. Das Signifikanzniveau betrug 0,05.

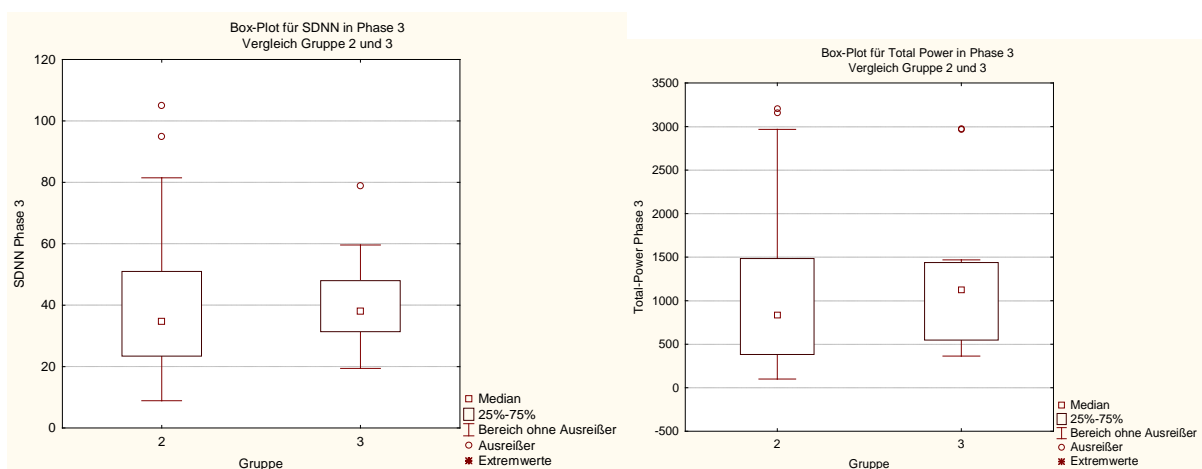
Das Ergebnis erbrachte in fast allen HRV-Parametern keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3. Nur in Phase 2 (Taktatmung) ist der HRV-Parameter Log LF/HF in der Gruppe der Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion reduziert ( $p < 0,01$ ).

**Abbildung 16: HRV-Parameter Log LF/HF in Phase 2, bei dem ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 2 (mit diastolische Dysfunktion) und Gruppe 3 (ohne diastolische Dysfunktion) gezeigt werden konnte.**



In allen anderen HRV-Parametern in den drei Phasen ergaben sich zwischen der Gruppe der Patienten mit diastolischer Dysfunktion (Gruppe 2) und der Gruppe mit normaler diastolischer Funktion (Gruppe 3) keine signifikanten Unterschiede. Es konnte aber v. a. in Phase 3 in den meisten Parametern (SDNN, RMSSD, pNN50, HF, Total Power) eine Tendenz zu niedrigeren HRV-Werten in der Gruppe 2 festgestellt werden (s. Abbildung 17).

**Abbildung 17: Vergleich der HRV-Parameter zwischen den Gruppen 2 und 3. Tendenz zu niedrigeren HRV-Werten in der Gruppe 2 (isolierte diastolische Dysfunktion). Hier beispielhaft dargestellt anhand des Time Domain-Parameters SDNN und Frequency Domain-Parameters Total Power in Phase 3.**



Des Weiteren wurde getestet, ob der Diagnoseparameter für eine diastolische Dysfunktion  $E/e'$  (s. Kap. 2.2.1.2, S.32) mit den HRV-Werten korreliert. Dies wurde mittels Spearman-Korrelationskoeffizient geprüft und ergab keine signifikanten Korrelationen. Es konnten auch keine einheitlichen Tendenzen erkannt werden. Folgende Tabelle zeigt den Korrelationskoeffizienten Rho mit p-Wert der Gegenüberstellungen des Diagnoseparameters  $E/e'$  und den einzelnen HRV-Parametern.

HRV-Parameter in Phase 3	Gültige	Rho	p-Wert
$E/e'$ & SDNN	97,00	-0,11	0,30
$E/e'$ & r-MSSD	97,00	-0,06	0,53
$E/e'$ & pNN50	97,00	-0,06	0,57
$E/e'$ & LF	89,00	-0,08	0,44
$E/e'$ & HF	89,00	-0,02	0,85
$E/e'$ & Total	89,00	-0,10	0,37
$E/e'$ & Log LF/HF	89,00	-0,04	0,72

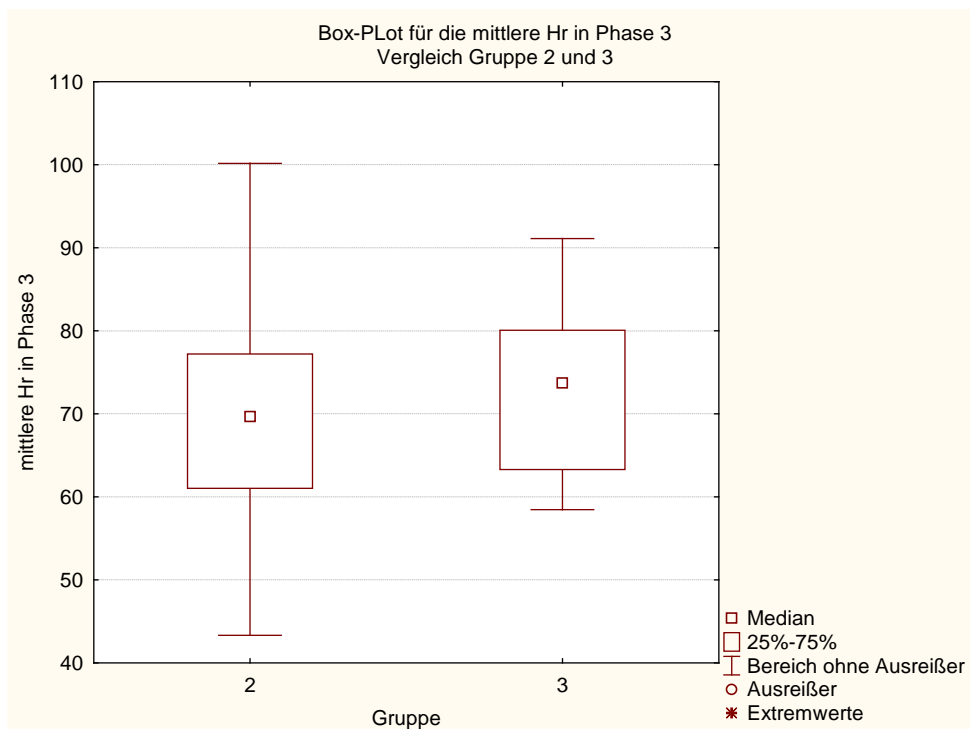
**Tabelle 12: Korrelationen zwischen  $E/e'$  und HRV-Parametern in der Phase 3. Keine signifikanten Korrelationen.**

Da der Unterschied in den HRV-Parametern zwischen beiden Gruppen nicht sehr groß ist, wurde in allen weiteren Untersuchungen kein Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne diastolische Dysfunktion gemacht. Die Gruppen 2 und 3 wurden demzufolge zusammengefasst und nur in bestimmten Fällen, bei denen eine separate Betrachtung interessant war, einzeln analysiert.

#### **Hypothese 4 b: Eine diastolische Dysfunktion geht mit einer hohen Hr einher.**

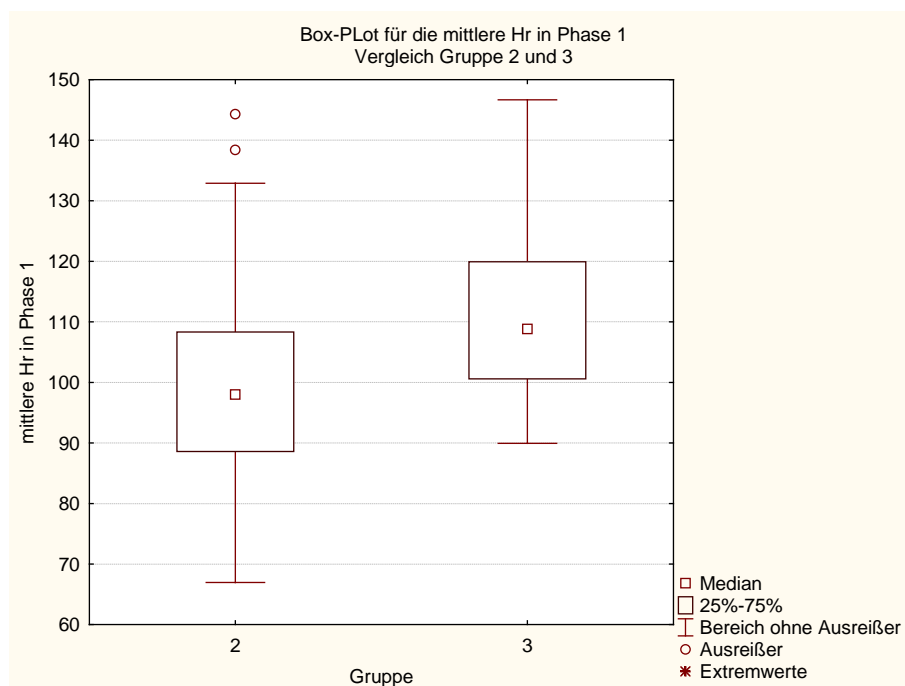
Es wurde untersucht, ob das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion einen Einfluss auf die Herzfrequenz hat. Mittels Mann-Whitney-U-Test konnte gezeigt werden, dass sich die Höhe der Ruheherzfrequenzen zwischen Gruppe 2 und 3 nicht signifikant unterscheidet. Für die Ruheherzfrequenz, gemessen vor dem 6MWT, ergab sich ein p-Wert von 0,16, für die mittlere Hr in Phase 2 ergab sich ein p-Wert von 0,24 und für die mittlere Hr in Phase 3 ein p-Wert von 0,29. Es konnte aber für alle drei genannten Zeitpunkte eine Tendenz zu niedrigeren Hr-Werten in der Gruppe 2 festgestellt werden (s. Abbildung 18).

**Abbildung 18: Vergleich der Herzfrequenz in Phase 3 zwischen den Gruppen 2 und 3. Tendenz zu niedrigeren Hr-Werten in der Gruppe 2 (isolierte diastolische Dysfunktion).**



Für die Hr in Phase 1, der Gehphase, zeigte sich mittels Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied ( $p$ -Wert  $< 0,01$ ) zwischen den Gruppen 2 und 3 in dem Sinne, dass in der Gruppe 2 signifikant niedrigere Hr-Werte gemessen wurden als in der Gruppe 3 (s. Tabelle 13).

**Abbildung 19: Vergleich der Herzfrequenz in Phase 1 zwischen den Gruppen 2 und 3. Signifikant niedrigere Hr-Werte in der Gruppe 2 (isolierte diastolische Dysfunktion) ( $p < 0,01$ ).**



Folgende Tabelle 13 zeigt den Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der Hr (/min) in den Phasen 1, 2 und 3 sowie in Ruhe vor dem 6MWT in den Gruppen 2 und 3 zum Vergleich:

	<b>Gült. N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Stdabw.</b>
<b>Gr 2: mittlere Hr Phase 1</b>	80,00	99,01	97,96	66,96	144,31	15,84
<b>Gr 3: mittlere Hr Phase 1</b>	16,00	110,62	108,79	89,94	146,67	14,23
<b>Gr 2: mittlere Hr Phase 2</b>	82,00	71,75	70,44	49,68	98,04	10,99
<b>Gr 3: mittlere Hr Phase 2</b>	17,00	74,74	76,51	59,03	93,54	9,09
<b>Gr 2: mittlere Hr Phase 3</b>	78,00	69,51	69,70	43,33	100,17	10,84
<b>Gr 3: mittlere Hr Phase 3</b>	15,00	72,55	73,73	58,46	91,11	9,35
<b>Gr 2: Ruhe-Hr vor dem 6MWT</b>	94,00	69,02	67,50	45,00	103,00	11,31
<b>Gr 3: Ruhe-Hr vor dem 6MWT</b>	17,00	71,94	71,00	59,00	87,00	7,61

**Tabelle 13: Hr (/min) mit Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung in den Phasen 1, 2 und 3 sowie in Ruhe vor dem 6MWT in den Gruppen 2 und 3 zum Vergleich.**

Des Weiteren wurde getestet, ob der Diagnoseparameter für eine diastolische Dysfunktion  $E/e'$  (s. Kap. 2.2.1.2, S.32) mit der mittleren Hr korreliert. Dies wurde mittels Spearman-Korrelationskoeffizient geprüft und ergab signifikante Korrelationen. Folgende Tabelle zeigt den Korrelationskoeffizienten Rho mit p-Wert der Gegenüberstellungen des Diagnoseparameters  $E/e'$  und der mittleren Hr in den Phasen 1, 2 und 3.

<b><math>E/e'</math> versus mittlere Hr vor dem 6MWT sowie in Phase 1, 2 und 3</b>	<b>Gültige</b>	<b>Rho</b>	<b>p-Wert</b>
<b><math>E/e'</math> &amp; mittlere Hr vor dem 6MWT</b>	111	-0,20	0,03
<b><math>E/e'</math> &amp; mittlere Hr in Phase 1</b>	96	-0,26	0,01
<b><math>E/e'</math> &amp; mittlere Hr in Phase 2</b>	99	-0,26	0,01
<b><math>E/e'</math> &amp; mittlere Hr in Phase 3</b>	93	-0,27	0,01

**Tabelle 14: Korrelationen zwischen  $E/e'$  und mittlerer Hr vor dem 6MWT sowie in den Phasen 1, 2 und 3.**

Somit korreliert ein hoher Wert des Quotienten  $E/e'$  mit niedrigen Werten der mittleren Hr.

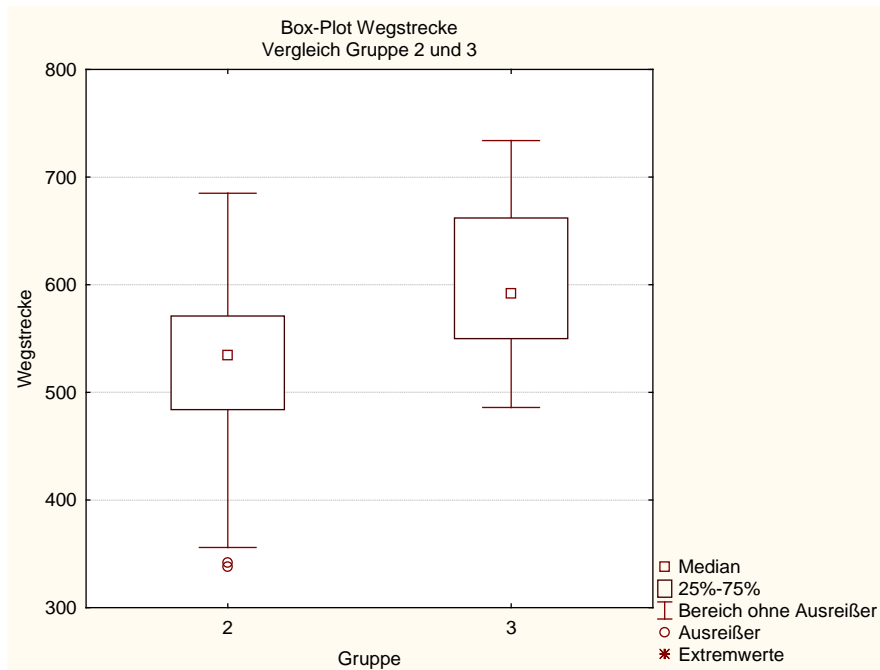
### **3.6 Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und Wegstrecke**

**Hypothese 4 c: Eine diastolische Dysfunktion geht mit einer kurzen Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest einher.**

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde geprüft, ob sich die beiden Gruppen in Hinblick auf die zurückgelegte Wegstrecke in sechs Minuten unterscheiden. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit diastolischer Dysfunktion eine signifikant kürzere Wegstrecke zurückgelegt wurde ( $p < 0,01$ ).



**Abbildung 20: Vergleich der beiden Gruppen 2 und 3 bezüglich der zurückgelegten Wegstrecke im 6MWT.**



### 3.7 Korrelation zwischen Befindlichkeit und HRV sowie Hr

**Hypothese 5 a: Depressive Symptome, Angst, Vitale Erschöpfung und niedrige Lebensqualität korrelieren mit einer niedrigen HRV.**

Zur Einschätzung der körperlichen und psychischen Befindlichkeit wurden die Fragebögen HADS, SF36 und Maastricht Questionnaire verwendet (s. Kap. 2.2.4, S. 39). In der folgenden Tabelle ist zur Übersicht für die einzelnen Fragebögen der Skalenbereich mit Wertung aufgeführt.

Befindlichkeit	Fragebogen	Skalenbereich	Wertung: negative Befindlichkeit
Depressivität	HADS-D	0 - 21	hoher Wert
Angst	HADS-A	0 - 21	hoher Wert
Vitale Erschöpfung	Maastricht Questionnaire	0 - 42	hoher Wert
Lebensqualität körperlich	SF 36 Körperliche LQ	0 - 100	niedriger Wert
Lebensqualität psychisch	SF 36 Psychische LQ	0 - 100	niedriger Wert

**Tabelle 15: Eingesetzte Selbstbeurteilungsfragebögen zur Befindlichkeit.**

## Depressivität

Mittels Spearman-Korrelationskoeffizient wurde geprüft, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen HADS-D-Skala, d. h. depressiven Symptomen, und HRV-Parametern vorliegt. Der Spearman-Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei ein Wert von +/-1 die größtmögliche Korrelation und ein Wert von 0 gar keine Korrelation darstellt. In der folgenden Tabelle sind die Analysen zur Korrelation zwischen Depressivitätsskala (HADS-D) und einzelnen HRV-Parametern in Phase 3 aufgeführt.

Spearman Rangkorrelation signifikant ab $p < 0,05$ signifikante Korrelation rot markiert			
HADS-D versus HRV-Parameter Phase 3	Gültige - N	Spearman - R	p-Niveau
HADS-D & SDNN	76	0,05	0,66
HADS-D & RMSSD	76	-0,01	0,95
HADS-D & pNN50	76	0,07	0,54
HADS-D & LF	70	0,25	0,04
HADS-D & HF	70	0,14	0,25
HADS-D & Total Power	70	0,20	0,09
HADS-D & Log LF/HF	70	0,05	0,68

**Tabelle 16: Korrelationen zwischen HADS-D-Skala (Depressivität) und HRV-Parametern.**

In Phase 3 zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem HRV-Parameter LF und der HADS-D-Skala. Bei höheren Werten auf der HADS-D-Skala, d. h. bei höherem Depressivitätsgrad, zeigte sich eine Erhöhung im LF-Parameter.

Für alle anderen Paarungen von HRV-Parametern und HADS-D-Skala konnten keine signifikanten Korrelationen gezeigt werden. Es konnten auch in keiner der drei Testphasen einheitliche Tendenzen in die vermutete Richtung aufgezeigt werden. Die in dieser Studie erhobenen Daten konnten demnach außer in einem Parameter den Zusammenhang zwischen Depressivität und HRV nicht bestätigen.

## Angst

Ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen HADS-A-Skala, d. h. Angst, und HRV-Parametern vorliegt, wurde ebenfalls mittels Spearman-Korrelationskoeffizient geprüft. Hierbei konnten in keiner der Paarungen von HRV-Parametern und HADS-A-Skala signifikante Korrelationen gezeigt werden.

## Lebensqualität

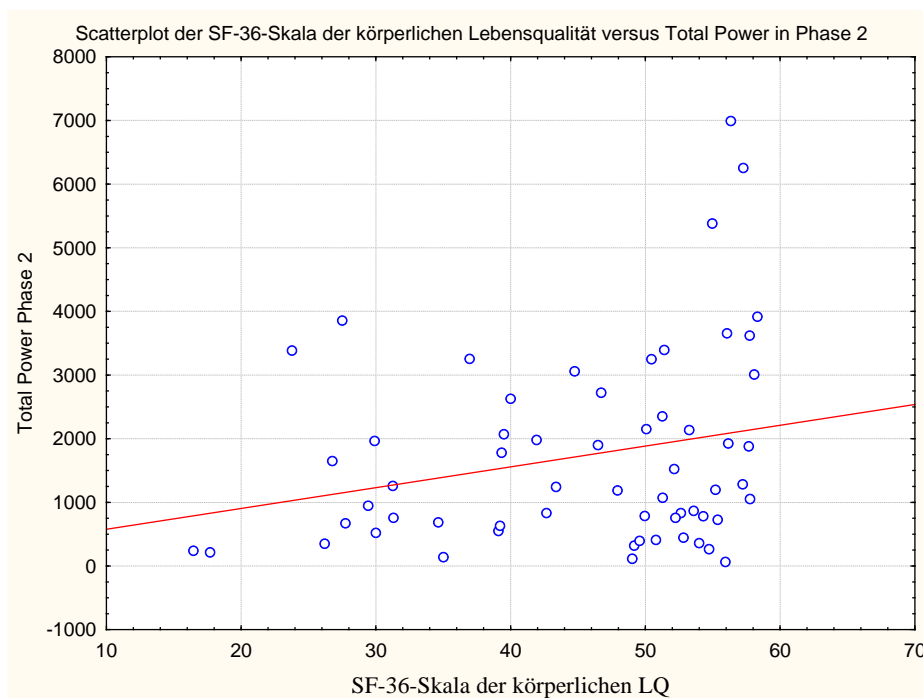
Es wurde sowohl die körperliche, als auch die psychische Lebensqualität mittels Spearman-Korrelationskoeffizient auf Beziehungen zur HRV untersucht.

### Körperliche Lebensqualität

Es konnte in Einzelfällen eine signifikante Korrelation zwischen HRV-Parametern und SF36-Skalenwerten der körperlichen Summenskala gezeigt werden, die im Folgenden veranschaulicht sind.

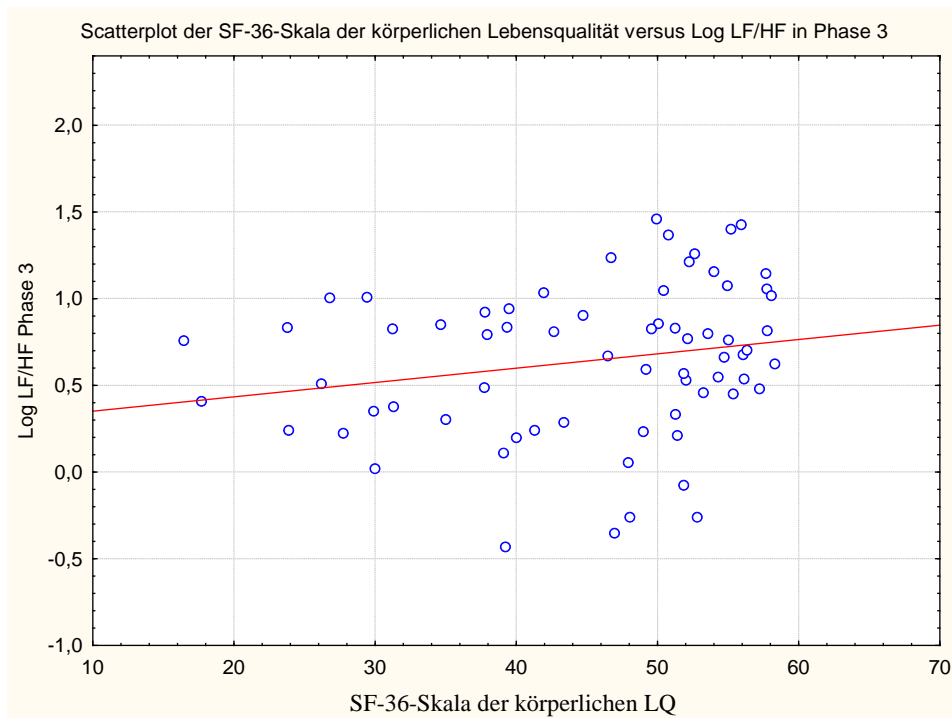
### HRV-Parameter Total Power in Phase 2:

**Abbildung 21: SF-36-Skala der körperlichen LQ versus Total Power in Phase 2. N= 60; Rho= 0,26; p-Wert= 0,04**



### HRV-Parameter Log LF/HF in Phase 3:

**Abbildung 22: SF-36-Skala der körperlichen LQ versus Log LF/HF in Phase 3. N= 68; Rho= 0,25; p-Wert= 0,04.**

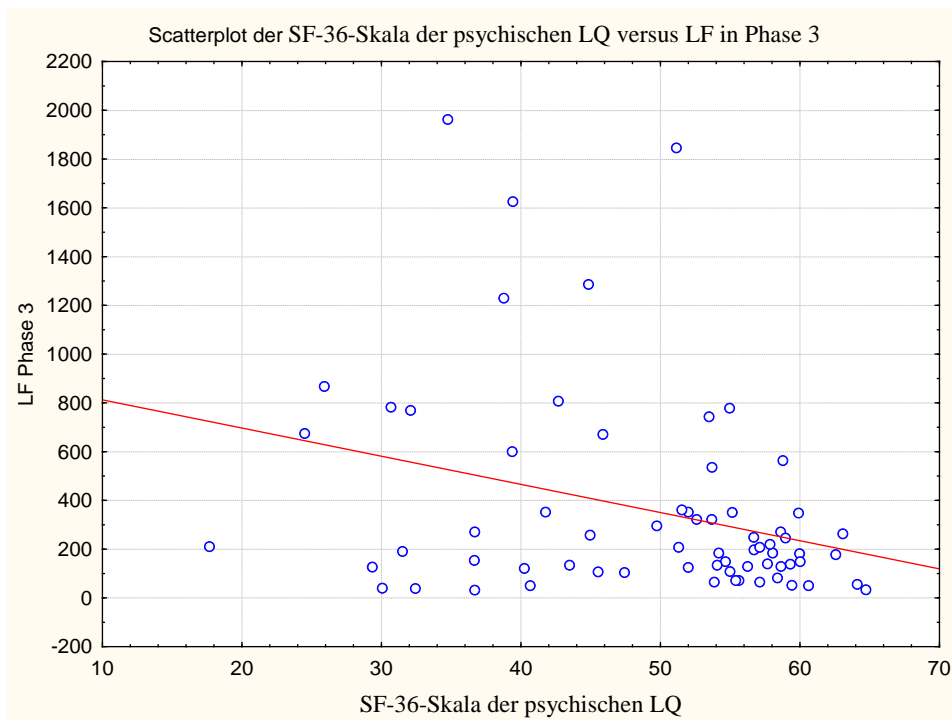
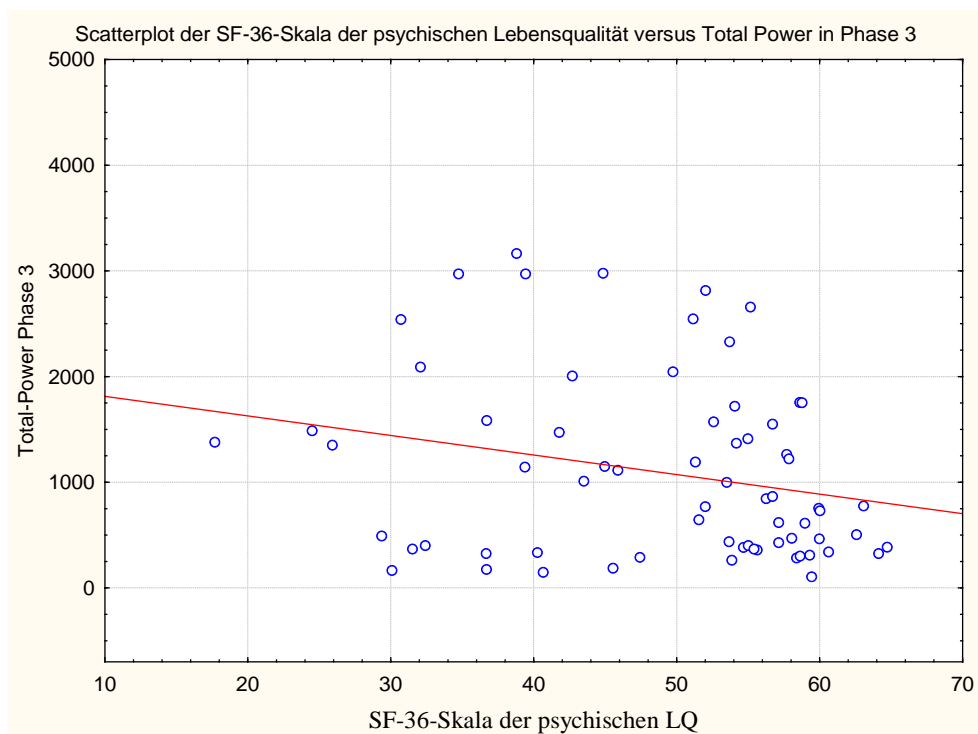


In den aufgeführten Paarungen korreliert eine hohe körperliche Lebensqualität mit hohen Total-Power- bzw. hohen Log-LF/HF-Werten der HRV.

Für den Zusammenhang von körperlicher Lebensqualität und HRV kann festgehalten werden, dass sich für den Parameter Total Power in Phase 2 und für den Parameter Log LF/HF in Phase 3 eine die Hypothese bestätigende signifikante Korrelation zeigte. In allen anderen HRV-Parametern in den einzelnen Phasen ergaben sich jedoch keine signifikanten Korrelationen.

### **Psychische Lebensqualität**

Es konnte in Einzelfällen eine signifikante Korrelation zwischen HRV-Parametern und SF36-Skalenwerten der psychischen Summenskala gezeigt werden. Im Folgenden werden beispielhaft die signifikanten Ergebnisse aus der Phase 3 im Scatterplot dargestellt:

HRV-Parameter LF in Phase 3:**Abbildung 23: SF-36-Skala der psychischen LQ versus LF in Phase 3. N= 68; Rho= - 0,29; p-Wert= 0,02.**HRV-Parameter Total Power in Phase 3:**Abbildung 24: SF-36-Skala der psychischen LQ versus Total Power in Phase 3. N= 68; Rho= - 0,25; p-Wert= 0,04**

In den aufgeführten Paarungen korreliert eine hohe psychische Lebensqualität mit niedrigen LF Werten bzw. niedrigen Total Power Werten der HRV in Phase 3. Für den Parameter Total Power in Phase 3 ist die Polung des Korrelationskoeffizienten entgegen der aufgestellten Hypothese. Das Ergebnis für den Parameter LF ist erwartungskonform.

Bei einigen Paarungen von HRV-Parametern und SF36-Skala der psychischen Lebensqualität zeigten sich signifikante Korrelationen. Jedoch war die Polung des Korrelationskoeffizienten in einigen Paarungen entgegen der aufgestellten Hypothese. In allen anderen HRV-Parametern in den einzelnen Phasen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zur psychischen Lebensqualität.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Zusammenhang zwischen körperlicher sowie psychischer Lebensqualität und HRV anhand dieser erhobenen Daten nicht als pauschal geltend angenommen werden kann.

### **Vitale Erschöpfung**

Bei der Untersuchung von vitaler Erschöpfung anhand des Maastricht Questionnaires zeigte sich in keiner Gegenüberstellung zu den HRV-Parametern eine signifikante Korrelation.

### Zusammenfassung: Korrelation zwischen Befindlichkeit und HRV:

Es konnten nur einige signifikante Korrelationen zwischen HRV-Parametern und Fragebogenskalen hergestellt werden. In einigen Paarungen gab es zumindest Tendenzen in die erwartete Richtung, in anderen jedoch auch Tendenzen entgegen der aufgestellten Hypothese. Demnach konnte in dieser Studie kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Befindlichkeit und HRV belegt werden.

### Hypothese 5 b: Depressive Symptome, Angst, Vitale Erschöpfung und niedrige Lebensqualität korrelieren mit einer hohen Hr.

Mittels Spearman-Korrelationskoeffizient wurde geprüft, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen Befindlichkeit und (Ruhe-) Herzfrequenz (Hr) vorliegt. Es wurden depressive Symptome (HADS-D), Angst (HADS-A), Vitale Erschöpfung (Maastricht Questionnaire) sowie körperliche und psychische Lebensqualität (SF-36) getestet. Dabei konnten in keinen Gegenüberstellungen signifikante Korrelationen gezeigt werden. Auch Tendenzen waren nicht einheitlich zu verzeichnen.

## 3.8 Korrelation zwischen Befindlichkeit und Wegstrecke

### Hypothese 5 c: Depressive Symptome, Angst, Vitale Erschöpfung und niedrige Lebensqualität korrelieren mit einer kurzen Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest.

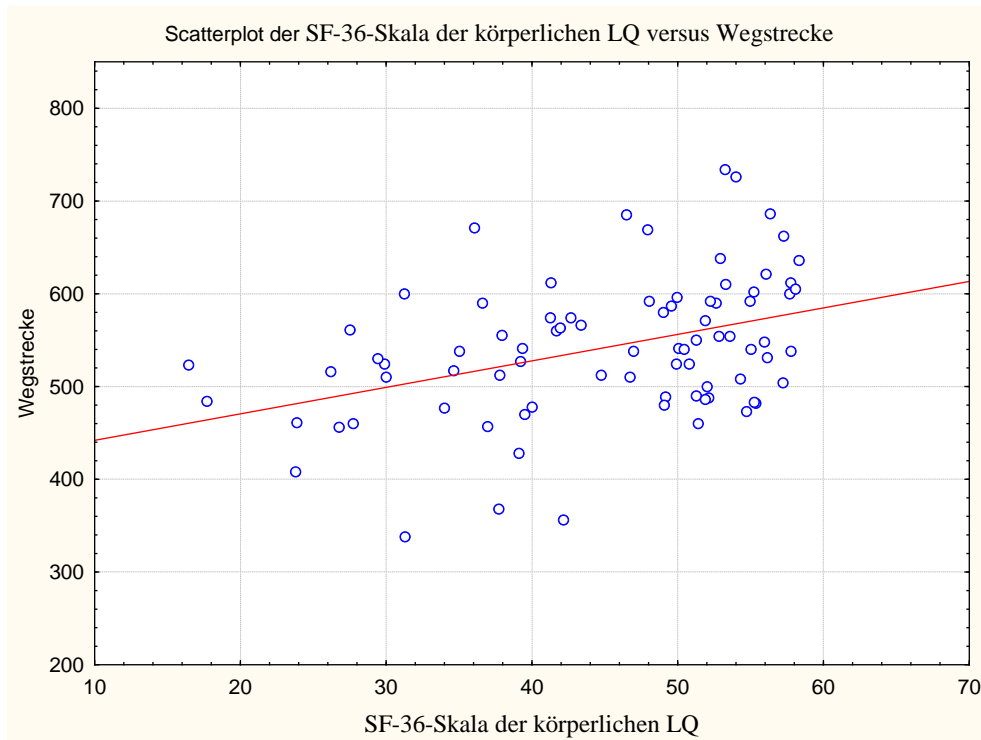
Mittels Spearman-Korrelationskoeffizient für nichtparametrische Verfahren wurde geprüft, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen Befindlichkeit und Länge der zurückgelegten Wegstrecke in 6 Minuten vorliegt. Dieser Zusammenhang konnte bestätigt werden, d. h. Patienten mit negativem Befinden haben eine kurze Wegstrecke zurückgelegt. Dieser Zusammenhang zeigte sich anhand aller fünf Fragebogenskalen. Die Höhe des Korrelationskoeffizienten ist bei den einzelnen Fragebögen verschieden und in absteigender Reihenfolge in der Tabelle 17 aufgelistet.

Befindlichkeit	Fragebogen	gültige N	Korrelationskoeffizient Rho	p-Wert
körperliche LQ	SF-36 körperliche LQ	82	0,40	< 0,01
Vitale Erschöpfung	Maastricht Questionnaire	82	-0,31	< 0,01
Depressivität	HADS-D	85	-0,23	0,04
psychische LQ	SF-36 psychische LQ	85	0,14	0,21
Angst	HADS-A	85	-0,08	0,45

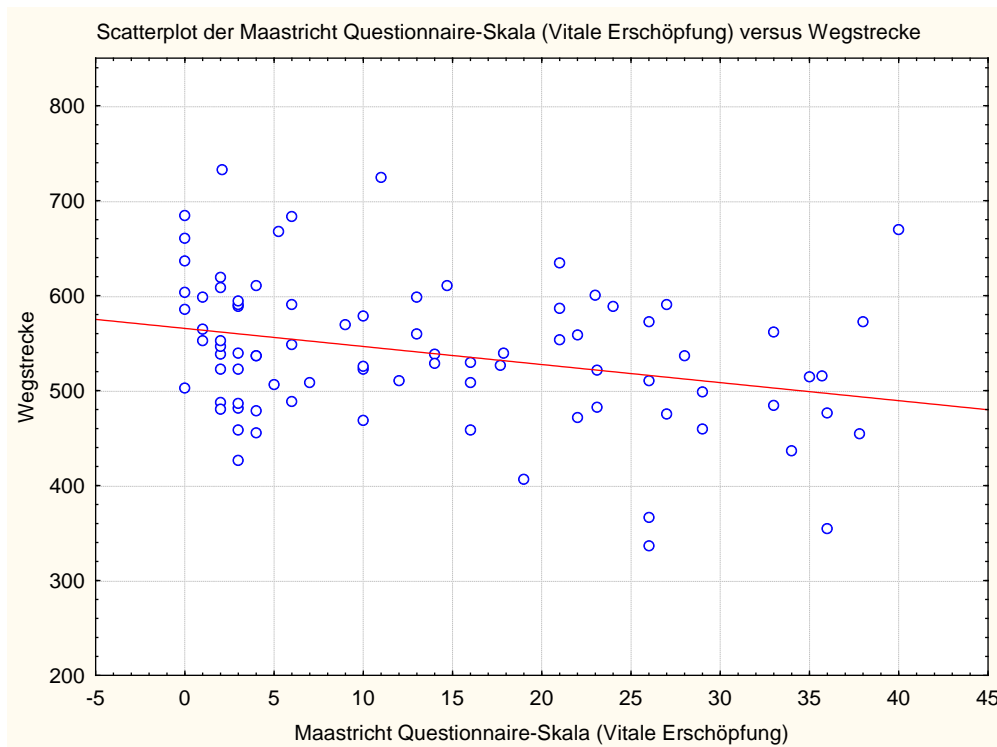
Tabelle 17: Korrelationen zwischen subjektivem Befinden und zurückgelegter Wegstrecke. Signifikante Werte sind rot markiert.

Für die körperliche Lebensqualität zeigte sich der größte Korrelationskoeffizient, gefolgt von „Vitaler Erschöpfung“ sowie Depressivität. Für Angst und psychische Lebensqualität ergab sich eine schwache Tendenz in die erwartete Richtung. Im Folgenden sind Scatterplots für die körperliche LQ und Vitale Erschöpfung versus Wegstrecke zur Veranschaulichung dargestellt (s. Abbildung 25 und Abbildung 26):

**Abbildung 25: SF-36-Skala der körperlichen LQ versus Wegstrecke.**





**Abbildung 26: Maastricht Questionnaire-Skala (Vitale Erschöpfung) versus Wegstrecke.**

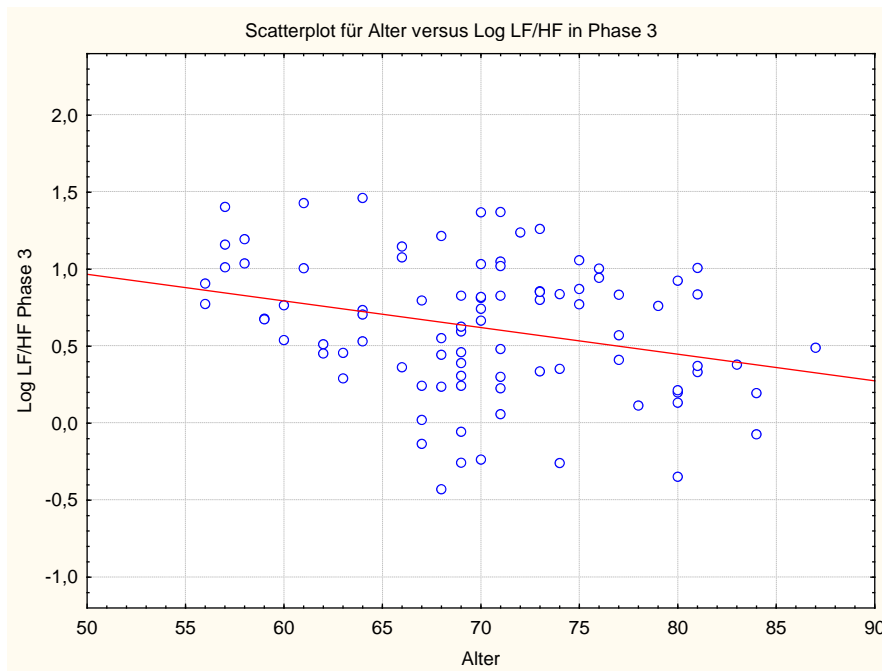
Somit kann die Hypothese, dass Patienten mit negativem subjektivem Befinden eine kurze Wegstrecke zurückgelegt haben, bestätigt werden.

### 3.9 Nebenhypothesen

#### 3.9.1 Korrelationen zwischen Alter, Tabakabusus sowie Leistungsfähigkeit im 6MWT und der HRV

**Hypothese 6: Alter, Tabakabusus und Leistungsfähigkeit im 6MWT korrelieren mit der HRV.**

Der Zusammenhang zwischen höherem Alter und niedriger HRV wurde mittels Spearman-Korrelationskoeffizient auf Signifikanz geprüft. In Phase 3 zeigte sich nur im Parameter Log LF/HF eine signifikante Korrelation zum Alter. Hier ergaben sich niedrigere Werte des Parameters Log LF/HF bei steigendem Alter ( $p = 0,04$ ) (s. Abbildung 27). Für die anderen HRV-Parameter war der Zusammenhang nicht signifikant.

**Abbildung 27: Korrelation zwischen Alter und dem HRV-Parameter Log LF/HF in Phase 3.**

Der Zusammenhang zwischen Tabakabusus und verminderter HRV wurde mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz geprüft. Ex-Raucher und Raucher wurden in eine Gruppe zusammengefasst und mit der Nicht-Rauchergruppe gegenübergestellt. In den meisten Testungen ergab sich kein signifikantes Ergebnis. Für die HRV-Parameter aus der Phase 2 und 3 zeigte sich nur für den Parameter Log LF/HF in Phase 3 ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe Raucher und Ex-Raucher und der Gruppe Nicht-Raucher. Dabei waren die Log LF/HF-Werte in der Gruppe Raucher und Ex-Raucher höher als in der Gruppe Nicht-Raucher.

Bei den Gegenüberstellungen der HRV-Parameter und der zurückgelegten Wegstrecke im 6MWT konnten keine Korrelationen gezeigt werden. Auch unter Einbeziehung der Frage nach der aktiven Bewegung in der Freizeit, konnte keine signifikante Korrelation zwischen HRV und Bewegung aufgezeigt werden.

### 3.9.2 Patiententeilkollektiv ohne Betablocker

Aus dem Gesamtpatientenkollektiv im FUII von 111 Patienten nahmen 51 Patienten keine Betablocker ein. Davon sind 40 Patienten in der Gruppe 2 (isolierte diastolische Dysfunktion) und 11 Patienten in der Gruppe 3 (normale diastolische Funktion) eingeteilt. Im Folgenden wird dieses Patiententeilkollektiv ohne Betablocker deskriptiv aufgeführt:

HF: Die mittlere Ruheherzfrequenz vor dem 6MWT lag bei 74/min

Mittlere Hr Phase 1: 109/min

Mittlere Hr Phase 2: 78/min

Mittlere Hr Phase 3: 75/min.

Geschlecht: W = 19 (37%); M = 32 (63%)

Alter: Zwischen 56 und 87 Jahren; Mittelwert: 72 Jahre

Diabetes mellitus: Alle 51 Patienten gaben „Nein/unbekannt“ an.

Vergleich zwischen der Gruppen 2 und 3:

Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich Herzfrequenz ( $p= 0,84$ ), Alter ( $p= 0,26$ ) und Geschlecht ( $p= 0,22$ ).

Anhand dieses Patiententeilkollektivs ohne Betablocker wurden explorativ die Hypothesen 2, 4 und 5 geprüft. Es wurden die gleichen statistischen Tests verwendet wie in den Analysen des Gesamtpatientenkollektivs.

**Ergänzung zu Hypothese 2:**

**Hypothese 7.1: Die einzelnen HRV-Parameter korrelieren miteinander.**

Analog zu den Analysen im Gesamtpatientenkollektiv korrelieren die einzelnen HRV-Parameter signifikant miteinander.

**Ergänzung zu Hypothese 4:**

**Hypothese 7.2: Eine diastolische Dysfunktion geht mit einer niedrigen HRV einher.**

In fast allen HRV-Parametern konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen 2 und 3 gezeigt werden. In einigen Parametern konnten Tendenzen aufgezeigt werden analog zu den Ergebnissen des Gesamtpatientenkollektivs. Diese Tendenzen waren v. a. in Phase 3 in den meisten HRV-Parametern (SDNN, RMSSD, pNN50, HF, Total Power) in Richtung niedrigerer HRV-Werte in der Gruppe 2, d. h. der Gruppe mit isolierter diastolischer Dysfunktion.

Nur in dem Parameter LF in Phase 1 ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p= 0,048$ ) in dem Sinne, dass die Gruppe 2 signifikant höhere LF-Werte in Phase 1 aufwies. Im

Gesamtkollektiv konnten nur im Parameter Log LF/HF in Phase 2 signifikant niedrigere Werte in der Gruppe 2 festgestellt werden.

Bezüglich Herzfrequenz zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,83$ ).

In den weiteren Analysen wurden die beiden Gruppen deshalb zusammengefasst.

### **Ergänzung zu Hypothese 5:**

#### **Hypothese 7.3: Depressive Symptome, Angst, Vitale Erschöpfung und niedrige Lebensqualität korrelieren mit einer niedrigen HRV.**

Bei den Gegenüberstellungen zeigten sich signifikante Korrelationen in keinem Parameter für die HADS-Depressivitätsskala, in einem Parameter für die HADS-Angstskala, in zwei Parametern für die Maastricht Questionnaire-Skala, in einem Parameter für die SF-36-Skala der körperlichen LQ und in keinem Parameter für die SF-36-Skala der psychischen LQ. Demnach ergaben sich nur in einigen Gegenüberstellungen signifikante Korrelationen, so dass kein einheitlicher Zusammenhang belegt werden kann.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass auch im Patiententeilkollektiv ohne Betablocker der Einfluss der diastolischen Dysfunktion auf die HRV als Tendenz und der Einfluss der Befindlichkeit auf die HRV nicht einheitlich dargelegt werden konnte.

## **3.10 Zeitliche Stabilität: deskriptive Statistik**

Die Längsschnittanalysen wurden anhand eines Teilkollektivs von  $n=24$  Patienten durchgeführt. Diese wiesen sowohl in der BL, als auch im FUII eine isolierte diastolische Dysfunktion auf, was mittels Echokardiographie festgestellt wurde. Somit hat sich der kardiale Status dieser Patienten zumindest der Gruppeneinteilung nach nicht verändert. Zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung lag das Alter der Patienten zwischen 55 und 83 Jahren mit einem Durchschnitt von 69 Jahren und 2 - 4 Jahre später im FUII durchschnittlich bei 71 Jahren. Das Geschlecht war in diesem Teilkollektiv gleichverteilt. Bezüglich Tabakabusus bestand das Patientenkollektiv aus 10 Rauchern und 14 Nicht-Rauchern. Die zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten hat sich im Durchschnitt von 542 Meter in der BL auf 508 Meter im FUII verkürzt. Die Ruhe-Herzfrequenzen sind in folgender Tabelle aufgeführt:

<b>Ruhe-Herzfrequenz (Hr) BL und FUII</b>				
	<b>mittlere Hr</b>	<b>minimale Hr</b>	<b>maximale Hr</b>	<b>N</b>
<b>BL: Hr</b>	70/min	49/min	88/min	24
<b>FUII: Hr</b>	65/min	51/min	88/min	24

**Tabelle 18: Ruheherzfrequenz (minimale, mittlere und maximale) der BL und des FUII.**

Bezüglich der Befindlichkeit haben sich die Patienten wie folgt verändert:

Depressivität: HADS-D: 4 gleich geblieben, 5 verbessert, 13 verschlechtert, 2 missing

Angst: HADS-A: 5 gleich geblieben, 5 verbessert, 12 verschlechtert, 2 missing

Vitale Erschöpfung: Maastricht Questionnaire: 1 gleich geblieben, 7 verbessert, 12 verschlechtert, 4 missing

Körperliche LQ: SF36: 7 verbessert, 5 verschlechtert, 12 missing

Psychische LQ: SF36: 6 verbessert, 6 verschlechtert, 12 missing

Im Durchschnitt hat sich die Befindlichkeit etwas verschlechtert.

### **3.11 Vergleich der HRV-Parameter und Hr zwischen der BL und dem FUII**

#### **Hypothese 8:**

**Wenn sich der kardiologische Status der Patienten zwischen der BL und dem FUII nicht verändert hat, dann bleiben die HRV-Parameter (und die Hr) relativ stabil.**

**a) auf Gruppenebene**

**b) auf individueller Ebene**

Alle 24 Patienten sind vom kardialen Status der Gruppeneinteilung nach gleich geblieben. Ob sich die HRV-Parameter und die Hr zwischen der BL- und der FUII-Untersuchung verändert haben, wurde auf Gruppenebene (8a) mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben und auf individueller Ebene (8b) mittels Spearman Korrelation getestet. Das Signifikanzniveau betrug jeweils  $p=0,05$ .

#### **Hypothese 8 a)**

Auf Gruppenebene ergab sich in den meisten HRV-Parametern kein signifikanter Unterschied zwischen der BL und dem FUII. D. h. im Durchschnitt waren die HRV-Werte in der Gruppe relativ stabil. Signifikante Unterschiede zeigten sich nur im pNN50-Parameter in allen drei Phasen und im SDNN-Parameter in Phase 3. Der Unterschied ist so gerichtet, dass sich die HRV-Werte im FUII erhöht haben (s. Abbildung 28 und 29), d. h. eine Verbesserung der

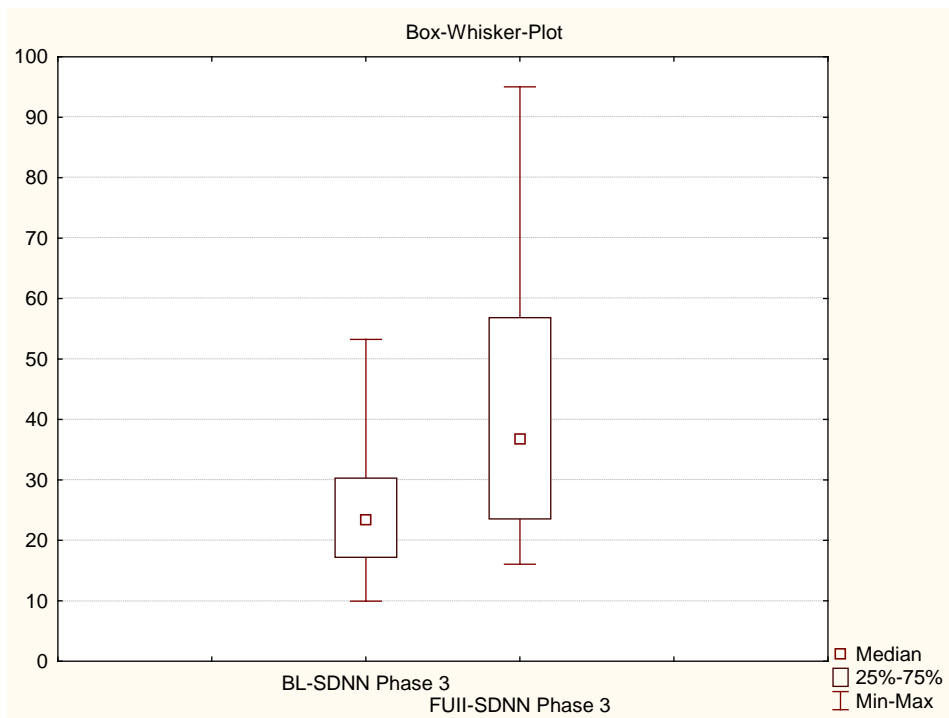
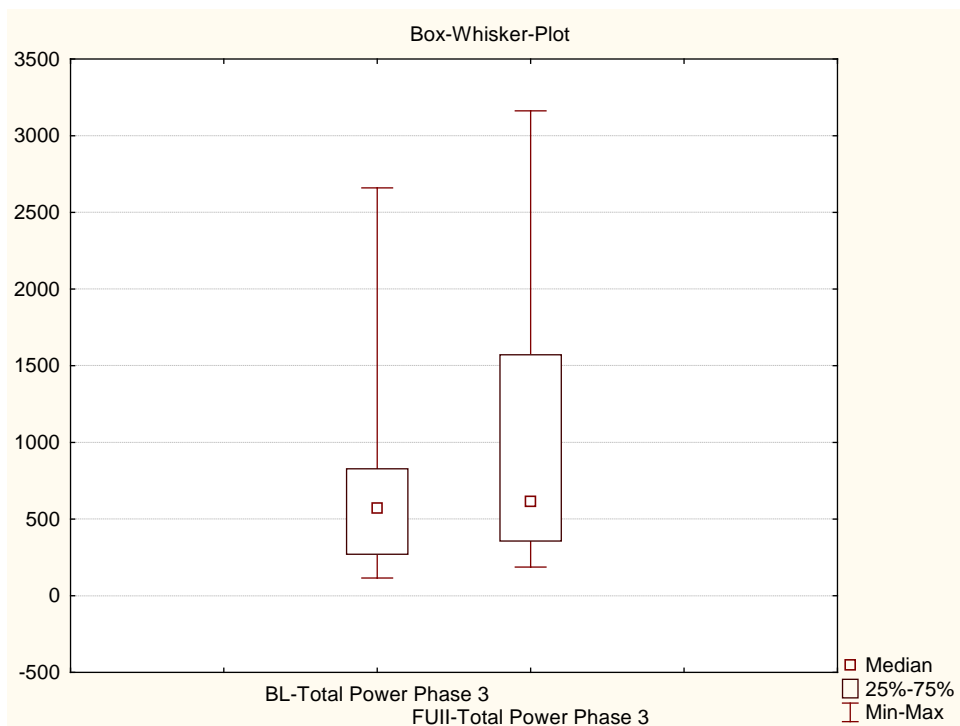
HRV zu verzeichnen ist. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests in den 3 Phasen aufgeführt (s. Tabelle 19).

BL zu FUII				
Phase 1	Gültige N	p-Wert	Median der BL	Median des FUII
SDNN-1	19	0,33	17,85	13,20
RMSSD-1	19	0,75	16,45	10,90
pNN50-1	15	< 0,01	0,01	0,47
LF-1	20	0,68	13,00	13,10
HF-1	20	0,6	11,90	12,50
Total Power-1	20	0,46	77,40	80,25
Log LF/HF-1	20	0,36	0,10	0,16

BL zu FUII				
Phase 2	Gültige N	p-Wert	Median der BL	Median des FUII
SDNN-2	23	0,81	26,70	25,40
RMSSD-2	23	0,46	12,20	13,00
pNN50-2	17	< 0,01	0,00	0,29
LF-2	21	0,88	280,00	245,10
HF-2	21	0,15	59,90	86,90
Total Power-2	20	0,16	1051,30	1165,35
Log LF/HF-2	21	0,14	0,61	0,47

BL zu FUII				
Phase 3	Gültige N	p-Wert	Median der BL	Median des FUII
SDNN-3	22	< 0,01	23,25	36,60
RMSSD-3	23	0,21	12,25	15,90
pNN50-3	17	< 0,01	0,00	0,69
LF-3	22	0,08	127,90	168,90
HF-3	22	0,31	29,50	35,30
Total Power-3	22	0,34	570,00	613,95
Log LF/HF-3	22	0,41	0,61	0,81

Tabelle 19: Vergleich der HRV-Werte der BL mit den HRV-Werten des FUII. Angegeben sind die Mediane. Signifikante Unterschiede rot.

**Abbildung 28: Vergleich BL-SDNN zu FUII-SDNN in Phase 3 (signifikanter Unterschied).****Abbildung 29: Vergleich BL-Total Power zu FUII-Total Power in Phase 3 (kein signifikanter Unterschied, aber Tendenz zu höheren Werten im FUII).**

Anhand der Boxplots und Tabelle 19 kann gesehen werden, dass die HRV-Parameter zwischen der BL und dem FUII auf Ebene der Gruppen-Mittelwerte relativ stabil sind und dass v. a. in Phase 3 eine Tendenz zu höheren HRV-Werten im FUII besteht. Im Anhang sind

zur Vervollständigung Boxplots mit den anderen Parametern in Phase 3 aufgeführt (s. Kap. 6.4 Abbildung 30). Bei diesen Analysen wird das gesamte Vergleichspatientenkollektiv im Mittel betrachtet. Die individuellen Veränderungen der HRV-Parameter werden in der folgenden Hypothese 8b dargelegt.

Ebenfalls mittels Wilcoxon-Test wurde getestet, ob auf Gruppenebene ein Unterschied der mittleren Hr zwischen der BL und dem FUII besteht. Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests sowie die mittlere Hr der BL und des FUII zu den einzelnen Zeitpunkten (s. Tabelle 20).

BL	Gültige N	p-Wert	BL Hr (/min) Mittelw.	FUII Hr (/min) Mittelw.
<b>Ruhe-Hr vor dem 6MWT</b>	23	<b>0,01</b>	69,88	64,92
<b>Hr Phase 1</b>	21	0,66	99,87	97,47
<b>Hr Phase 2</b>	24	0,06	73,36	68,76
<b>Hr Phase 3</b>	23	0,11	71,76	66,96

**Tabelle 20: Mittlere Hr vor dem 6MWT sowie in den Phasen 1, 2 und 3. Vergleich zwischen BL und FUII. Angegeben ist der Mittelwert der mittleren Hr. Signifikanter Wert rot.**

Die Ruhe-Hr vor dem 6MWT hat sich signifikant von ca. 70/min auf 65/min verringert. In den Phasen 1, 2 und 3 ergab sich kein signifikanter Unterschied der mittleren Hr zwischen der BL und dem FUII, jedoch im Mittelwertvergleich eine leichte Verminderung der Hr im FUII in allen drei Phasen.

### **Hypothese 8 b)**

Ob sich die HRV-Parameter und die Herzfrequenz der **einzelnen Patienten** zwischen der BL- und der FUII-Untersuchung verändert haben, wurde mittels **Spearman-Korrelationskoeffizient** auf Signifikanz geprüft. Für die mittlere Herzfrequenz (Hr) zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den BL- und den FUII-Werten in allen drei Phasen. Der Korrelationskoeffizient Rho lag bei 0,62 (Phase 1), 0,74 (Phase 2) und 0,66 (Phase 3). Für die einzelnen HRV-Parameter zwischen der BL und dem FUII zeigten sich hingegen fast keine signifikanten Korrelationen. Der Korrelationskoeffizient war hier bis auf LF bzw. Log LF/HF in Ruhe nur gering (s. Tabelle Tabelle 21 mit Rho- und p-Werten).



Vergleich BL zu FUII	Phase 1	Phase 2	Phase 3	
<b>mittlere Hr</b>	<b>0,62</b>	<b>0,74</b>	<b>0,66</b>	Rho
	<0,01	<0,01	<0,01	p-Wert
<b>SDNN</b>	0,35	0,12	0,29	Rho
	0,14	0,60	0,18	p-Wert
<b>RMSSD</b>	-0,10	0,08	0,24	Rho
	0,69	0,71	0,27	p-Wert
<b>pNN50</b>	-0,07	0,29	0,34	Rho
	0,78	0,18	0,12	p-Wert
<b>LF</b>	0,08	0,40	<b>0,49</b>	Rho
	0,73	0,07	0,02	p-Wert
<b>HF</b>	-0,10	-0,10	0,06	Rho
	0,68	0,67	0,79	p-Wert
<b>Total Power</b>	-0,05	0,03	0,19	Rho
	0,85	0,90	0,38	p-Wert
<b>Log LF/HF</b>	0,04	-0,08	<b>0,66</b>	Rho
	0,88	0,72	<0,01	p-Wert

**Tabelle 21: Korrelationen zwischen BL- und FUII-Werten der mittleren Hr und der HRV-Parameter in allen drei Phasen. Angegeben ist der Korrelationskoeffizient „Rho“ und der p-Wert. Signifikante Korrelationen rot.**

Zur Veranschaulichung sind im Anhang Scatterplots aufgeführt, die die Korrelationen zwischen der BL und dem FUII zeigen (s. Kap. 6.4 Abbildungen 31 und 32, S.146).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass zwischen der BL und dem FUII auf Gruppenebene in den HRV-Parametern fast keine signifikanten Veränderungen, aber eine Tendenz zu höheren Werten festgestellt werden konnte. Auf individueller Ebene ist die mittlere Herzfrequenz relativ stabil geblieben (Rho >0,6), wohingegen die HRV-Werte stark variiert haben. Es bestehen also auf individueller Ebene kaum Zusammenhänge in den HRV-Parametern zwischen der BL und dem FUII, wobei sich die individuellen Veränderungen für das gesamte Vergleichspatientenkollektiv im Mittel größtenteils wieder ausgleichen.

### 3.12 Explorative Analysen: Einflussfaktoren im zeitlichen Verlauf

**Wie unterscheiden sich diejenigen Patienten, bei denen sich die HRV im FUII verbessert hat, von denjenigen, bei denen sie sich verschlechtert hat?**

Da das Ergebnis aus der Prüfung der Hypothese 8b starke individuelle Veränderungen in den HRV-Parametern zeigte, wurde genauer geprüft, wie sich diejenigen Patienten, bei denen sich

die HRV im FUII verbessert hat, von denjenigen, bei denen sie sich verschlechtert hat, unterscheiden. Für die Berechnungen wurden die Differenzen zwischen den Messungen bzw. Angaben aus FUII und denen der BL gebildet. Anhand einiger explorativer Analysen wurden folgende Einflussfaktoren untersucht:

- a) Hr
- b) Systolische Funktion (EF)
- c) Befindlichkeit
- d) Tabakabusus
- e) Betablockereinnahme.

#### a) Hr

**Korreliert eine Veränderung der HRV mit einer Veränderung der Hr in dem Sinne, dass eine erhöhte HRV mit einer niedrigeren Hr einhergeht?**

Im Durchschnitt hat die mittlere Herzfrequenz in Ruhe vor dem 6MWT von 70/min in der BL auf 65/min im FUII abgenommen. In den Querschnittanalysen konnte belegt werden, dass eine hohe HRV mit einer niedrigen Hr einhergeht. Somit könnten auch im zeitlichen Verlauf die tendenziell erhöhten HRV-Werte im FUII mit einer niedrigeren Hr im FUII erklärt werden.

Auf individueller Ebene hingegen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Veränderungen der HRV-Parameter und Veränderungen der Hr. Dies wurde mittels Spearman-Korrelationskoeffizient geprüft.

#### b) Systolische Funktion (EF)

**Hat sich die systolische Funktion gemessen mittels EF in der Echokardiographie verbessert?**

Ein Erklärungsgrund für die Tendenz zu höheren HRV-Werten im FUII könnte eine erhöhte, d. h. verbesserte EF im FUII sein. Dies wurde im Folgenden geprüft:

In der BL liegt der Mittelwert der EF in diesem Vergleichspatientenkollektiv bei 59,98 % und im FUII bei 59,46 %. Somit hat die EF im Mittel um ca. 0,5% abgenommen (s. Anhang Kap. 6.4 Abbildung 33) und erklärt also nicht die tendenzielle Zunahme der HRV im FUII. Außerdem wurde auf individueller Ebene getestet, ob eine Korrelation zwischen BL-EF und FUII-EF besteht. Dabei ergab sich mittels Spearman-Korrelationskoeffizient keine signifikante Korrelation ( $Rho=0,17$ ). Analog zur Veränderung der HRV kann festgehalten werden:

Die EF der 24 Patienten dieses Vergleichskollektivs variiert stark zwischen BL und FUII. Im Mittel gleicht sie sich aber wieder aus.

Schlussfolgernd stellt sich daraus die Frage, **ob die Veränderung der HRV mit der Veränderung der EF auf individueller Ebene korreliert**. Dies wurde mittels Spearman-Korrelationskoeffizient geprüft, ergab jedoch nur für den Parameter RMSSD in der Phase 3 einen signifikanten Zusammenhang zwischen Zunahme der HRV und Zunahme der EF ( $p < 0,01$ ;  $Rho = 0,6$ ). In den Phasen 1 und 2 für den Parameter RMSSD und für die anderen Parameter war der Zusammenhang nicht eindeutig.

Die Veränderungen der HRV-Werte können für dieses Patientenkollektiv nicht auf die Veränderungen der EF zurückgeführt werden.

### c) Befindlichkeit

**Korreliert eine Veränderung der HRV-Werte mit einer Veränderung der Befindlichkeit?**

Die Befindlichkeit der Patienten hat sich zwischen der BL und dem FUII im Mittel etwas verschlechtert (s. Kap. 3.10, S.80). Mittels Spearman-Korrelationskoeffizient wurde geprüft, ob die Veränderungen der HRV-Parameter in Phase 3 mit den Veränderungen der Befindlichkeit korrelieren.

Differenz FUII-BL Phase 3	Differenz SDNN	Differenz RMSSD	Differenz pNN50	Differenz LF	Differenz HF	Differenz Total Power	Differenz Log LF/HF
Differenz HADS-D	0,06	-0,30	-0,07	0,47	0,03	0,46	0,31
Differenz HADS-A	0,08	-0,08	-0,13	0,47	0,15	0,39	0,04
Differenz SF-36 körperliche LQ	-0,51	-0,35	-0,58	-0,02	0,12	-0,03	-0,13
Differenz SF-36 psychische LQ	-0,26	-0,28	-0,30	0,10	0,04	0,15	0,31
Differenz Maastricht Questionnaire	0,16	-0,31	0,14	0,27	-0,01	0,39	0,21

Tabelle 22: Korrelationen zwischen Veränderungen der HRV-Parameter in Phase 3 und Veränderungen der Befindlichkeit. Angegeben ist der Spearman-Korrelationskoeffizient „Rho“.

Die Differenz von FUII-BL der HRV-Parameter ist positiv, wenn sich die HRV-Werte erhöht haben. Die Differenz von FUII-BL für die HADS-D-Skala, HADS-A-Skala und Maastricht

Questionnaire-Skala ist positiv, wenn sich die Befindlichkeit verschlechtert hat. Die Differenz von FUII-BL für die SF-36-Skala der körperlichen und psychischen LQ ist positiv, wenn sich die Befindlichkeit verbessert hat.

Demnach wäre laut Hypothese bei positiver Differenz der HRV-Parameter (außer für LF) eine negative Differenz für die HADS-D-Skala, HADS-A-Skala und für die Maastricht Questionnaire-Skala zu erwarten. Der Korrelationskoeffizient müsste also negativ sein. Dies ist nur in einigen Konstellationen der Fall und bei kleinen Fallzahlen in keinem Fall signifikant.

Für die SF-36-Skala der körperlichen und psychischen LQ wäre laut Hypothese bei positiver Differenz der HRV-Parameter (außer für LF) eine positive Differenz in diesen beiden Fragebogenskalen zu erwarten. Der Korrelationskoeffizient müsste also positiv sein. Dies ist in nur wenigen Konstellationen der Fall. Die signifikanten Korrelationen bestätigen die Hypothese für LF, für Total Power aber nicht.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass anhand dieses Patientenkollektivs nicht gezeigt werden konnte, dass eine erhöhte HRV im FUII mit einer besseren Befindlichkeit einhergeht. Die Aussagekraft ist allerdings durch zum Teil sehr kleine Fallzahlen eingeschränkt.

#### **d) Tabakabusus**

##### **Korreliert eine Veränderung der HRV mit einer Veränderung des Tabakabusus?**

Im Verlauf zwischen der BL und dem FUII ist der Raucherstatus bei jedem Patienten gleich geblieben. Eine mögliche Veränderung des Tabakabusus als Begründung für die Veränderung der HRV-Werte scheidet somit aus.

#### **e) Betablockereinnahme**

##### **Hat sich die Betablockereinnahme verändert?**

Von den 24 Patienten nehmen 15 Patienten Betablocker ein und 9 Patienten nicht. Zwischen der BL und dem FUII hat sich nur bei einem Patienten die Betablockereinnahme verändert.

**Zusammenfassend wird festgestellt, dass in den aufgeführten explorativen Analysen keine Ursache für die individuelle Veränderung der HRV zwischen der BL und dem FUII gefunden werden konnte.**

### 3.13 Korrelation zwischen Veränderung der Befindlichkeit und Veränderung der HRV sowie Veränderung der Hr

**Hypothese 9: Wenn sich die Befindlichkeit der Patienten verschlechtert hat, sind eine erniedrigte HRV und eine erhöhte Hr zu erwarten.**

Wie bereits in Kap. 3.12 „Explorative Analysen: Einflussfaktoren im zeitlichen Verlauf c) Befindlichkeit“ dargelegt, konnte anhand dieses Patientenkollektivs nicht gezeigt werden, dass eine Veränderung der Befindlichkeit mit einer Veränderung der HRV korreliert. Die Aussagekraft ist allerdings durch zum Teil sehr kleine Fallzahlen eingeschränkt.

Bezüglich Veränderung der Hr wurde die Hypothese 9 ebenfalls mittels Spearman-Korrelationskoeffizient geprüft und bestätigte sich für den Maastricht Questionnaire, der die vitale Erschöpfung angibt. Für Depressivität, Angst und körperliche und psychische Lebensqualität zeigte sich keine Korrelation (s. Tabelle 23).

Spearman Rangkorrelation zwischen Differenzen der Fragebogenskalen und Differenzen der Hr signifikant ab $p < 0,05$			
Differenz Fragebogen FUII-BL & Differenz Hr FUII-BL	Gültige N	Rho	p-Wert
Differenz Maastricht Questionnaire & Differenz Hr	20	0,48	0,03
Differenz HADS-D & Differenz Hr	22	0,06	0,78
Differenz HADS-A & Differenz Hr	22	-0,26	0,24
Differenz SF-36-Skala körperliche LQ & Differenz Hr	12	-0,03	0,93
Differenz SF-36-Skala psychischen LQ & Differenz Hr	12	-0,05	0,88

**Tabelle 23: Korrelationen zwischen Veränderungen der Befindlichkeit und Veränderung der Hr.**

Für den Maastricht Questionnaire besagt der positive Korrelationskoeffizient folgendes: Je größer die Zunahme der Vitalen Erschöpfung ausfiel, desto größer war die Veränderung der Herzfrequenz in Richtung höherer Werte.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Vorbemerkung**

Im Folgenden werden die verwendeten Methoden und Ergebnisse diskutiert. In der Ergebnisdiskussion werden zu Beginn des jeweiligen Unterpunktes die Ergebnisse aus der Testung der jeweiligen Hypothese kurz zusammengefasst und anschließend in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet. Es werden neue Erkenntnisse hervorgehoben und Übereinstimmungen mit bzw. Abweichungen von bisher publizierten Studien dargelegt.

### **4.2 Methodendiskussion**

Für die Untersuchungen wurden Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren aus dem Landkreis Göttingen über die Hausärzte rekrutiert. Die Repräsentativität kann wie in anderen Studien auch durch die Freiwilligkeit der Teilnahme eingeschränkt sein, so dass eine ungewollte Selektion stattgefunden haben könnte. Da die Patienten vor dem psychosomatischen Untersuchungsteil eine umfangreiche Anamnese und kardiologische Untersuchung inklusive Echokardiographie erhielten, waren umfassende Informationen über die Patienten vorhanden, die in die Auswertung mit einbezogen wurden. Insbesondere konnte eine systolische Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden. Dieser Punkt ist insofern wichtig, als eine reduzierte HRV bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz bereits in großen Studien belegt werden konnte. Die Einteilung der systolischen und diastolischen Dysfunktion nach den im Methodenteil genannten echokardiographischen Parametern stellt die gängige Methode zur Definition einer myokardialen Dysfunktion dar. Mit dem verwendeten LZ-EKG-Gerät und der HRV-Software wird weltweit gearbeitet. Zwischen den verschiedenen Geräten wurden Unterschiede festgestellt (Pinna et al. 1994). Wenn jedoch dasselbe Gerät verwendet wird, wie es in dieser Studie der Fall war, können die analysierten Werte miteinander verglichen werden. In dieser Studie wurden Kurzzeit-HRV-Messungen von fünf Minuten vorgenommen, da diese Aufzeichnungslänge als Standard bei Kurzzeitmessungen bevorzugt wird (Malik et al. 1996). Bei der HRV-Datenaufbereitung sei hier besonders zu erwähnen, dass im EKG eine visuelle Kontrolle auf Artefakte und eine manuelle Schlag-für-Schlag-Kontrolle auf korrekte Definition eines Normalschlags oder einer Ventrikulären Extrasystole (VES) durchgeführt wurde. In Phase 1, dem 6-Minuten-Gehtest,

ist von keiner stabilen Grundherzfrequenz auszugehen. Hier wäre es sinnvoll gewesen, eine HRV-Software zu verwenden, die auch ein „nicht-lineares Detrending“ ermöglicht (z. B. finnische Software Kubios). Da in dieser Studie jedoch besonders viel Wert auf die Vergleichbarkeit zwischen den Analysen der BL- und der FUII- Untersuchungen gelegt wurde, wurde dieselbe HRV-Software verwendet, die auch in den BL-Analysen zum Einsatz kam. Ebenso wurden im FUII exakt dieselben Untersuchungsabläufe und Methoden angewandt wie in der BL, um die Vergleichbarkeit in den Längsschnittanalysen zu gewährleisten.

Die in der Literatur häufig als sehr praktikabel beschriebene HRV-Messung konnte in der Umsetzung dieser Studie nicht bestätigt werden. Es mussten viele Fälle ausgeschlossen werden, aufgrund von Artefakten im EKG, die v. a. während des 6-Minuten-Gehtests entstanden sind. Da die HRV aber vermehrt auch in der Sportmedizin eingesetzt wird, sollten sich solche Ausfälle in Grenzen halten.

Die eingesetzten Fragebögen sind bereits hinreichend etabliert und zeichnen sich durch ihre gut belegte Validität und Reliabilität aus (s. Kap. 2.2.4, S. 39). Eine denkbare Fehlerquelle bei der Verwendung von Selbstbeurteilungsfragebögen könnte generell dadurch entstehen, dass die Patienten unwahrheitsgemäße Aussagen über sich treffen. Gründe dafür lägen z. B. bei Verständnisschwierigkeiten, Erinnerungsschwächen oder einem Mangel an Selbstbeobachtung. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass die Patienten die Fragen nicht der Realität entsprechend beantwortet haben, sondern nach anderen Kriterien wie beispielsweise sozialer Erwünschtheit. Die Validierungsdaten zu den hier eingesetzten Verfahren zeigen jedoch, dass die Antworten der Patienten weitgehend reliabel und gegenüber externen Kriterien valide sind. Ebenso könnten typ- oder personenabhängige Differenzen in den Antwortmöglichkeiten entstehen, da einige Patienten zu extremen, andere wiederum zu undifferenzierten Antworten neigen. Unvollständig ausgefüllte Fragebögen wurden jedoch ab einem Fehlanteil von 20% je Fragebogen als fehlend gewertet und somit nicht in die Auswertung mit eingeschlossen.

## **4.3 Ergebnisdiskussion der Querschnittanalysen**

### **4.3.1 Komplexität des Autonomen Nervensystems und der HRV**

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen die **Komplexität des autonomen Nervensystems**. Obwohl die Durchführung der HRV-Messungen relativ praktikabel ist,

bereitet die Interpretation der Ergebnisse größere Schwierigkeiten. Das liegt zum einen an den **untersuchten komplexen Reflexbögen** und zum anderen an den **vielen Einfluss- bzw. Störfaktoren**, die die Ergebnisse beeinflussen können. Dazu zählen sowohl äußere als auch innere Einflussfaktoren wie kardialer Zustand, Diabetes mellitus, andere körperliche Erkrankungen, die das autonome Nervensystem beeinflussen, Befindlichkeit wie Angst, Depressivität oder Stress, körperliche Fitness, zirkadiane Rhythmik, Hormone, Medikamenteneinnahme, Raumtemperatur, Nahrungsaufnahme, Tabakabusus, koffeinhaltige Getränke oder grippale Infekte. Die Herzfrequenzvariabilität ist also ein sehr sensibler Parameter. Deshalb sind eine standardisierte Patientenvorbereitung und Durchführung der Messungen besonders wichtig (Ziemssen et al. 2002), worauf in dieser Studie in einem größtmöglichen Maße geachtet wurde. Der kardiologische Zustand der Patienten war zufriedenstellend bis in die Einzelheiten bekannt. Insbesondere konnte mittels Echokardiographie eine systolische Herzinsuffizienz ( $EF \leq 50\%$ ) ausgeschlossen werden. Dokumentiert wurde außerdem ein Diabetes mellitus oder andere körperliche Erkrankungen inklusive Malignome. Die Befindlichkeit der Patienten wurde mittels Fragebogen festgehalten, die körperliche Fitness konnte anhand der zurückgelegten Wegstrecke eingeschätzt werden und ein Tabakabusus wurde ebenfalls aufgenommen. An Medikamenteneinnahmen wurden zumindest Betablocker, die den größten Effekt auf die Hr und HRV haben, in einer separaten Analyse berücksichtigt (s. Kap. 3.9.2, S. 78). **Folgende Faktoren sind jedoch nicht in die Auswertung mit einbezogen** worden: Tageszeit, Schlaf-Wach-Rhythmus, Hormone, andere Medikamente neben Betablockern, Nahrungsaufnahme, koffeinhaltige Getränke oder grippale Infekte. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass die untersuchten Faktoren wie kardialer Zustand, Diabetes mellitus, Betablockereinnahme, Befindlichkeit und Tabakabusus einen größeren Stellenwert einnehmen, so dass die Haupteinflussfaktoren auf die HRV berücksichtigt wurden.

Eine weitere Möglichkeit der Änderung in der Herzfrequenzantwort und damit auch HRV kann daher entstehen, dass im Verlauf des **Reflexbogens Veränderungen** auftreten. Sehr häufig besteht gerade bei älteren Patienten und besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren eine Arteriosklerose. Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv besteht aus 50- bis 85-Jährigen, die kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie oder Tabakabusus haben. Die Gefäße können im Aortenbogen oder an der Aufzweigung der A. carotis communis sklerosiert sein. Dort befinden sich die Barorezeptoren, so dass diese durch die Sklerosierung möglicherweise anders reagieren und den Herzschlag nicht in der Art modulieren wie sie es im gesunden Zustand könnten. **Da die HRV-Messungen in dieser**



**Studie also nicht an der Normalbevölkerung, sondern an einem selektiven Patientenkollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren vorgenommen wurden, könnte die HRV dadurch per se schon verändert sein.** Es wurden zwar Analysen zum Vergleich zwischen Patienten mit und ohne isolierte diastolischer Dysfunktion durchgeführt, jedoch haben auch die Patienten ohne diastolische Dysfunktion nach Einschlusskriterien kardiovaskuläre Risikofaktoren. Ein Vergleich zu einem gesunden Kollektiv ist nicht durchgeführt worden. Da die HRV-Parameter noch nicht ausreichend standardisiert sind, können keine Referenzwerte herangezogen werden, so dass ein Vergleich der HRV-Werte nur innerhalb der Studie möglich ist. Somit kann durch die gemessenen absoluten HRV-Werte kein Rückschluss auf den Grad der Veränderung gezogen werden.

Ein wichtiger Punkt bei der Interpretation der HRV ist, **dass das autonome Nervensystem aus verschiedenen Komponenten zusammengesetzt ist und in einem Moment nicht ausschließlich Einflüsse entweder des Sympathikus allein oder allein des Parasympathikus vorhanden sind.** Variationen des RR-Intervalls repräsentieren unter Ruhebedingungen eine Fein Anpassung der Schlag-zu-Schlag-Kontrollmechanismen. Vagale afferente Stimulationen führen zur reflektorischen Erregung der vagalen efferenten Aktivität und Hemmung der sympathischen efferenten Aktivität. Die gegenteiligen Reflexwirkungen werden durch sympathische afferente Aktivität vermittelt. **Efferente vagale Aktivität scheint auch unter Spannung bzw. „Tonus“ (Malik et al. 1996, S. 13) zu sein, wenn sie durch kardiale sympathische Aktivität gehemmt wird.** Sympathische und vagale efferente Aktivität, die zum Sinusknoten geleitet wird, wird bei jedem kardialen Zyklus durch größtenteils synchrone Entladungen charakterisiert. Diese werden durch zentrale und periphere Oszillatoren moduliert. Im Bericht der TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY werden unter zentralen Oszillatoren vasomotorische und respiratorische Zentren und unter peripheren Oszillatoren Schwingungen im arteriellen Blutdruck und respiratorische Bewegungen genannt. Diese Oszillationen generieren rhythmische Fluktuationen in den efferenten neuronalen Bahnen. Die Analyse dieser Rhythmen kann Rückschlüsse auf den Zustand und die Funktion von zentralen Oszillatoren, sympathischer und parasympathischer Aktivität, humoraler Faktoren sowie den Sinusknoten ermöglichen (Malik et al. 1996). Diese verschiedenen Komponenten auseinanderzuhalten gestaltet sich in der praktischen Anwendung jedoch als schwierig. Bei den Untersuchungen des autonomen Nervensystems können die beiden Gegenspieler Sympathikus und

Parasympathikus zwar voneinander abgegrenzt werden, jedoch könnten mit der alleinigen Messung der HRV nicht alle Teilkomponenten sympathischer und parasympathischer Aktivität erfasst werden.

Dass während sympathischer Aktivität auch Teilkomponenten des Parasympathikus aktiv sind, wurde u. a. 1998 in einer Studie von Montano et al. beschrieben. Dort wurde der zentrale vagotone Effekt von Atropin untersucht. Anhand der Power Spektral Analyse der RR-Intervalle (HRV) und der sympathischen Nervenaktivität des Muskels (MSNA) wurde eine zentrale parasympathische Aktivität von Atropin belegt. Dabei konnte eine erhöhte HF und verminderte LF unter low-dose Atropin sowohl mittels HRV und MSNA, jedoch unter high-dose Atropin nur mittels MSNA aufgedeckt werden. Somit ist zentrale parasympathische Aktivität in der Lage, die Oszillationseigenschaften der sympathischen Nervenübertragung auf periphere Blutgefäße zu modulieren (Montano et al. 1998).

Herrmann-Lingen et al. (2010) beschreiben ein Vier-Faktoren-Modell, um die unterschiedlichen Komponenten des autonomen Nervensystems voneinander abzugrenzen. Der erste Faktor spiegelt die alpha-adrenerge Aktivität, d. h. den Blutdruck und peripheren Widerstand, wider. Der zweite Faktor stellt die beta-adrenergen Parameter, d. h. vor allem die Herzrate, dar. Der dritte Faktor deckt die (nicht-rhythmische) Time Domain-HRV und der vierte Faktor die (rhythmische) Frequency Domain-HRV ab. In der Studie zeigte sich, dass sich verschiedene Stresstests unterschiedlich auf diese Komponenten des autonomen Nervensystems auswirken. Die einzelnen Faktoren korrelierten nur schwach untereinander. Somit muss die sympathische Aktivität und Regulierung über Konzepte von hohem oder niedrigem „Sympathikotonus“ hinaus differenziert betrachtet werden.

In einer Studie von Ziemssen et al. (2001) wird geraten, eine Kombination verschiedener Einzeltests, eine so genannte Testbatterie, zu verwenden. Nach Ziemssen et al. ist ein einzelner autonomer Funktionstest nicht ausreichend valide. Im Hinblick auf weitere Untersuchungen zum autonom Nervensystem kann demnach empfohlen werden, neben Messungen der HRV auch zusätzlich andere Methoden zu wählen wie z. B. Valsalva-Manöver, Orthostasemanöver oder Karotissinusmassage. Beim Valsalva-Manöver werden durch intrathorakale Druckveränderungen Veränderungen des Blutdrucks hervorgerufen, die durch kontinuierliche Blutdruckmessung erfasst werden können. Dadurch kann eine mögliche Funktionsstörung des autonomen kardiovaskulären Systems wie z.B. verminderter Barorezeptor-Reflex beurteilt werden. Während des Valsalva-Manövers kann zusätzlich die HRV gemessen werden, welches sensitiv und spezifisch die Beurteilung der Funktion des

parasympathische Nervensystems ermöglicht (Ziemssen et al. 2002). Beim Orthostasemanöver, d. h. einem Wechsel aus horizontaler und vertikaler Körperlage, sollte eine Messung der Herzfrequenz und des Blutdrucks (sowie ggf. der NoradrenalinKonzentration) erfolgen. Mittels Messung der Herzfrequenzveränderung kann das kardiale parasympathische System beurteilt werden. Durch die Karotissinusmassage können Rückschlüsse auf die Sensitivität der Barorezeptoren des Karotissinus und die parasympathische Efferenz gezogen werden. Während der Karotissinusmassage sollten Herzfrequenz- und Blutdruckveränderungen gemessen werden (Ziemssen et al. 2002). Durch die Kombination dieser Einzeltests können von mehreren Seiten Informationen über die Funktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems zusammengeführt werden. Diese Verfahren zur Beurteilung des autonomen Nervensystems sind nichtinvasiv und können deshalb gut in der klinischen Routine eingesetzt werden.

**Nicht zuletzt muss sich vor Augen geführt werden, dass die Komponenten der HRV-Messungen Parameter liefern, die den Grad der autonomen Modulation anstatt den Grad des autonomen Tonus angeben.** Und die durchschnittliche Modulation repräsentiert nicht den durchschnittlichen Grad des Tonus (Malik et al. 1996).

Die geschilderten komplexen Eigenschaften der Aktivität des autonomen Nervensystems stellen einen möglichen Erklärungsansatz für die uneinheitlichen Ergebnisse der HRV dar. Mit der alleinigen Messung der HRV könnten nicht alle Ausprägungsformen des autonomen Nervensystems erfasst worden sein.

Außerdem wurden in der vorliegenden Studie nur Kurzzeit-Messungen der HRV mit einem Zeitintervall von 5 Minuten durchgeführt. Eine weitere Möglichkeit zur HRV-Erfassung besteht in Langzeit-Messungen von mehreren Stunden. Hierbei können auch Schwankungen der Herzfrequenz im Tagesverlauf mit einbezogen werden. Die Messung ist somit weniger leicht standardisierbar, da das schlecht zu kontrollierende Ausmaß der täglichen Aktivität die Werte unmittelbar beeinflusst. Bei den Langzeit-HRV-Messungen macht es i.d.R. nur Sinn, die Time Domain Parameter wie z. B. SDNN auszuwerten. Die HF- und LF-Komponente macht in den Langzeit-HRV-Messungen nur ca. 5% der Total Power aus. Die restlichen 95% belaufen sich auf die ULF- und VLF-Komponenten, deren physiologische Korrelate noch unbekannt sind (Malik et al. 1996). Für die Langzeit-HRV-Messungen eignen sich demnach die Auswertung der Time Domain-Parameter und für die Kurzzeit HRV-Messungen die Frequency Domain-Parameter. Bei den Kurzzeit-HRV-Messungen kann zwar die Time Domain-Methode verwendet werden, doch liefert die Frequency Domain-Methode

gewöhnlich Ergebnisse, die die physiologischen Regulationen einfacher zu interpretieren vermögen (Malik et al. 1996).

Festgehalten werden kann, dass das autonome Nervensystem sehr komplex und noch nicht vollständig erforscht ist. Viele Phänomene des autonomen Nervensystems sind – insbesondere in vivo am Patienten – noch nicht geklärt, weshalb sich die autonome Funktionsdiagnostik immer weiterentwickelt (Ziemssen et al. 2002).

### 4.3.2 Korrelation zwischen den einzelnen HRV-Parametern

#### **Hypothese 2: Die einzelnen HRV-Parameter korrelieren miteinander.**

Die vorliegende Studie zeigte signifikante Korrelationen zwischen den einzelnen HRV-Parametern. Dabei korrelieren die Time Domain-Parameter untereinander hoch (In Ruhe:  $Rho = 0,75-0,88$ ). Die Frequency Domain-Parameter korrelieren untereinander mittelmäßig bis hoch (In Ruhe:  $Rho = 0,62-0,77$ ). Korrelationen zwischen Time Domain- und Frequency Domain-Parametern sind ebenfalls signifikant, aber für die meisten Parameter mit niedrigeren Korrelationskoeffizienten.

Wie bereits im Kapitel 4.3.1 beschrieben, ist das autonome Nervensystem komplex aufgebaut und muss daher differenziert betrachtet werden. Somit lassen auch die HRV-Parameter vermuten, unterschiedliche Aspekte des Sympathikus und Parasympathikus zu messen. Die HRV-Parameter korrelieren zwar miteinander, scheinen sich aber dennoch zu unterscheiden. Das Ergebnis der Testung von Hypothese 2 zeigt, dass eindeutig eine signifikante Korrelation unter den HRV-Parametern besteht, **was die Validität der HRV-Messungen und Datenberechnung bestätigt**. Die relativ hohen Korrelationskoeffizienten lassen darauf schließen, dass die Time Domain-Parameter untereinander und die Frequency Domain-Parameter untereinander ähnliche Komponenten der sympathischen bzw. parasympathischen Aktivität widerspiegeln. Zwischen diesen beiden HRV-Methoden scheint es jedoch größere Unterschiede zu geben. Möglicherweise bilden die Time Domain-Parameter andere Aspekte der Aktivität des autonomen Nervensystems ab, im Gegensatz zu den Oszillationen in den verschiedenen Frequenzbereichen, die von den Frequency Domain-Parametern angegeben werden. In der Literatur wird ebenfalls zwischen den Time Domain- und Frequency Domain-Parametern unterschieden. Am ehesten werden in der Literatur Zusammenhänge zwischen diesen Domänen in dem Sinne beschrieben, dass es eine Beziehung zwischen RMSSD und HF sowie zwischen pNN50 und HF gibt (Desai et al. 2011). Wie im Kap. 3.3 Tabelle 7 zu sehen, sind in der Phase 3, also der Ruhephase, die Korrelationen zwischen dem Frequency

Domain Parameter HF und den Time Domain-Parametern RMSSD und pNN50 höher (Rho für RMSSD=0,65; Rho für pNN50=0,58) als zwischen dem Frequency Domain-Parameter HF und dem Time Domain-Parameter SDNN (Rho=0,47). In den Phasen 1 und 2 kann die beschriebene besondere Beziehung des Parameters HF zu den Parametern RMSSD und pNN50 nicht nachvollzogen werden.

In der Studie von Herrmann-Lingen et al. (2010) wurden ebenfalls die Korrelationen zwischen den HRV-Parametern getestet. Es wurden die vier Komponenten des autonomen Nervensystems, alpha-adrenerge und beta-adrenerge (sympathische) Aktivität sowie Time Domain- und Frequency Domain-HRV miteinander korreliert. Dabei ergaben sich Rho-Werte von nur  $<0,25$ . In dieser Studie hingegen zeigte sich eine stärkere Korrelation zwischen den Frequency Domain- und Time Domain-Parametern (s.o.).

Die unterschiedlichen Reaktionen der verschiedenen HRV-Parameter könnten die uneinheitlichen Ergebnisse für verschiedene HRV-Parameter zu den einzelnen Hypothesen erklären. In den verschiedenen Analysen ergaben sich oft nur für einige HRV-Parameter signifikante Ergebnisse, für andere hingegen nicht. Das macht die Heterogenität der einzelnen Parameter deutlich. Diese Erkenntnisse bestätigen bisher publizierte Studien. Häufig zeigten sich in den jeweiligen Analysen nur in einigen HRV-Parametern signifikante Ergebnisse, in anderen wiederum nicht.

Die uneinheitlich signifikanten Ergebnisse können jedoch auch auf ein statistisches Problem zurückgeführt werden. Bei allen Testungen der Hypothesen zur HRV wurde mit jeweils 7 HRV-Parametern gerechnet. Durch diese mehrmaligen Tests steigt jedoch der Alpha-Fehler erheblich an. Unter Betrachtung eines einzelnen Tests beträgt die Wahrscheinlichkeit, unter der Nullhypothese richtig zu entscheiden,  $1-\text{Alpha}$ . In der hier vorliegenden Studie wurde auf dem 5%-Niveau geprüft, sodass bei einem einzelnen Test mit 5% falsch positiven Resultaten zu rechnen ist. Bei zehn unabhängig durchgeführten Tests liegt diese Wahrscheinlichkeit jedoch nur noch bei  $(1-\text{Alpha})^{10}$ . Bei einem wie in der vorliegenden Studie festgelegten Alpha von 5% entspricht dies ca. 60%. Somit liegt der gesamte Fehler 1. Art bereits bei 40%. Bei multiplen Testungen wie es auch in der vorliegenden Studie der Fall ist, steigt demnach das Risiko, falsch positive Ergebnisse zu erhalten, enorm an (Weiß 2008, Sachs und Hedderich 2009). Dieses Problem auf statistischer Ebene muss in die Interpretation der Ergebnisse mit einbezogen werden. Einzelne Tests könnten möglicherweise durch Zufall ein signifikantes Ergebnis erbracht haben.

Der Parameter LF kann grundsätzlich nicht eindeutig in seiner Aussagekraft beurteilt werden (Ziemssen et al. 2002). Im Bericht der TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY wird beschrieben, dass die Interpretation des Parameters LF kontrovers diskutiert wird (Malik et al. 1996). In einigen Publikationen beispielsweise von Montano et al. 1994 wird er als Marker der sympathischen Modulation betrachtet. In anderen Publikationen, beispielsweise von Akselrod et al. 1981, wird LF hingegen als Parameter beschrieben, der sowohl sympathische als auch parasympathische Einflüsse einschließt (Malik et al. 1996). Auch in aktuellen Studien, z. B. von Desai et al. (2011) wird auf die Komplexität des LF-Parameters eingegangen. LF spiegelt in vielen experimentellen Gegebenheiten sympathische Aktivität wider, doch entgegen gerichtete Reduktion in der LF-Power während einiger experimenteller Verhältnisse wie Leistungssport zeigt, dass LF nicht direkt mit sympathischer Aktivität gleichgesetzt werden kann (Desai et al. 2011).

In der vorliegenden Studie verhält sich der Parameter LF unterschiedlich. Bezüglich Befindlichkeit gehen Depressivität und psychische Lebensqualität mit einer erhöhten LF einher. Im Zusammenhang mit einer diastolischen Dysfunktion zeigte sich im Patientenkollektiv ohne Betablockereinnahme eine signifikant erhöhte LF in Phase 1 in der Gruppe der Patienten mit vs. ohne isolierter diastolischer Dysfunktion. Demnach würde eine erhöhte LF ein Korrelat kardialer Dysfunktion darstellen, was als erhöhter Sympathikotonus oder verminderte autonome Modulation interpretiert werden könnte. Bei der Beziehung zur Hr konnte jedoch in allen HRV-Parametern, nur nicht im Parameter LF, eine signifikante Korrelation zwischen erhöhter HRV und verminderter Hr aufgezeigt werden. Bei der Testung der Hypothese 2 wurden die Korrelationen der einzelnen HRV-Parameter untereinander betrachtet. Konträrer Weise korreliert dabei die LF positiv mit allen anderen HRV-Parametern wie z. B. SDNN, RMSSD, Total Power sowie HF.

Demnach weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass der Parameter LF nicht eindeutig als Indikator sympathischer bzw. parasympathischer Aktivität zu interpretieren ist.

Von einigen Untersuchern wird das Konzept der „sympatho-vagalen Balance“, quantifiziert mittels LF/HF-Quotienten, bevorzugt, anstatt die Parameter LF oder HF alleine zu beurteilen. In der hier vorliegenden Studie wurde mit dem Parameter Log LF/HF gerechnet. Die Ergebnisse aus der Testung der Hypothese 2 zeigen jedoch, dass der Parameter Log LF/HF am wenigsten mit den anderen HRV-Parametern korreliert, in den meisten Gegenüberstellungen sogar nicht signifikant. Die Bedeutung des Parameters Log LF/HF kann

anhand der vorliegenden Daten nicht klar erkannt werden. So geht eine Reduktion im Parameter Log LF/HF mit höherem Alter und einer isolierten diastolischen Dysfunktion einher. Jedoch war der Parameter Log LF/HF in der Gruppe Raucher und Ex-Raucher erhöht. Letztendlich können die einzelnen signifikanten Ergebnisse der verschiedenen HRV-Parameter aufgrund von multiplen Testungen Zufalls-Signifikanzen sein.

#### Zusammenfassung und Konklusion

Die einzelnen HRV-Parameter scheinen unterschiedliche Komponenten des komplexen autonomen Nervensystems abzubilden. Deshalb bereitet es Schwierigkeiten, einheitliche Ergebnisse in den HRV-Parametern zu erlangen. Zudem könnten aufgrund von multiplen Testungen Zufalls-Signifikanzen aufgetreten sein. Innerhalb der Time Domain- und innerhalb der Frequency Domain-Parameter sind die Korrelationen relativ hoch, wohingegen zwischen diesen beiden Methoden größere Differenzen liegen. Folglich sollten die einzelnen HRV-Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden. Zumindest Time Domain- und Frequency Domain-Parameter sollten separat gewertet werden.

### **4.3.3 Korrelation zwischen HRV und Hr**

#### **Hypothese 1: Eine niedrige HRV korreliert mit einer hohen Hr.**

Für die meisten HRV-Parameter (SDNN, RMSSD, pNN50, HF und Total Power) zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen niedriger HRV und hoher Hr, so dass die Hypothese 1 bestätigt werden kann. Keine signifikante Beziehung zur Hr zeigte die LF-HRV, Log LF/HF korrelierte positiv mit der Hr. Da der Parameter LF in seiner Aussagekraft nicht ausreichend beurteilbar ist (s. Kap. 4.3.2, S. 96), kann dieser Parameter unberücksichtigt bleiben. Log LF/HF als Parameter der sympathovagalen Balance ist bei erhöhtem Sympathikotonus mit erhöhter Hr ebenfalls erhöht, sodass diese positive Korrelation schlüssig ist. Die aufgestellte Hypothese 1 kann somit als allgemein bestätigt angesehen werden.

Bei generell erhöhtem Sympathikotonus mit sowohl erhöhtem Blutdruck als auch erhöhter Herzfrequenz ist die Variationsbreite der Herzfrequenz eingeschränkt, d. h. die HRV erniedrigt (Malik et al. 1996). Diese Aussage konnte in dieser Studie bestätigt werden. Zum einen führt eine erhöhte sympathische Aktivität zu einer erhöhten Herzfrequenz. Zum anderen werden die Parameter der HRV, die den Parasympathikus widerspiegeln bei sympathischer Dominanz verringert, so dass eine erhöhte Hr mit einer verminderten HRV assoziiert ist. Außerdem ist nachvollziehbar, dass bei erhöhter Herzfrequenz per se, d. h. einer schnelleren Abfolge von Herzschlag zu Herzschlag, ihre Variation bzw. Modulierbarkeit nur noch in

geringerem Ausmaß möglich ist. Das ist v. a. für die verminderten Time Domain-Parameter bei erhöhter Herzfrequenz schlüssig. Viele Studien konnten die inverse Beziehung zwischen Hr und HRV belegen und das sowohl für die Time Domain-, als auch für die Frequency Domain-Parameter (Coumel et al. 1994, Malik et al. 1996). Mangin et al. (1998) haben den Zusammenhang zwischen Hr und HRV an ausgewachsenen Ratten mittels Medikamente analysiert. Nach Gabe eines Sinusknoteninhibitors war die Hr um 30% verringert und parallel dazu die HRV erhöht. Bei Verwendung verschiedener Kombinationen von Medikamenten (Sinusknoteninhibitor, Atropin und Propranolol) zeigte sich eine positive Beziehung zwischen RR Intervall und verschiedenen HRV-Parametern: Je niedriger die Hr, desto größer die HRV. Es zeigte sich jedoch eine Ausnahme: als der Sinusknoteninhibitor mit beiden anderen Medikamenten, also Atropin und Propranolol kombiniert wurde, war die tiefe Bradykardie begleitet von einer Reduktion der HRV. Bei Ausschalten beider Stränge des autonomen Nervensystems, hier durch Atropin als Parasympatholytikum und durch Propranolol als Sympatholytikum, ist der Zusammenhang zwischen Hr und HRV folglich nicht zu erkennen. Mangin et al. schließen daraus, dass die physiologisch negative Korrelation zwischen Hr und HRV keine intrinsische Eigenschaft des Schrittmachers ist, sondern in hohem Maße von den beiden Komponenten des autonomen Nervensystems Sympathikus und Parasympathikus abhängt.

#### 4.3.4 HRV-Werte während der Taktatmung

##### Hypothese 3:

**a: Während der Taktatmung mit 6/min. sind maximale HRV-Werte zu erwarten.**

**b: Die Herzfrequenzen unterscheiden sich bei spontaner Ruheatmung und Taktatmung mit 6/min. nicht.**

Bei einer tiefen metronomischen Atmung können maximale Werte der respiratorisch bedingten HRV provoziert werden (Pitzalis et al. 1998, Cooke et al. 1998, Löllgen et al. 2009). Dieses Phänomen konnte in der hier vorliegenden Studie durch Testung der Hypothese 3a bedingt bestätigt werden. In Phase 2 und 3 befanden sich die Patienten in der gleichen Situation, d. h. sitzend in entspannter Haltung im Untersuchungsraum. Die Untersuchungsphasen unterschieden sich lediglich dadurch, dass die Patienten in Phase 2 die Taktatmung durchführten und dabei jeweils vier Sekunden ein- und sechs Sekunden ausatmeten. Beim Vergleich zwischen den HRV-Parametern aus Phase 2 und 3 zeigten sich



eindeutig signifikante Unterschiede in dem Sinne, dass in Phase 2, d. h. während der Taktatmung, signifikant höhere Total-Power-, HF-Werte und LF-Werte gemessen wurden.

Es wurde eine Reihe von Studienprotokollen publiziert, in denen die Auswirkungen verschiedener Atemfrequenzen auf die HRV aufgezeichnet wurden (Brown et al. 1993, Cooke et al. 1998, Song und Lehrer 2003, Pinna et al. 2005). Z. B. zeigte sich in der Studie von Song und Lehrer (2003) die höchste HRV bei einer Atemfrequenz von 4/min, für eine Frequenz von 6/min war die HRV hoch und für eine Frequenz von 14/min ergaben sich mit Abstand niedrigere HRV-Werte. Bei einer Atemfrequenz von 3/min stellte sich eine niedrigere HRV heraus, was auf einen negativen Resonanzeffekt zurückgeführt wird (Song und Lehrer 2003). Auf Ebene der einzelnen HRV-Parameter zeigten sich bei einer 6/min Taktatmung erhöhte Werte für den Parameter LF und niedrigere Werte für den Parameter HF. Bei niedriger Atemfrequenz nahe dem Zentrum des LF Bandes (0,1 Hz) wurde also eine erhöhte LF Power festgestellt. Bei einer 6/min Taktatmung, welches 0,1 Hz entspricht, scheint sich das vorwiegend durch die respiratorische Sinusarrhythmie geprägte HF-Band in den Bereich der LF zu verlagern, sodass eine erhöhte LF und verringerte HF resultiert, was als „Entrainment“ bezeichnet wird (Pinna et al. 2005). Für den Parameter HF zeigte sich die größte Power bei einer Atemfrequenz von 10/min (Song und Lehrer 2003).

Diese Erkenntnisse stehen mit den in der vorliegenden Studie erhobenen Daten teilweise im Gegensatz. Es konnten signifikant erhöhte HRV-Werte während der 6/min Taktatmung im Vergleich zur normalen Atmung verzeichnet werden, jedoch waren dies signifikant höhere Total-Power-, LF- sowie HF- Werte (s. Kap. 3.4, S. 59). Die beschriebene Verminderung des Parameters HF bei einer 6/min Taktatmung konnte in dieser Studie nicht dargelegt werden. Hier waren die HF-Werte entgegen der Erwartung sogar erhöht. Dieses Ergebnis kann auch nicht auf Ausreißer zurückgeführt werden, da sowohl der Median als auch der Mittelwert in der Phase der Taktatmung deutlich erhöht ist. Vermerkt werden muss jedoch die relativ große Standardabweichung in der Phase der Taktatmung. Dies könnte darauf hinweisen, dass es Heterogenitäten in der Kooperation gegeben hat. Möglicherweise haben sich nicht alle Patienten strikt an die Instruktionen für die Taktatmung gehalten und sich vielmehr allgemein entspannt, was eine erhöhte HF bei einem Teil der Patienten erklären könnte. In der Summe dürfte jedoch kein HF-Anstieg zu verzeichnen sein. Letztendlich bleibt deshalb der Grund für den HF-Anstieg während der Taktatmung unklar.

In jeder Hypothesentestung dieser Arbeit wurden HRV-Werte aus Phase 3, also der Ruhephase mit einer normalen Atmung, die i. d. R. schneller ist als 6/min, analysiert. In einigen Fällen wurden zusätzlich HRV-Werte aus Phase 2 mit einbezogen. Somit

beeinträchtigt das Ergebnis der Hypothese 3a die Analysen der anderen Hypothesen nicht, da dort immer die HRV-Werte aus Phase 3 analysiert wurden.

In einigen Studien wurde an transplantierten Herzen die Auswirkung der Atmung auf die HF-Komponente der HRV untersucht und ergab Korrelationen (Malik et al 1996). Daraus lässt sich schließen, dass auch nicht-neurale Mechanismen daran mitwirken, eine atemabhängige rhythmische Oszillation zu generieren. Jedoch wurde in den meisten Studien eine sehr reduzierte HRV ohne klare Spektralkomponenten in transplantierten Herzen beobachtet. Die Erscheinung von diskreten Spektralkomponenten bei wenigen Patienten betrachtet man als Widerspiegelung einer kardialen Reinnervation (Malik et al. 1996).

Da durch die Taktatmung maximale HRV-Werte provoziert werden, könnte möglicherweise durch regelmäßiges Anwenden einer ruhigen, metronomischen Atmung eine bewusste Wahrnehmung und Einflussmöglichkeit auf körperliche Symptome erlernt sowie potenziell die HRV auch langfristig verbessert werden. Ob die bei der Taktatmung vorübergehend erhöhte HRV tatsächlich einen positiven Effekt auf die Gesundheit hat, bleibt anhand dieser Datenlage jedoch spekulativ.

#### **4.3.5 Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und HRV sowie Hr**

**Hypothese 4 a: Eine diastolische Dysfunktion geht mit einer niedrigen HRV einher.**

Der Zusammenhang zwischen systolischer Herzinsuffizienz und HRV ist bereits ausführlich belegt (Saul et al. 1988, Kienzle et al. 1992, Mortara et al. 1994). Dabei scheint sogar die Reduktion der Time Domain-Parameter mit der Schwere der Erkrankung einherzugehen. Die Beziehung zwischen Frequency Domain-Parametern und Anzeichen einer ventrikulären Dysfunktion erscheinen hingegen komplexer (Malik et al. 1996).

Der Zusammenhang zwischen **diastolischer Herzinsuffizienz und HRV** ist noch nicht sehr umfangreich untersucht worden. In dieser Studie mit Patienten, die kardiovaskuläre Risikofaktoren tragen, wurden zwei Gruppen miteinander verglichen. In der Gruppe 2 waren Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion enthalten und in der Gruppe 3 befanden sich Patienten, die weder eine systolische noch eine diastolische Dysfunktion aufwiesen, die somit als Kontrollgruppe dienten. Beim Vergleich der HRV-Parameter zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Kap. 3.5). Es konnten aber in den meisten Parametern eine Tendenz zu niedrigeren HRV-Werten bei den Patienten mit isolierter

diastolischer Dysfunktion festgestellt werden. Des Weiteren wurde getestet, ob der echokardiographische Diagnoseparameter für eine diastolische Dysfunktion  $E/e'$  mit den HRV-Werten korreliert. Es ergaben sich dabei jedoch keine signifikanten Korrelationen.

Dieses Ergebnis kann bedingt mit den Erkenntnissen anderer Studien in Einklang gebracht werden. Anhand eines Patientenkollektivs ebenfalls aus der KNHI-Studie, jedoch aus dem Einzugsgebiet Berlin, wurden von Dünge et al. (2007) HRV-Messungen analysiert. Aufgrund derselben Einschlusskriterien des KNHI-Projektes kann die Studie von Dünge et al. gut mit der vorliegenden Studie verglichen werden. Dünge et al. stellten nur bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion und Symptomen einer Herzinsuffizienz eine Reduktion in einigen HRV-Parametern fest. Bei asymptomatischen Patienten mit diastolischer Dysfunktion entsprachen die HRV-Parameter denen der gesunden Kontrollgruppe. In der hier vorliegenden Studie wurden Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz ausgeschlossen, so dass die nicht signifikant veränderten HRV-Werte bei diesen asymptomatischen Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion mit den Ergebnissen von Dünge et al. übereinstimmen. In weiteren Studien könnte neben der echokardiographischen Definition noch mehr der Fokus auf die Klinik der Herzinsuffizienz gelegt werden. In der Studie von Dünge et al. konnten bei den symptomatischen Patienten mit diastolischer Dysfunktion signifikante Ergebnisse nur für den Parameter SDNN und Tendenzen für pNN50 belegt werden.

Stein et al. (2007) untersuchten den Einfluss der diastolischen Dysfunktion auf die HRV bei Patienten mit systolischer und konkomitanter diastolischer Herzinsuffizienz. Dabei wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt: verminderte Relaxation, pseudonormale und restriktive Füllungsmuster anhand dopplerechokardiographischer Parameter. Eine verminderte Relaxation wurde definiert als E-Dezelerationszeit von 2 Standardabweichungen über den altersadjustierten Normwerten,  $E/A \leq 1$  und systolischer/diastolischer Pulmonalvenenfluss  $\geq 1$ . Ein restriktives Füllungsmuster wurde definiert als E-Dezelerationszeit von mehr als 2 Standardabweichungen unter den altersadjustierten Normwerten oder/und  $E/A \geq 2$ . Die Analysen erbrachten bei Patienten mit höherem Grade einer diastolischen Dysfunktion eine verminderte HRV in sowohl Kurz- als auch Langzeitmessungen der Time Domain-Parameter. Die Patientengruppe mit restriktiver diastolischer Dysfunktion wies eine signifikant reduzierte HRV auf im Vergleich zu der Patientengruppe mit verminderter Relaxation, wobei sich kein Zusammenhang zwischen LVEF und HRV zeigte. Demnach scheint eine restriktive diastolische Dysfunktion einen größeren Effekt auf die autonome Funktion des Herzens zu haben, allerdings bei gleichzeitig

bestehender klinischer Herzinsuffizienz und systolischer Dysfunktion, die beide im vorliegenden Kollektiv ausgeschlossen waren.

Der Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Füllungsgeschwindigkeit und autonomer Nervenfunktion wird noch als unklar beschrieben (Antelmi et al. 2010). Antelmi et al. untersuchten diesen Zusammenhang mittels Dopplersonographie und HRV anhand eines Patientenkollektivs ohne Herzerkrankungen. Die diastolische Füllung wurde anhand der E/A Ratio (E= rapid passive filling, A= atrial contraction) beurteilt. Es zeigte sich, dass eine E/A ratio  $< 1$ , d. h. eine geringere frühdiastolische passive Füllung als atriale Kontraktion, mit einer reduzierten HF, also geringerer parasympathischer Aktivität, assoziiert ist (Antelmi et al. 2010). In den anderen HRV-Parametern konnte die Studie keine signifikanten Ergebnisse erbringen. Die analysierte E-Welle allein zeigte auch keine signifikante Korrelation weder zu Time Domain- noch zu Frequency Domain-Parametern (Antelmi et al. 2010). Die Studie von Antelmi et al. kann nicht direkt mit der hier vorliegenden Studie verglichen werden, da die Untersuchungen an einem Patientenkollektiv ohne Herzerkrankungen durchgeführt wurden und nicht wie in der vorliegenden Studie an Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion. Außerdem wurde in der vorliegenden Studie eine diastolische Dysfunktion nach dem echokardiographischen Einteilungskriterium  $E/e' \geq 10$  definiert (s. Kap. 2.2.1.2, S.32).

Bei der Testung der Hypothese 4a war das einzige signifikante Ergebnis für den HRV-Parameter Log LF/HF in der Phase der Taktatmung zu verzeichnen. Log LF/HF war in der Gruppe der Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion signifikant reduziert ( $p < 0,01$ ). Eine mögliche Begründung dafür könnte eine durch multiple Testungen aufgetretene Zufalls-Signifikanz sein. Dieses Problem in der Statistik wurde bereits in Kap. 4.3.2 diskutiert. Außerdem stimmen die in dieser Studie erbrachten Ergebnisse der HRV während der Taktatmung (s. Kap. 3.4, S. 59) für die Parameter LF und HF nicht mit den in der Literatur beschriebenen Mechanismen überein (s. Kap.4.3.4, S.100). Deshalb sollte das signifikante Ergebnis für den Parameter Log LF/HF in der Phase der Taktatmung vorsichtig interpretiert werden.

Hinweisend sei hier zu den Vergleichen der Gruppe 2 und 3 erwähnt, dass die Gruppengröße sehr unterschiedlich ist. Die Gruppe 2, die Patienten mit diastolischer Dysfunktion umfasst, besteht aus 94 Patienten und die Gruppe 3, die Patienten mit normaler diastolischer Funktion umfasst, besteht aus lediglich 17 Patienten, was die statistische Power zur Sicherung eines möglichen Gruppenunterschieds begrenzt.

**Hypothese 4b: Eine diastolische Dysfunktion geht mit einer hohen Hr einher.**

Bezüglich der Herzfrequenz (Hr) zeigte sich, dass sich die Höhe der Ruheherzfrequenzen zwischen den Patienten mit und ohne isolierte diastolische Dysfunktion nicht signifikant unterscheidet. Es konnte aber für die drei Zeitpunkte Ruhe-Hr vor dem 6MWT, Phase 2 und Phase 3 eine Tendenz zu niedrigeren Hr-Werten in der Gruppe Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion (Gruppe 2) festgestellt werden. In der Gruppe 2 zeigte sich also eine Tendenz zu niedrigeren HRV-Werten und eine Tendenz zu niedrigeren Hr-Werten. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Ergebnissen aus der Testung der Hypothese 1, die gezeigt haben, dass eine niedrige Hr mit einer erhöhten HRV einher geht. Jedoch kann dadurch die Tendenz zu niedrigeren HRV-Werten in der Gruppe der Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion nicht auf eine erhöhte Hr per se zurückgeführt werden. Die Tendenz zu niedrigeren HRV-Werten in der Gruppe 2 scheint also trotz Tendenz zu niedrigeren Hr-Werten zu bestehen. Für die Hr in Phase 1, der Gehphase, war die niedrigere Hr in der Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 3 signifikant. Da die Patienten in der Gruppe 2, d. h. die Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion, jedoch eine signifikant kürzere Wegstrecke im 6MWT zurückgelegt haben, kann die niedrigere Hr in Phase 1 auf eine geringere körperliche Betätigung zurückgeführt werden.

Des Weiteren wurde getestet, ob der echokardiographische Diagnoseparameter für eine diastolische Dysfunktion  $E/e'$  mit der Höhe der Hr korreliert. Es zeigte sich, dass hohe Werte des Quotienten  $E/e'$  signifikant mit niedrigen Werten der mittleren Hr korrelieren. Ein hoher Wert des Quotienten  $E/e'$  spricht für eine diastolische Dysfunktion und wurde in dieser Studie ab einem Wert  $E/e' \geq 10$  definiert. Die vorliegenden Daten belegen somit eine niedrige Hr bei Patienten mit  $E/e'$ -Werten in Richtung diastolische Dysfunktion.

Eine Studie von Burns et al. (2007) untersuchte den Einfluss der Hr auf die einzelnen echokardiographischen Parameter, die zur Beurteilung einer diastolischen Dysfunktion genutzt werden. Es wurde bei Patienten mit Zweikammerherzschrittmacher eine Vorhofstimulation mit intakter AV-Überleitung während der BL (mittlere Hr 67/min) und während erhöhter Hr (mittlere Hr 80/min) durchgeführt und dabei echokardiographische Parameter gemessen. Im Vergleich zwischen der BL und der erhöhten Hr wurde bei unveränderter EF eine signifikant verringerte E-Welle (früher Mitralfluss) und verringerte  $e'$  (Bewegungsgeschwindigkeit am Mitralklappenring) festgestellt. Der Quotient  $E/e'$  hingegen blieb bei erhöhter Hr konstant. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen hohen  $E/e'$ -Werten und niedrigen Werten der mittleren Hr. Jedoch wurde dabei die

echokardiographischen Parameter nicht an denselben Patienten zu zwei Zeitpunkten mit verschiedener Hr, also im Längsschnitt, verglichen, sondern die mittlere Hr den echokardiographischen Parametern zu einem Zeitpunkt, also im Querschnitt, gegenübergestellt. In einer anderen Studie von D'Andrea et al. (2001) zeigte sich keine Veränderung im Parameter  $e'$  bei veränderter Hr, sodass der Zusammenhang zwischen Hr und echokardiographischen Parametern nicht eindeutig zu sein scheint.

#### **4.3.6 Korrelation zwischen Befindlichkeit und HRV sowie Hr**

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zur Korrelation zwischen Befindlichkeit und HRV und Hr muss beachtet werden, dass die Patienten ihre Befindlichkeit im Durchschnitt als relativ unbeeinträchtigt schilderten (s. Kap. 3.1, S. 50).

##### **Hypothese 5a: Depressive Symptome, Angst, Vitale Erschöpfung und niedrige Lebensqualität korrelieren mit einer niedrigen HRV.**

Es wurden sieben Parameter der HRV auf Einflüsse der Befindlichkeit mittels fünf Fragebogensummskalen (HADS-D, HADS-A, Maastricht Questionnaire, SF-36 Komponentenscores der körperlichen und psychischen LQ) an einem kardiologischen Patientenkollektiv mit und ohne isolierte diastolische Dysfunktion überprüft. In einigen Gegenüberstellungen konnte eine signifikante Korrelation zwischen HRV-Parametern und Fragebogenskalen gezeigt werden. In anderen jedoch nicht oder sogar entgegen der erwarteten Hypothese. Am ehesten konnte für die körperliche Lebensqualität eine Korrelation bestätigt werden. Insgesamt zeigten sich jedoch keine einheitlichen Zusammenhänge zwischen Befindlichkeit und HRV.

Eine Reihe von Studien untersuchte den Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen und HRV. Dabei zeigten sich nicht immer einheitliche Ergebnisse.

In einer Metaanalyse von Kemp et al. (2010) werden Studien aufgeführt, die den Zusammenhang zwischen Depression und HRV anhand von Kollektiven ohne kardiovaskuläre Erkrankungen untersuchen. Da kardiologische Patienten mit begleitender Depression eine schlechtere Prognose aufweisen, wurde außerdem in einer großen Anzahl von Studien der Fokus auf den Zusammenhang von Depression und HRV bei kardiologischen Patienten gelegt. Carney und Freedland (2009) schreiben in ihrem Manuskript einen Überblick über Studien, die diesen Zusammenhang anhand von Patientenkollektiven mit KHK oder kürzlich erlittenen Myokardinfarkt und begleitender Depression analysieren.

Ebenso stellen Herrmann-Lingen und Buss (2002) Studien dar, die überwiegend anhand von KHK-Patienten die Beziehung von Angst und Depressivität mit relevanten, potenziell prognostisch bedeutsamen physiologischen Messgrößen, darunter auch der HRV, untersuchen.

In der Metaanalyse von Kemp et al. (2010) wurden 18 Studien analysiert, die insgesamt 673 depressive Patienten und 407 gesunde Probanden als Vergleichsgruppe eingeschlossen. Es zeigte sich, dass Patienten mit Depression eine signifikant niedrigere HRV aufwiesen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und dass der Schweregrad der Depression negativ mit der HRV korreliert (Kemp et al. 2010). Untersuchungen weisen darauf hin, dass körperliche Symptome einer Depression wie Schlafstörung, Appetitlosigkeit oder Müdigkeit mit einer größeren Reduktion der HRV assoziiert sind als kognitive Symptome einer Depression wie Freudlosigkeit, Konzentrationsschwäche, dem Gefühl der Wertlosigkeit oder Suizidgedanken. Deshalb ist es möglich, dass diese somatischen Symptome, die v.a. bei Patienten mit schwerer Depression auftreten, zur beobachteten signifikanten Beziehung zwischen Schweregrad und HRV beitragen (Kemp et al. 2010). In der vorliegenden Studie war die Fallzahl der Patienten mit hohen Summenwerten auf der HADS als Indikator einer möglichen depressiven Störung gering, was die nicht signifikanten Ergebnisse erklären könnte. Außerdem wurde in der Beurteilung der Depressivität nicht zwischen somatischen und kognitiven Symptomen einer Depression unterschieden, sondern nur der Summenwert der HADS den HRV-Werten gegenübergestellt. Da die HADS überwiegend psychische Symptome einer Depression erfasst, könnten die Ergebnisse dadurch nicht hervorstechend gewesen sein. Der Vorteil bei der Verwendung der HADS ist jedoch, dass durch die alleinige Messung von psychischen Depressivitätssymptomen Überschneidungen mit komorbiden somatischen Erkrankungen ausgeschlossen werden.

In der Metaanalyse von Kemp et al. (2010) wurden ebenfalls Studien analysiert, die depressive Patienten vor und nach antidepressiver Therapie untersuchten. Diese ergaben eine verringerte HRV durch trizyklische Antidepressiva. Andere antidepressive Medikamente wie SSRIs (Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren), Mirtazapin und Nefazodon hatten keinen signifikanten Einfluss auf die HRV trotz Ansprechen der Therapie. Aus einer anderen umfangreichen Studie von Licht et al. (2008) aus „*The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA)*“ mit insgesamt 2373 Teilnehmern geht hervor, dass weniger die Depression per se als vielmehr die antidepressive Medikation einen Einfluss auf die HRV hat. Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie nahmen ca. 10% der Patienten Antidepressiva ein, sodass bei diesem Teil der Patienten die HRV durch die Antidepressiva-Einnahme beeinflusst

sein könnte, beim überwiegenden Teil (90%) jedoch nicht. Bezug nehmend auf die Metaanalyse von Kemp et al. wurde in den erhobenen Daten der vorliegenden Studie jedoch nicht zwischen trizyklischen- und anderen Antidepressiva unterschieden.

Die Heterogenität der Erkrankung sowie der Einfluss von Medikamenteneinnahmen stellen auch nach Koschke et al. (2009) Limitationen in der Erforschung der kardialen autonomen Funktion bei Patienten mit Depression dar.

**Demnach kann als Erklärung für die in der vorliegenden Studie nicht signifikante Korrelation zwischen Depressivität und HRV folgendes angeführt werden: Es liegt nur eine geringe Fallzahl an depressiven Patienten vor, die zudem mittels HADS psychische Depressivitätssymptome angeben, und damit einher gehend nehmen nur 10% der Patienten antidepressive Medikamente ein. Möglicherweise führen nur ausgeprägte depressive Störungen oder ggfs. die zu ihrer Behandlung eingesetzten Antidepressiva zu Beeinträchtigungen der HRV.**

Carney und Freedland (2009) führen Studien auf, in denen sowohl Patienten mit stabiler KHK als auch mit einem kürzlich erlittenen Myokardinfarkt untersucht wurden. Dabei wurde eine niedrigere HRV bei Patienten mit begleitender Depression festgestellt im Vergleich zu ihrer nicht depressiven Kontrollgruppe. Die Dysfunktion des autonomen Nervensystems bei depressiven Patienten könnte zumindest teilweise das erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Herzpatienten mit komorbider Depression erklären. Dieser Mechanismus wird zumindest häufig als Hypothese in der Literatur angenommen. In der hier vorliegenden Studie konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Depressivität und HRV belegt werden. Dies könnte daran liegen, dass die Patienten im Durchschnitt nicht sehr depressiv waren und dadurch die Fallzahl der Patienten mit hohen Summenwerten auf der HADS als Indikator einer möglichen depressiven Störung gering ausfiel. In den meisten Studien an Patienten mit stabiler KHK konnte eine signifikant niedrigere HRV bei Patienten mit begleitender Depression festgestellt werden (Carney et al. 1995, Krittayaphong et al. 1997, Stein et al. 2000).

Keinen signifikanten Unterschied zwischen depressiven und nicht depressiven Patienten mit kardialer Grunderkrankung wurde in einer Studie von Gehi et al. (2005) beobachtet. Gehi et al. untersuchten 873 Patienten mit stabiler KHK aus der „Heart and Soul Study“, von denen 195 Patienten eine begleitende Depression aufwiesen. Es zeigte sich hier weder in den Time Domain- noch in den Frequency Domain-Parametern ein signifikanter Unterschied zwischen depressiven und nicht depressiven Patienten.



In der „Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) - Studie“ wurden 369 Patienten nach akutem Koronarsyndrom (Myokardinfarkt 74%, instabile Angina pectoris 26%, mittlerer 17-Item Hamilton Depression (HAM-D)-Score: 19,6) vor und nach 24-wöchiger antidepressiver Medikation mit Sertralin untersucht. Dabei zeigte sich nach erfolgreicher Therapie mit Sertralin keine Änderung der Hr, des untersuchten HRV-Parameters SDNN oder eines anderen EKG-Parameters. Jedoch fiel unter Patienten, die eine Medikation mit Sertralin erhielten, die Inzidenz schwerer kardialer Ereignisse, zahlenmäßig geringer aus im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe (Glassman et al. 2002). Dies ist ein Beleg für den Zusammenhang zwischen Verbesserung der Depressivität und Abnahme schwerer kardialer Ereignisse. Der Interaktionsmechanismus scheint aber mittels HRV in der Studie von Glassmann et al. (2002) nicht ersichtlich zu sein.

Auch in anderen bisher publizierten Studien konnte im Detail nicht immer klar eine signifikante Verringerung der HRV bei schlechter Befindlichkeit festgestellt werden. In einer Studie von Carney et al. 1988 wurde an 77 KHK-Patienten HRV-Messungen durchgeführt. Bei den KHK-Patienten mit komorbider Depression zeigte sich eine verringerte HRV, die jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte. In einer Studie von Horsten et al. (1999) wurde an 300 körperlich gesunden Frauen der Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und HRV untersucht und konnte nur für den LF/HF-Quotienten belegt werden.

Herrmann-Lingen und Buss (2002) führen weitere Studien auf, die den Zusammenhang von Angst und Depressivität mit der HRV oder mit anderen physiologischen Messgrößen, die die Funktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems widerspiegeln, erforschen. Als besonders gut geeignete Studien werden von Herrmann-Lingen und Buss Analysen von Buss et al. (2001) und Carney et al. (2001) bewertet. Buss et al. belegten an einem sehr großen Kollektiv eine inverse Korrelation zwischen Herzfrequenzänderung während und nach Ergometerbelastung. Es wurden bei depressiven Patienten ein geringerer (sympathisch vermittelter) Herzfrequenzanstieg und folglich auch eine etwas geringere Herzfrequenzerholung festgestellt. Nach Kontrolle der Maximal-Herzfrequenz stand die (vagally vermittelte) Herzfrequenzerholung jedoch nicht mehr in unabhängiger Beziehung zur Depressivität. Im Verlauf konnte erkannt werden, dass der multivariat signifikante Depressivitätseffekt auf die Fünfjahres-Mortalität nicht durch eine Verminderung der vagalen Gegenregulation, sondern durch den geringeren Herzfrequenzanstieg vermittelt wird. Der geringere Herzfrequenzanstieg wird hier als motivationsbedingt vermutet (Herrmann-Lingen und Buss 2002).

In einer Studie von Carney et al. (2001) wurden im Rahmen der Studie zu „*Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*“ (ENRICH) anhand von Myokardinfarktpatienten mit Depression (n=380) und ohne Depression (n=424) signifikant niedrigere HRV-Werte bei Myokardinfarktpatienten mit Depression festgestellt. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit „*Major Depression*“, „*Minor Depression*“ oder „*Dysthymie*“. Nach Kontrolle somatischer Variablen erreicht der HRV-Parameter HF beim Vergleich zwischen der Gruppe Depressiver und der Gruppe nicht Depressiver nicht mehr das Signifikanzniveau.

Eine Studie von Carney et al. (2000) untersuchte die HRV anhand von KHK-Patienten mit begleitender Depression vor und nach kognitiver Verhaltenstherapie und im Vergleich zu einer nicht depressiven Kontrollgruppe. Initial war die HRV bei KHK-Patienten mit schwerer Depression (n=12) signifikant geringer im Vergleich zu nicht Depressiven KHK-Patienten (n= 22). Außerdem zeigte sich nach Therapie eine signifikant höhere HRV für den Parameter rMSSD bei KHK-Patienten mit schwerer Depression (n=12). Hier wurde die HRV mittels 24-Stunden-Langzeit-EKG analysiert, sodass grundsätzlich aktivitätsbedingte Schwankungen der Hr Einfluss auf die HRV haben. Das subjektiv angegebene Aktivitätsniveau hatte sich aber nicht geändert und die Patienten hatten auch keine anderen Medikamente eingenommen. Aufgrund der geringen Fallzahl können diese Ergebnisse jedoch nur schwer generalisiert werden. Für Patienten mit nur leichter Depression zeigte sich zudem kein Unterschied in der HRV vor und nach Therapie.

Pitzalis et al. (2001) belegten eine reduzierte HRV bei depressiven KHK-Patienten im Vergleich zu nicht depressiven KHK-Patienten. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nur in der Subgruppe der Patienten ohne Betablockereinnahme. Außerdem wurde die HRV mittels 24-Stunden-Messung ausgewertet und ist daher eindeutig aktivitätsabhängig. Die unter 24-Stunden-Messungen verwendeten HRV-Werte können nicht sicher gewertet werden, was im Folgenden noch ausführlicher diskutiert wird. Zusätzlich stellten Pitzalis et al. aber auch eine verminderte Barorezeptor-Reflexaktivität nach Phenylephringabe unter Ruhebedingungen fest. Dies kann als Reduktion der Vagusaktivität bei Depressiven in diesem Kollektiv gedeutet werden (Herrmann-Lingen und Buss 2002). Eine Studie von Watkins und Grossman (1999) stellte ebenfalls eine verminderte Barorezeptor-Reflexaktivität bei depressiven Patienten fest. Hier ist die Fallzahl jedoch sehr klein (n=66) und es wurden keine multivariaten Kontrollen durchgeführt.

In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen Depressivität und HRV anhand eines Patientenkollektives mit kardiovaskulären Risikofaktoren, darunter >80%

Hypertonikern untersucht. Im Vergleich zu den oben genannten Studien wies jedoch kein Patient eine KHK oder Z. n. Myokardinfarkt auf.

Ein wichtiger bereits angemerkt Punkt beim Vergleich zwischen den einzelnen Studien ist, dass bei der Messung der HRV zwischen Kurz- und Langzeit-Messungen unterschieden werden muss. In der hier vorliegenden Studie wurden Kurzzeit-Messungen zur HRV von fünf Minuten durchgeführt. In anderen Studien wurden teils Kurzzeit- und teils Langzeit-HRV-Messungen angewandt. In der Studie von Carney et al. (1988), Horsten et al. (1999) und in der großen Studie von Gehi et al. (2005) wurden Langzeit-HRV-Messungen von 24 Stunden angewandt. Auch in einer Studie von Boettger et al. (2008), die in der Metaanalyse von Kemp et al. (2010) mit eingeschlossen wurde, werden Langzeit-HRV-Messungen ausgewertet. Bei Langzeit-HRV-Messungen von mehreren Stunden beeinflusst auch die Schwankung der Herzfrequenz im Tagesverlauf die HRV. Bei depressiven Patienten könnte z. B. durch weniger Bewegung die Herzfrequenzschwankung im Tagesverlauf geringer ausfallen und die HRV dadurch verringert sein. Demnach könnte die HRV aufgrund von „direkten (geringeres Frequenzspektrum wegen aktueller Inaktivität) oder indirekten (körperliche Dekonditionierung wegen anhaltender Inaktivität) Verhaltenseffekten“ (Herrmann-Lingen und Buss 2002, S. 152) reduziert sein. In der Studie von Carney et al. (2000) wurde das subjektiv angegebene Aktivitätsniveau berücksichtigt, allerdings mit geringer Fallzahl. In dem überwiegenden Teil anderer Studien wird darauf nicht eingegangen. Es ist also unklar, ob die reduzierte HRV in 24-Stunden-Messungen bei depressiven Patienten tatsächlich eine Veränderung der autonomen Modulation widerspiegelt.

Folglich können Studien, die Langzeit-HRV-Messungen analysiert haben, nicht mit der vorliegenden Studie verglichen werden. Vorteile von Kurzzeitmessungen sind, dass sie kontrolliertere und standardisiertere Beurteilungen der kardialen Funktion erbringen, die somit einen reineren Blick auf physiologische Veränderungen erlauben. Studien, die ebenfalls Kurzzeit-HRV-Messungen an depressiven Patienten analysiert haben, wurden z. B. in den genannten Studien von Mück-Weymann et al. (2002) und Licht et al. (2008) publiziert. In der Metaanalyse von Kemp et al. (2010) wurden ebenfalls vorwiegend Studien mit Kurzzeit-HRV-Messungen eingeschlossen. Mögliche Gründe für abweichende Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden bereits diskutiert.

Eine Korrelation zwischen **Angst und HRV** konnte anhand dieser Studie nicht gezeigt werden.

Einerseits konnte in anderen bisher publizierten Studien dieser Zusammenhang dargelegt werden. Beispielsweise zeigten sich Korrelationen zwischen negativen Emotionen wie Wut, Feindseligkeit sowie Angst und Frequency Domain-Parametern (McCrae et al. 1995). Auch in einer Studie von Shinba et al. 2008 wurde neben der affektiven Störung Depression auch das Symptom Angst untersucht. Dabei konnte ein erniedrigter Vagustonus in Form des HF-Parameters der HRV und eine erhöhte Herzfrequenz bei Patienten mit erhöhtem Angstniveau aufgezeigt werden (Shinba et al. 2008).

Andererseits erschienen auch Publikationen, die keine signifikante Korrelation zwischen Angst und HRV aufweisen konnten. In einer aktuellen Studie von Einvik et al. (2011) wurde der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Depression und Angst untersucht. Anhand eines Patientenkollektivs mit hohem Risiko an Schlafapnoe zu erkranken zeigte sich, dass Depression und Angst mit erhöhten CRP-Werten assoziiert ist. In den HRV-Werten ergab sich hier aber kein Unterschied zwischen depressiven und nicht-depressiven Patienten oder ängstlichen und nicht-ängstlichen Patienten. Vor diesem Hintergrund kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass je nach Patientenkollektiv unterschiedliche Interaktionsmechanismen zwischen Herz und Psyche bestehen und dass mutmaßlich die Art und relative Schwere der Herzerkrankung und der ggfs. komorbiden psychischen Störung für die unterschiedlichen Beziehungen verantwortlich sind. Hier besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf.

Als Limitation sei hier erwähnt, dass mittels HADS Angst im Sinne von generalisierter Angst und Panikattacken gemessen wird. Dadurch könnten jedoch andere Bereiche von Angst wie Phobien nicht erfasst worden sein.

Bezüglich der **Lebensqualität** zeigte sich in den Ergebnissen dieser Studie bei der körperlichen Lebensqualität eine signifikante Korrelation zu dem HRV-Parameter Total Power in Phase 2 und für den HRV-Parameter Log LF/HF in Phase 3. In allen anderen HRV-Parametern in den einzelnen Phasen ergaben sich jedoch keine signifikanten Korrelationen. In einer Studie von Van Gestel et al. 2011 ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern RMSSD sowie HF und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patienten mit COPD. Hier wurde die Lebensqualität mittels *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRQ) erhoben. Diese Befunde sind jedoch wegen anderer Grunderkrankung der Patienten und eines anderen Messinstruments mit den hier vorliegenden Daten kaum vergleichbar. Letztlich sind die einzelnen hier gefundenen Signifikanzen angesichts multipler Testungen

mit möglicherweise resultierenden Scheinsignifikanzen nur sehr zurückhaltend zu interpretieren.

Bezüglich **Vitaler Erschöpfung** zeigten sich in dieser Studie außer in einer Gegenüberstellung ebenfalls keine signifikanten Korrelationen. In einer Studie von Watanabe et al. (2002) wurde die Vitale Erschöpfung bei männlichen Arbeitern mittleren Alters gleichermaßen mit dem Maastricht Questionnaire untersucht und HRV-Parametern gegenübergestellt. Es zeigte sich nur für den HF-Parameter eine signifikante Beziehung zu Vitaler Erschöpfung, für den LF/HF-Quotienten hingegen nicht. Dabei ergab sich in der Studie auch ein signifikanter Interaktionseffekt von Vitaler Erschöpfung und Rauchen auf die HF- und interessanterweise von Vitaler Erschöpfung und häufigen Geschäftsreisen auf den LF/HF-Quotienten. Es kann somit nicht bestätigt werden, dass Vitale Erschöpfung per se einen relevanten Einfluss die HRV hat. Interaktionen der Vitalen Erschöpfung mit Verhaltensaspekten wurden in der vorliegenden Studie nicht auf ihren Zusammenhang mit der HRV getestet.

Die Ergebnisse dieser Studie können anhand dieses Patientenkollektivs keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Befindlichkeit und HRV darlegen. Hier lässt sich darauf schließen, dass die HRV-Parameter unabhängig von der Befindlichkeit sind oder andere Einflüsse üben einen größeren Effekt auf die HRV aus, vor dem sich mögliche Effekte der Befindlichkeit nivellieren. In der vorliegenden Studie spielt v. a. das kardiovaskuläre Risikoprofil mit >80% Hypertonikern und die Einnahme diverser Medikamente eine Rolle.

#### **Hypothese 5b: Depressive Symptome, Angst, Vitale Erschöpfung und niedrige Lebensqualität korrelieren mit einer hohen Hr.**

Bei den Analysen zur Korrelation zwischen Befindlichkeit und Hr konnten in keinen Gegenüberstellungen signifikante Korrelationen gezeigt werden. In der Literatur wurden bisher unterschiedliche Ergebnisse dargelegt. Es wird angenommen, dass Depression als „chronische Stresserkrankung“ (Mück-Weymann 2005, S.68) u. a. mit einer sympatho-adrenalen Überaktivität einhergeht. Infolgedessen wird eine erhöhte Herzfrequenz bei negativer Befindlichkeit erwartet. In folgenden Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Depression und Hr aufgezeigt werden.

In einer Studie von Agelink et al. (2002) konnte eine erhöhte (Ruhe-) Herzfrequenz bei depressiven Patienten im Vergleich zur nicht depressiven Kontrollgruppe belegt werden. Hier

wurde die Schwere der depressiven Symptome mittels HAM-D (=Hamilton Depression Scale) gemessen. In einer Studie von Carney et al. (2000) wurde mittels 24-Stunden-Langzeit-EKG an KHK-Patienten mit schwerer Depression signifikant höhere mittlere Herzfrequenzen gemessen. Außerdem wurde die mittlere Hr bei den initial depressiven Patienten nach kognitiver Verhaltenstherapie analysiert. Nach Therapie konnte eine Besserung der Depression und eine signifikant niedrigere mittlere Hr festgestellt werden. Diese Ergebnisse können jedoch aufgrund der geringen Fallzahl von 12 Depressiven und 22 Nicht-Depressiven nicht generalisiert werden. In Studien von Carney et al. (1988), Krittayaphong et al. (1997), und Stein et al. (2000) zeigte sich mittels 24-Stunden-Langzeit-EKG ebenfalls eine signifikant höhere mittlere Hr bei depressiven Patienten im Vergleich zu nicht depressiven Patienten. In anderen Studien hingegen zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Depression und Hr.

In einer Studie von Herrmann-Lingen et al. (2001a) wurde der Zusammenhang zwischen Angst und Depressivität und Hr sowie Blutdruck vor und während Ergometerbelastung bei KHK-Patienten untersucht. Dabei zeigte sich weder für Angst noch für Depressivität eine Assoziation mit der Herzfrequenz in Ruhe. Während Ergometerbelastung wurde bei ängstlichen und depressiven Männern eine geringere maximale Herzfrequenz und ein geringerer systolischer Maximal-Blutdruck festgestellt. In kleineren Studien, z. B. von Zotti et al. (1991), Carney et al. (1993) und Sheffield et al. (1998) konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Depression und Ruhe-Hr belegt werden. Bezüglich Angst zeigte sich auch kein Zusammenhang zur Ruhe-Hr bei Zotti et al. (1991) und de Jong et al. (1994).

In der vorliegenden Studie konnte keine Korrelation zwischen Befindlichkeit und Ruhe-Hr belegt werden. Dieses Ergebnis stimmt somit eher mit den letztgenannten Studien überein.

Wie bereits beschrieben war jedoch die Fallzahl der Patienten mit hohen Summenwerten auf der HADS als Indikator einer möglichen depressiven Störung gering, was die nicht signifikanten Ergebnisse erklären könnte. Möglicherweise führt nur eine schwere Depression zu einer erhöhten Hr. Außerdem gibt es verschiedene Arten von Depression, die sich unterschiedlich auf die Hr auswirken könnten. In der vorliegenden Studie wurde zur Beurteilung einer Depressivität der Summenwert der HADS verwendet. Die HADS misst jedoch überwiegend psychische Symptome einer Depression. So könnte der Zusammenhang zwischen Depression und Hr analog zum Zusammenhang zwischen Depression und HRV mehr durch die somatische Komponente einer Depression begründet sein. Jedoch zeigte sich

auch keine signifikante Korrelation bei der Gegenüberstellung von vitaler Erschöpfung und Hr.

Letztendlich kann als Grund für die nicht signifikanten Korrelationen zwischen Befindlichkeit und Hr angeführt werden, dass es sich um ein Patientenkollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren, darunter >80% Hypertonikern, handelt. Die dadurch resultierende Einschränkung der chronotropen Kompetenz des Herzens könnte die erwarteten Zusammenhänge vermindern. Zudem nahmen die Patienten neben Betablockern diverse andere Medikamente ein, die sich je nach Medikament positiv oder negativ auf die Hr auswirken.

Allgemein haben Studien in der Psychokardiologie aufgezeigt, dass eine schlechte Befindlichkeit nicht zwangsläufig mit einem schlechten körperlichen Zustand einhergeht. Ein interessantes Ergebnis zeigte sich in einer Studie von Meyer et al. (2010 b) anhand eines großen Patientenkollektivs (n=4864), von denen ca. die Hälfte eine KHK hatte und die ebenfalls den HADS-Fragebogen ausfüllten. Hier wurde für Patienten, die noch keinen Myokardinfarkt erlitten haben, nachgewiesen, dass ein erhöhter Angstscore mit einer reduzierten Mortalitätsrate assoziiert ist, so dass Angst hier einen Prädiktor für besseres Überleben darstellt. Ein Erklärungsansatz für dieses Ergebnis könnte sein, dass kardiologisch stabile Patienten mit oder ohne KHK und einem erhöhten Angstniveau ein gesünderes Verhalten an den Tag legen, eher zum Arzt gehen und eine bessere Compliance zeigen, so dass die Prävention mit Minimierung von Risikofaktoren und die Einhaltung von Therapiemaßnahmen bei diesen Patienten einen besseren körperlichen Zustand hervorbringen. Ein interessanter Aspekt in der Psychokardiologie ist außerdem, dass das Herz nicht nur durch das autonome NS und zirkulierende Stresshormone gesteuert wird, sondern auch selbst die Peptide ANP (= *atrial natriuretic peptide*) und BNP (= *brain natriuretic peptide*) sezerniert. Allgemein bekannt ist, dass diese Peptide bei Druck- oder Volumenbelastung, wie z. B. bei der Herzinsuffizienz, vermehrt sezerniert werden und durch eine Senkung des Blutvolumens und Gefäßdilatation das Herz entlasten und dadurch der neuroendokrinen Aktivierung entgegenwirken (Mair et al. 2001). Neue Erkenntnisse weisen außerdem darauf hin, dass das ANP und BNP auf das zentrale Nervensystem eine anxiolytische und antisymphathikotone Wirkung haben (Arlt et al. 2003; Wiedemann et al. 2000). Durch diese Kenntnisse der Mechanismen könnte die vermehrte Angst bei herzinsuffizienten Patienten zwar nicht gänzlich aufgehoben, aber zumindest limitiert werden. Dies wären Modelle für eine adaptive Interaktion zwischen Herz-Kreislauf-System und Psyche (Herrmann-Lingen et al. 2008).

**Der Zusammenhang zwischen Befindlichkeit und HRV sowie Hr scheint in der hier durchgeführten Studie anhand dieses Patientenkollektivs nicht eindeutig zu sein. Gründe hierfür könnten u. a. folgende sein:**

**Erstens war die Fallzahl an Patienten mit negativer Befindlichkeit gering. Zweitens könnte mittels eingesetzter Fragebögen nur eine bestimmte Art einer psychischen Erkrankung gemessen worden sein. Drittens wurden die HRV- und Hr-Messungen an einem Patientenkollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren durchgeführt, die den erwarteten Effekt möglicherweise verringern. Viertens spielen auch Medikamenteneinnahmen neben Betablockern eine Rolle, die sich je nach Medikament positiv oder negativ auf die HRV und Hr auswirken.**

#### **4.3.7 Einfluss von Alter, Tabakabusus und Leistung im 6MWT auf die HRV**

Der Einfluss von Alter, Tabakabusus und Bewegung auf die Hr und HRV wurde ebenfalls in dieser Studie untersucht (Kap. 3.9.1, S. 77). Es zeigten sich jedoch keine einheitlichen signifikanten Korrelationen. In anderen bisher publizierten Studien konnten jedoch Zusammenhänge belegt werden. Dass es sich in dieser Studie um Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren handelt und nicht um eine repräsentative Allgemeinbevölkerungsstichprobe, stellt eine Erklärungsmöglichkeit für diese Diskrepanz dar.

Bezüglich Alter wurde in vielen Studien mit steigendem Alter eine reduzierte HRV festgestellt. Da im Alter aber auch arteriosklerotische Erkrankungen zunehmen, kann die reduzierte HRV mit zunehmendem Alter eine Folge der ebenfalls zunehmenden Arteriosklerose sein. Der Zusammenhang zwischen KHK und HRV ist in umfangreichen Studien gezeigt worden (Kleiger et al. 1987, Malik et al. 1996). In der vorliegenden Studie war zwar bei keinem Patienten eine KHK bekannt, jedoch ist das kardiovaskuläre Risikoprofil mit Hauptrisikofaktoren für Arteriosklerose vorhanden (s. Kap. 3.1, S. 50). Demzufolge könnte Arteriosklerose als Mediator in der Beziehung zwischen Alter und HRV fungieren. Da in dem hier untersuchten Patientenkollektiv alle Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen, diese stellen Einschlusskriterien der Studie dar, ist der Mediator als solcher bei allen Patienten vorhanden und überdeckt möglicherweise andere Korrelationen.

Hauptrisikofaktoren für Arteriosklerose sind u.a. Alter (m  $\geq$  45 Jahre, w  $\geq$  55 Jahre), Rauchen und arterielle Hypertonie (Herold 2012). In der hier vorliegenden Studie könnte vor allem



eine vorhandene Hypertonie einen entscheidenden Einfluss auf die HRV haben. Aus dem untersuchten Patientenkollektiv ist bei 94 Patienten eine diastolische Dysfunktion festgestellt worden, bei der mit als häufigste Ursache eine Hypertonie bekannt ist. Tatsächlich haben 88% der Patienten mit diastolischer Dysfunktion eine Hypertonie. Selbst in der Patientengruppe ohne diastolische Dysfunktion wurde bei 82% der Patienten eine Hypertonie festgestellt.

In der Literatur wird beschrieben, dass Patienten mit Hypertonie eine verringerte HRV aufweisen (Pagani und Lucini 2001, Palatini et al. 2006, Palatini und Julius 2009). Eine erhöhte sympathische Aktivität in der frühen Phase einer Hypertension wurde anhand von hämodynamischen Studien und Katecholaminmessungen belegt (Palatini und Julius 2009). Sympathische Dysfunktion begünstigt die Entwicklung und das Fortschreiten einer Hypertension und fördert direkt Endorganschäden wie linksventrikuläre Hypertrophie sowie Versteifung der großen Arterien (Palatini und Julius 2009). Um eine erhöhte sympathische Aktivität bei Patienten mit Hypertonie zu belegen, wurden bereits Studien durchgeführt, die die HRV dafür nutzen. Palatini et al. (2006) untersuchten im Rahmen der „*Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study*“ (HARVEST) die sympathische Aktivität anhand eines Kollektivs junger Erwachsener im Alter zwischen 15 und 45 Jahren, die einen grenzwertigen Blutdruck hatten, keine antihypertensive Medikation einnahmen und keine kardiovaskulären Risikofaktoren aufwiesen. Dabei wurden HRV Messungen von 512 Sekunden, was einer Länge von ca. neun Minuten entspricht, ausgewertet und die HRV-Parameter LF, HF, LF/HF sowie Total Power analysiert. Es zeigte sich bei >30% der Untersuchten eine sympathische Dominanz und reduzierte HRV (Palatini et al. 2006). Im Follow-Up sechs Jahre später entwickelten diese Individuen mit sympathischer Dominanz und reduzierter HRV häufiger eine anhaltende Hypertonie als Patienten im Stadium 1 einer Hypertonie, die keine Zeichen einer autonomen Dysfunktion hatten (Palatini et al. 2006). Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass sympathische Dysfunktion eine primäre Erscheinung und keine Konsequenz einer anderen Abnormalität ist. Somit könnten auch die Patienten der vorliegenden Studie primär eine sympathische Dominanz mit darauf folgender Hypertension haben.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie von Schroeder et al. (2003) im Rahmen der „*Atherosclerosis Risk in Communities study*“ (ARIC), bei der der Zusammenhang zwischen Hypertonie und HRV und die zeitliche Stabilität der HRV-Messungen erforscht wurde. Es wurden an 11000 Menschen aus der Allgemeinbevölkerung, im Alter zwischen 45 und 54 Jahren zum Zeitpunkt der BL, Kurzzeit-HRV-Messungen vorgenommen. Patienten mit Hypertension hatten zum Zeitpunkt der BL eine verringerte HRV. Unter 7000 Menschen ohne

Hypertension sagte eine verringerte HRV ein größeres Risiko für das Auftreten einer Hypertension nach neun Jahren voraus.

Weitere Studien belegen den Zusammenhang zwischen HRV und Hypertonie. Pagani und Lucini (2001) nennen eine Reihe von Studien, in denen eine reduzierte HRV bei hypertensiven Patienten festgestellt wurde. V. a. wurden in diesen Studien verminderte LF-Werte beobachtet. Palatini und Julius (2009) berichten über Studien, in denen bei Patienten mit Weißkittelhypertonie, maskierter Hypertonie oder anhaltender Hypertonie eine reduzierte HRV mit erhöhten LF- und verringerten HF-Werten festgestellt wurde.

Die bereits hinreichend belegte reduzierte HRV bei Patienten mit Hypertonie bedeutet für die vorliegende Studie, dass in diesem Patientenkollektiv mit >80% Hypertonikern die HRV per se reduziert sein könnte. Vergleichswerte zu einem gesunden Kollektiv lagen zwar nicht vor, doch kann vermutet werden, dass der große Einfluss der Hypertonie in diesem Patientenkollektiv andere Einflussfaktoren überlagert hat.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bezüglich des Patientenkollektivs dieser Studie ist, dass über die Hälfte der Patienten ein oder mehrere Medikamente einnahmen. Dies waren neben Betablockern, welche in der Testung der Hypothese 7 gesondert ausgeschlossen wurden (s. Kap. 3.9.2, S. 78), v.a. Antihypertensiva wie ACE-Hemmer, Calciumantagonisten, AT1-Antagonisten und Diuretika, aber auch z. B. postmenopausale Hormone (s. Anhang Kap. 6.4 Tabelle 27, S. 147). Studienberichten zufolge haben diese Medikamente ebenfalls einen Einfluss auf die HRV. Desai et al. (2011) führen Studien an, die eine erhöhte HRV durch ACE-Hemmer belegen. Jedoch wurden diese Ergebnisse nicht einheitlich beobachtet. Ein Grund für die Diskrepanz könnte eine unterschiedliche Dosis der Medikamente sein. Außerdem wird von Desai et al. (2011) darauf hingewiesen, dass die Patienten in einigen Studien mehrere Medikamente inklusive ACE-Hemmer einnahmen und daher nicht klar wird, ob der positive Effekt auf die HRV auf ein einzelnes Medikament zurückzuführen ist oder auf einen Kombinationseffekt. Auf jeden Fall scheinen viele Medikamente einen Einfluss auf die HRV zu haben, der sich z. B. für ACE-Hemmer und Betablocker positiv, für andere Medikamente wie z. B. Antidepressiva (s. Kap. 4.3.6, S. 106) hingegen negativ auf die HRV auswirkt. Diese vielseitigen Einflussfaktoren auf die HRV könnten den Effekt des Alters überdeckt haben.

Bezüglich Tabakabusus kann eine ähnliche Argumentation herangezogen werden. In diesem Patientenkollektiv handelt es sich wie oben erklärt nicht um gesunde Patienten, die durch einen Tabakabusus eine reduzierte HRV aufweisen, sondern zusätzlich zu vorhandenen

kardiovaskulären Risikofaktoren besteht bei den Patienten ein Tabakabusus. Da Rauchen zu den Hauptrisikofaktoren für Arteriosklerose zählt, könnte dies zwar der Grund für die kardiovaskuläre Erkrankung sein, doch unterscheiden sich diese Patienten nicht innerhalb des Kollektivs. Ob die Patienten neben den Einschlusskriterien wie Hypertonie oder arteriosklerotische Grunderkrankung zusätzlich noch rauchen, scheint anhand der hier erhobenen Daten hinsichtlich der HRV nicht ins Gewicht zu fallen.

Die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen der Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) und HRV erbrachten ebenfalls nicht signifikante Korrelationen. In aktuellen Studien der Sportwissenschaft wurde der Zusammenhang zwischen aktiver Bewegung und HRV belegt (Hottenrott et al. 2006). Der 6MWT gibt jedoch nur die körperliche Leistungsfähigkeit bzw. Belastbarkeit zu einem Zeitpunkt an und lässt anhand der Datenlage dieser Studie keine Rückschlüsse auf eine regelmäßige körperliche Betätigung zu. Klinische Studien zu körperlichem Training und autonomem Nervensystem mittels 6MWT und HRV-Messungen wurden z. B. von Borghi-Silva et al. (2009) durchgeführt. Hierbei zeigte sich anhand eines Patientenkollektivs mit COPD nach 6-wöchigem körperlichem Training eine positive und signifikante Korrelation zwischen Veränderungen im 6MWT und dem HRV-Parameter RMSSD. In der vorliegenden Studie an Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren konnte jedoch keine Korrelation zwischen 6MWT und HRV belegt werden. Es wurde jedoch auch kein körperliches Training durchgeführt, sondern nur zu einem unspezifischen Zeitpunkt die Strecke des 6MWT den HRV-Werten gegenübergestellt. Schließlich kann auch oben genannte Argumentation für diese nicht signifikante Korrelation angeführt werden. In diesem Kollektiv mit Patienten im Alter zwischen 50 und 85 Jahren, die kardiovaskuläre Risikofaktoren tragen, scheint der Zusammenhang zwischen Leistungsfähigkeit im 6MWT und HRV eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in diesem Kollektiv aus Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und insbesondere in >80% der Fälle vorliegender Hypertension das Alter, ein Tabakabusus und körperliche Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest eine untergeordnete Rolle als Einflussfaktor auf die HRV spielen. Im Hinblick auf die Prüfung der anderen Hypothesen stellen diese Faktoren demnach keinen großen Störfaktor dar.

Die Hypothesen vier, fünf und sechs konnten nicht bestätigt werden, da sich keine einheitlichen signifikanten Korrelationen ergaben. Möglicherweise sind die HRV-Werte bei

diesem Patientenkollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Einnahme diverser Medikamente per se schon reduziert im Vergleich zu gesunden Menschen. Dadurch könnten die Effekte der untersuchten Einflussfaktoren überdeckt worden sein. Dies ließe sich nur durch Vergleiche mit gesunden Probanden näher prüfen.

#### **4.3.8 Patiententeilkollektiv ohne Betablocker**

Es gibt viele Einflussfaktoren auf die HRV. Neben beispielsweise kardiologischen Erkrankungen, Diabetes mellitus und Atmung kann auch die Einnahme von Medikamenten, v. a. Betablockern, eine Rolle spielen. Deshalb wurde explorativ aus dem Gesamtkollektiv der Anteil der Patienten, der keine Betablocker einnimmt, gesondert analysiert (s. Kap. 3.9.2, S. 78). Dabei konnte jedoch analog zu den Analysen des Gesamtpatientenkollektivs der Einfluss der diastolischen Dysfunktion auf die HRV nur als Tendenz und der Einfluss der Befindlichkeit auf die HRV nicht einheitlich belegt werden. In vielen Studien konnte ein positiver Effekt von Betablockern auf die HRV bewiesen werden (Malik et al. 1996, Feldmann et al. 2010, Desai et al. 2011). Betablocker sind nicht nur kardioprotektiv, sondern können auch neben der Herzfrequenzsenkung eine erhöhte HRV erbringen. In der hier vorliegenden Studie konnten dennoch unter Ausschluss der Patienten mit Betablockereinnahme die aufgestellten Hypothesen 4 und 5 nicht eindeutig bestätigt werden. Schließlich handelt es sich in dieser Studie um ein Patientenkollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren, welches neben Betablockern noch eine Reihe anderer Medikamente einnimmt.

#### **4.3.9 Korrelation zwischen Befindlichkeit und Wegstrecke sowie Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und Wegstrecke**

Die Hypothese, dass Patienten mit schlechtem subjektivem Befinden im 6-Minuten-Gehtest eine kürzere Wegstrecke zurücklegen, konnte eindeutig bestätigt werden. Dabei konnte die höchste Korrelation zur körperlichen Lebensqualität festgestellt werden und weiter in absteigender Reihenfolge für Vitale Erschöpfung, Depressivität und nicht signifikant für psychische Lebensqualität und Angst. Diese Reihenfolge ist logisch nachvollziehbar, da die Fragebögen mit einem stärkeren körperlichen Bezug inhaltlich eine engere Beziehung zur körperlichen Leistungsfähigkeit, die sich ja auch im Gehtest abbildet, haben. Es konnte auch

für Depressivität eine signifikante Korrelation und für die beiden Letztgenannten eine Tendenz belegt werden. Der in dieser Studie verwendete Fragebogen HADS-D zur Einschätzung einer vorhandenen Depression misst überwiegend psychische Depressivitätssymptome wie Interessenverlust, Freudlosigkeit und Verminderung des Antriebs. In dieser Studie könnte somit bei Patienten mit hohen HADS-D-Werten ein verminderter Antrieb bzw. eine geringere Motivation zur Bewegung ausschlaggebend gewesen sein. Jedenfalls haben die Patienten mit psychischen Depressivitätssymptomen eine signifikant geringere Leistung im 6MWT erbracht. In einer Studie von Herrmann-Lingen (2001b) wurde an depressiven Patienten die Ergometerleistung und Belastungsdauer gemessen. Auch hier zeigte sich eine geringere körperliche Leistung und eine kürzere Belastung in der Ergometrie bei depressiven Patienten. Vor diesem Hintergrund kann der Appell ausgesprochen werden, psychische Erkrankungen wie Depressionen adäquat zu behandeln, da sie neben der gedrückten Stimmung und hohem Leidensdruck mit einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit einher gehen, die eine körperliche Einschränkung im Alltag bedeuten könnten.

Bei der Gegenüberstellung von diastolischer Dysfunktion und Wegstrecke zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit diastolischer Dysfunktion eine signifikant kürzere Wegstrecke im 6MWT zurückgelegt wurde ( $p < 0,01$ ). Folglich sind die Patienten mit diastolischer Dysfunktion auch ohne klinische Herzinsuffizienz körperlich offenbar weniger leistungsfähig als die Vergleichsgruppe. Die kürzere zurückgelegte Wegstrecke in der Gruppe Patienten mit diastolischer Dysfunktion könnte zum Teil jedoch auch auf das durchschnittlich um vier Jahre höhere Alter in dieser Gruppe zurückzuführen sein. Sowohl die Befindlichkeit als auch die diastolische Dysfunktion zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit der Wegstrecke des 6MWT. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass der 6MWT nicht nur sehr praktikabel ist, sondern auch die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten relativ gut widerspiegelt oder zumindest einen Effekt misst, der mit der Befindlichkeit sowie diastolischen Dysfunktion assoziiert ist.

#### **4.4 Ergebnisdiskussion der Längsschnittanalysen**

Anhand eines Teilkollektivs von 24 Patienten, die sowohl in der BL als auch zwei bis vier Jahre später im FUII gemessen wurden, konnten die Hypothesen 8 und 9 im Längsschnitt getestet werden. Wie bereits in der Methodendiskussion erwähnt, wurde in der vorliegenden

Studie besonders viel Wert auf die Vergleichbarkeit zwischen den Messungen und Analysen der BL- und der FUII-Untersuchungen gelegt, indem dieselbe HRV-Software und exakt dieselben Untersuchungsabläufe und Methoden verwendet wurden wie in der BL, um die Vergleichbarkeit in den Längsschnittanalysen zu gewährleisten.

#### **4.4.1 Vergleich der HRV-Parameter zwischen der BL und dem FUII**

**Hypothese 8: Wenn sich die Patienten vom kardiologischen Status zwischen der BL und dem FUII nicht verändert haben, dann bleiben die HRV-Parameter relativ stabil.**

- a) auf Gruppenebene**
- b) auf individueller Ebene**

Bezüglich der gesamten Gruppe zeigte sich eine relative Stabilität der HRV-Werte und bei genauer Betrachtung eine Tendenz zu höheren HRV-Werten im FUII (s. Kap. 3.11 Hypothese 8a, S. 81). Für die Parameter pNN50 und SDNN in Phase 3 waren die Werte im FUII signifikant erhöht, in den anderen Parametern jedoch nicht, d. h. dort auf Gruppenebene relativ stabil. Auf individueller Ebene hingegen ergaben sich für die einzelnen HRV-Parameter zwischen der BL und dem FUII nur geringe bis mäßige Korrelationen mit Rho-Werten von  $\leq 0,4$  für alle HRV-Parameter bis auf LF bzw. Log LF/HF in Ruhe (s. Kap 3.11 Hypothese 8b).

Die in dieser Studie gemessenen HRV-Werte zeigten also auf individueller Ebene eine starke Variation zwischen der BL und dem FUII. Interessanterweise gleichen sich diese Veränderungen im Mittel für das gesamte Teilkollektiv wieder aus bzw. zeigen eine Tendenz zu höheren Werten.

Von der TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY wird beschrieben, dass es eine große Anzahl von Studien gibt, die Kurzzeitmessungen der HRV analysieren. Dabei zeigte sich, dass die HRV-Werte nach Störeinflüssen wie leichte körperliche Bewegung, Gabe von kurzwirksamen Vasodilatoren und temporärem koronarem Verschluss schnell wieder die Ausgangswerte erreichen (Malik et al. 1996). Stärkere Stimulationen wie maximale körperliche Bewegung oder Gabe von langwirksamen Medikamenten dürften ein weit längeres Intervall benötigen, bevor die HRV-Kontrollwerte wieder erreicht werden (Malik et al. 1996). Im Jahre 1996 wurde berichtet, dass nur wenige Daten zur Stabilität von Langzeitmessungen der HRV, erhalten mittels 24-Stunden-

Monitoring, erhoben wurden. Trotzdem wird aus den wenigen vorliegenden Daten eine große Stabilität der HRV-Messungen vermutet. Dies wird sowohl für gesunde Menschen (Kleiger et al. 1991) als auch für Patienten nach Myokardinfarkt und mit ventrikulärer Arrhythmie beschrieben (Bigger et al. 1992 b). Kleiger et al. (1991) haben die zeitliche Stabilität nach einem Intervall von drei bis 65 Tagen und Bigger et al. (1992 b) von Tag zu Tag untersucht. Diese festgestellte Stabilität könne eine Hilfe dafür sein, wirkliche Änderungen aufgrund von Fortschreiten oder Rückgang der kardialen Erkrankung oder aufgrund von Medikamenteneffekten von auftretenden Veränderungen aufgrund von zufallsbedingten Variationen zu unterscheiden. Demnach spielen zufallsbedingte Variationen eine untergeordnete Rolle. Aktuellere Studien zur Stabilität der HRV mittels Langzeit-HRV-Messung wurden z. B. von Jokinen et al. (2005) und Björkander et al. (2009) publiziert. In den Studien von Kleiger et al. (1991), Bigger et al. (1992 b) und den Letztgenannten wurden allerdings Langzeit-HRV-Messungen analysiert, welche nicht mit den Daten aus Kurzzeit-HRV-Messungen der vorliegenden Studie verglichen werden können.

Die Stabilität der HRV von Kurzzeitmessungen wurde in anderen Studien ebenfalls untersucht. Sandercock et al. 2005 verglichen verschiedene Studien zur Reliabilität der HRV-Messungen und ermittelten, dass der Reliabilitätskoeffizient der HRV-Messungen stark variiert. Der Variationskoeffizient schwankte von 1% bis 100%. Ähnliche Unterschiede wurden in Studien gefunden, die den „*intraclass correlation coefficient*“ (ICC) verwendete. Es konnte aber erkannt werden, dass die Reliabilität für HRV-Messungen während Kipptischuntersuchungen oder Stimulationen durch Medikamente geringer ausfiel im Vergleich zu Ruhemessungen. Außerdem erbrachten Messungen an klinischen Populationen eine geringere Reliabilität als an gesunden Menschen (Sandercock et al. 2005). Obwohl schon in großen Studien gezeigt werden konnte, dass die HRV ein prognostischer Faktor z. B. bei Myokardinfarktpatienten ist (Kleiger et al. 1987, Bigger et al. 1992 a, La Rovere et al. 1998), wird die HRV gewöhnlich nicht in der klinischen Routine genutzt. Die geringe Reliabilität der HRV-Messungen in klinischen Populationen könnte ein Grund dafür sein.

In der vorliegenden Studie wurde die Stabilität der Kurzzeit-HRV-Messungen an Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und isolierter diastolischer Dysfunktion untersucht, was eine wesentliche Begründung zur Instabilität der HRV-Werte in der vorliegenden Studie darstellt. Einige bisher publizierte Studien erbrachten jedoch auch anhand von kardiologischen Patientenkollektiven eine hohe Stabilität der Kurzzeit-HRV-Messungen, jedoch mit kürzeren Zeitintervallen. Im Folgenden werden zwei Studien genannt, in denen die

Stabilität der Kurzzeit-HRV-Messungen an kardiologischen Patientenkollektiven erforscht wurde.

In einer Studie von Tarkiainen et al. (2005) wurde die Stabilität der HRV von Kurzzeit-HRV-Messungen anhand eines Patientenkollektivs (n=89) mit stabiler KHK untersucht. Es wurde insgesamt eine Länge von 40 Minuten aufgezeichnet und einzelne Intervalle von fünf Minuten analysiert, was vergleichbar mit der in der vorliegenden Studie durchgeführten Methode ist. Jedoch wurde die Stabilität der HRV nach drei bis vier Monaten und nicht wie in der vorliegenden Studie nach zwei bis vier Jahren untersucht. Die Ergebnisse von Tarkiainen et al. erbrachten, dass die meisten HRV-Parameter über ein Zeitintervall von drei bis vier Monaten sehr stabil waren, der SDNN-Parameter zeigte jedoch eine große Variabilität in den aufeinanderfolgenden Aufzeichnungen.

Eine aktuelle Studie von Maestri et al. (2010) untersucht die Reliabilität von Kurzzeit-HRV-Messungen anhand von 61 Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben. Es wurden fünf-Minuten-Intervalle mit spontaner und metronomischer Atmung an zwei aufeinander folgenden Tagen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Kurzzeit-HRV-Messungen bei Patienten nach Myokardinfarkt eine große Variation von Tag zu Tag aufweisen, was die Erkennung von Behandlungseffekten bei den individuellen Patienten erschwert. Jedoch werden die Ergebnisse noch so gewertet, dass die HRV-Messungen die Kriterien erfüllen, die zu Diagnose- und Klassifizierungszwecken verwendet werden.

Eine ähnliche Studie zur Reliabilität von Kurzzeit-HRV-Messungen anhand von 77 gesunden Menschen wurde von Pinna et al. (2007) publiziert. Pinna et al. folgern ebenfalls, dass Kurzzeit-HRV-Parameter starken tagesabhängigen Zufallsvariationen ausgesetzt sind. Von einer Messung auf die andere könnten allein 30% aufgrund von reiner Zufallsvariationen auftreten. Die Zufallsvariationen könnten teilweise durch intrinsische biologische Variationen, durch psychologische Einflüsse wie Aufmerksamkeit und Stimmung sowie durch methodische Einflüsse erklärt werden. Zufallsbedingte Messabweichungen stellen jedoch einen begrenzten Bereich der inter-individuellen Variabilität dar. Die relative Reliabilität, statistisch mittels „intraclass correlation coefficient“ (ICC) ausgewertet, lag bei Pinna et al. zwischen 0,65 und 0,88.

Eine Studie von Pitzalis et al. (1996) untersuchte die Stabilität der Kurzzeit-HRV-Messungen an 18 gesunden Menschen nach einem Zeitintervall von 2 Wochen und von sieben Monaten. Die HRV-Messungen wurden in den drei Situationen Ruhe, kontrollierte Atmung und Kipptischversuch vorgenommen. Es zeigte sich für alle Time Domain-Parameter ein ICC von  $> 0,75$  außer für SDNN, bei dem der ICC bei 0,57 lag. Die Frequency-Domain-Parameter



zeigten eine ähnliche Reproduzierbarkeit, wobei LF in allen drei Situationen, Total Power nur in Ruhe und HF nur unter kontrollierter Atmung reproduzierbar waren. Nach Pitzalis et al. ist die Reproduzierbarkeit der HRV-Parameter demnach von den Messgegebenheiten abhängig.

Ob die Reliabilität der HRV-Messungen durch die Anwendung der metronomischen Atmung verbessert werden kann, wurde in einigen Studien erforscht und erbrachte unterschiedliche Ergebnisse. In der Studie von Pinna et al. (2007) zeigte sich, dass eine metronomische Atmung von 15/min die Reliabilität der HRV verbessert, besonders für Parameter, die aus Quotienten berechnet werden wie LF/HF. In der Studie von Maestri et al. (2010) erbrachte eine metronomische Atmung von 15/min keine Verbesserung der Reliabilität. In diesen Studien wurde die Messwiederholung ein oder zwei Tage später durchgeführt. In der vorliegenden Studie wurden die FUII-Daten zwei bis vier Jahre nach der BL erhoben. Die Korrelationen zwischen den HRV-Parametern der BL und des FUII waren für die metronomische Atmung von 6/min nicht höher als in der Ruhephase, sondern ergaben sogar bei fast allen HRV-Parametern einen niedrigeren Korrelationskoeffizienten. Bei dem Parameter SDNN lag der Korrelationskoeffizient für die metronomische Atmung bei  $\rho=0,12$  und für die Ruhephase bei  $\rho=0,29$ . Hingegen korrelierte die Hr zwischen der BL und dem FUII in der Phase der metronomischen Atmung höher ( $\rho=0,74$ ) als in der Ruhephase ( $\rho=0,66$ ).

Da HRV-Messungen schon Variationen von Tag zu Tag unterliegen, ist naheliegend, dass HRV-Messungen nach einer längeren Periode eine noch größere Instabilität aufweisen. Die Stabilität der Langzeit-HRV-Messungen nach Jahren wurde in einer Studie von Björkander et al. (2009) untersucht. Es wurden HRV-Messungen nach drei Jahren anhand eines Patientenkollektivs mit chronisch stabiler Angina pectoris analysiert. Dabei blieben die meisten Time Domain- und Frequency Domain-Parameter größtenteils unverändert, wohingegen pNN50 und LF/HF weniger reproduzierbar waren (Björkander et al. 2009). Für die Analyse der Time Domain Parameter wurde hier die gesamte Aufzeichnungslänge von 24 Stunden verwendet, sodass die Ergebnisse der Time Domain-Parameter mit den hier vorliegenden Daten nicht verglichen werden können. In einer Studie von Jokinen et al. (2005) wurde die zeitliche Stabilität der HRV anhand von 41 Menschen im Alter von durchschnittlich 69 Jahren untersucht. Es konnte kein Unterschied in den Parametern SDNN und HF beobachtet werden, aber eine Verminderung im Parameter LF. Die Analysen wurden aber ebenso mit Langzeit-HRV-Messungen (24-Stunden) durchgeführt.

Ein hervorzuhebender Punkt dieser Studie ist, dass die Stabilität der Kurzzeit-HRV-Parameter nach einem Zeitintervall von zwei bis vier Jahren untersucht wurde. Es existieren eine Reihe von Studien, die HRV-Messungen nach einem Intervall von Tagen bis einigen Wochen untersuchen. Dabei wurde der Fokus auf die Retest-Reliabilität nach z. B. einem Tag gesetzt oder HRV-Messungen vor und nach einer Intervention oder spezifischen Therapie ausgewertet. Oder es werden HRV-Messungen nach längerem Zeitintervall analysiert, jedoch mittels Langzeit-HRV-Messungen. Daten zur Kurzzeit-HRV an denselben Patienten nach mehreren Jahren wie in der vorliegenden Studie bestehen bisher weniger. Die wenigen bisher publizierten Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse.

Eine Studie von Britton et al. (2007) untersuchte die Langzeitstabilität der Kurzzeit-HRV-Messungen anhand eines großen Kollektivs (n=1999) aus der Allgemeinbevölkerung Großbritanniens. Nach einem Abstand von fünf Jahren wurden die HRV-Messungen wiederholt und die Stabilität der HRV auf individueller Ebene erforscht. Bei Männern zeigte sich eine reduzierte HRV und bei Frauen eine erhöhte HRV. Die Wahrscheinlichkeit, im gegenüberliegenden Feld des HRV-Bereichs zu liegen, stand in Beziehung zu körperlicher Aktivität, BMI (body mass index), Cholesterol und Blutdruck zum Zeitpunkt der BL. Ein Zusammenhang zwischen sozialen und psychosozialen Faktoren wie beruflicher Status, Depression und geringe soziale Netzwerke bestand auch, erreichte aber nicht das Signifikanzniveau.

Im Vergleich zur Studie von Britton et al. wurde in der vorliegenden Studie die Langzeitstabilität der Kurzzeit-HRV-Messungen nicht anhand einer Allgemeinbevölkerungsstichprobe, sondern anhand eines kardiologischen Patientenkollektivs vorgenommen. Dabei wurde eine Veränderung der Hr, der EF, der Befindlichkeit, des Tabakabusus und der Betablockereinnahme auf einen Zusammenhang zur Veränderung der HRV untersucht. Es konnte jedoch mit einer Fallzahl von nur 24 Patienten kein Zusammenhang dargelegt werden.

In Studien von Schroeder et al. (2003) und Schroeder et al. (2005) wurden Daten aus der „*Atherosclerosis Risk in Communities study*“ (ARIC) verwendet und Veränderungen der HRV nach neun Jahren untersucht. Anhand von > 6000 Männern und Frauen mittleren Alters wurden die HRV-Werte analysiert und zeigten im Mittel eine Reduzierung im Parameter SDNN und eine Vergrößerung im Schlag-zu-Schlag-Intervall. Frequency-Domain-Parameter wurden jedoch nicht angegeben. In der Studie von Schroeder et al. (2003) wurde der Zusammenhang zwischen Hypertonie und HRV und die zeitliche Stabilität der Kurzzeit-

HRV-Messungen erforscht. Es wurden an 11000 Menschen aus der Allgemeinbevölkerung, im Alter zwischen 45 und 54 Jahren zum Zeitpunkt der BL, Kurzzeit-HRV-Messungen vorgenommen. Patienten mit Hypertension hatten zum Zeitpunkt der BL eine verringerte HRV. Bezüglich zeitlicher Stabilität nach neun Jahren konnte eine Reduzierung der HRV für die beiden untersuchten Parameter SDNN und RMSSD festgestellt werden. Diese Reduzierung der HRV konnte sowohl bei normotensiven Individuen, als auch bei hypertensiven Patienten mit oder ohne antihypertensiver Therapie festgestellt werden. Die Studie von Schroeder et al. (2003) ist vom Patientenkollektiv relativ mit der vorliegenden Studie vergleichbar, da in der vorliegenden Studie Patienten untersucht wurden, die im Alter zwischen 50 und 85 Jahren waren und eine isolierter diastolischer Dysfunktion hatten, dessen mit häufigste Ursache eine Hypertonie ist. Hier wurde jedoch im Vergleich der BL zum FUII kein Unterschied bzw. eine Tendenz zu höheren Werten der HRV auf Gruppenebene beobachtet. Mögliche Gründe hierfür werden im Folgenden diskutiert.

In der vorliegenden Studie konnte auf individueller Ebene keine Stabilität der HRV festgestellt werden. Interessant ist dennoch die relative Stabilität bzw. Tendenz zu höheren HRV-Werten im FUII auf Gruppenebene. Die Werte der HRV-Parameter scheinen sich in einem bestimmten Bereich zu bewegen. Die untersuchten Patienten unterscheiden sich zwar in den Einflussfaktoren wie z. B. Hr, Befindlichkeit und Tabakabusus. Gemeinsam ist diesem Kollektiv jedoch, dass es Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren sind, die aufgrund der Einschlusskriterien (s. Kap. 2.1.2, S. 27) für das KNHI-Projekt rekrutiert wurden und dass alle Patienten des Teilkollektivs, welches im zeitlichen Verlauf analysiert wurde, eine isolierte diastolische Dysfunktion aufweisen.

Da Referenzwerte der HRV bisher noch nicht ausreichend etabliert sind, unterstützt diese Studie Vorhaben, weitere größere Studien zur HRV durchzuführen, die den Messwertebereich der HRV-Parameter eingrenzen. Im TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY sind Näherungswerte der HRV aufgelistet, auf denen jedoch keine klinischen Schlussfolgerungen basieren sollten (Malik et al 1996).

Mögliche Begründungen für die Tendenz zu höheren HRV-Werten im FUII auf Gruppenebene könnten verschiedene sein wie z. B. unterschiedliche Tageszeit der Messung, Genussmittel am Untersuchungstag oder hormonelle Schwankungen. Ein weiterer Punkt könnte die etwas niedrigere Hr im Durchschnitt im FUII im Vergleich zur Hr in der BL sein. Die Ruhe-Hr vor dem 6MWT lag in der BL bei 70/min und im FUII bei 65/min. In der Phase

3 hat sich die mittlere Hr von 72/min auf 67/min vermindert. Da eine niedrige Hr mit einer erhöhten HRV einher geht, wie in dieser Studie anhand der Ergebnisse aus der Testung der Hypothese 1 gezeigt werden konnte, könnte die Tendenz zu höheren HRV-Werten im FUII auf Gruppenebene auf eine etwas niedrigere Hr im FUII auf Gruppenebene zurück geführt werden. Jedoch konnte dieser Zusammenhang nicht auf individueller Ebene bestätigt werden. Ein anderer Grund könnte sein, dass sich die diastolische Dysfunktion oder zumindest die klinische Symptomatik der Patienten durch eine adäquate Therapie tendenziell verbessert hat trotz bestehender Gruppenzuordnung nach den in dieser Studie verwendeten echokardiographischen Kriterien. Letztendlich ist durch die Schwankungen der HRV bei einer Gruppengröße von nur 24 Patienten im Vergleichskollektiv die statistische Power relativ gering.

Bezüglich der Herzfrequenz (Hr) zeigte sich auf Gruppenebene eine signifikante Veränderung der Ruhe-Hr vor dem 6MWT von ca. 70/min auf 65/min. In den Phasen 1, 2 und 3 ergab sich kein signifikanter Unterschied der mittleren Hr zwischen der BL und dem FUII, jedoch im Mittelwertvergleich eine leichte Verminderung der Hr im FUII in allen drei Phasen. Auf individueller Ebene zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den BL- und den FUII-Werten in allen drei Untersuchungsphasen. Mit einem Korrelationskoeffizienten Rho von 0,74 in der Phase der Taktatmung und Rho von 0,66 in der Ruhephase ist dies ein beachtliches Ergebnis. Da die Hr in den drei Phasen sowohl vom Mittelwertvergleich nur leicht, aber nicht signifikant, vermindert ist, als auch eine mittelmäßig hohe Korrelation auf individueller Ebene aufweist, kann die Hr im zeitlichen Verlauf von zwei bis vier Jahren als relativ stabil angesehen werden. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien relativ überein. Beispielsweise wurde in einer Studie von Sloan et al. (1995) die Stabilität der Hr nach einem Intervall von neun Monaten untersucht und erbrachte unter Ruhebedingungen einen „intra-class correlation coefficient (ICC)“ von 0,68-0,86. In den kognitiven Belastungstests war die Hr nach neun Monaten jedoch nicht stabil (Sloan et al. 1995). In der hier vorliegenden Studie blieb die Hr sogar in der Phase des 6-Minuten-Getestes zwischen der BL und dem FUII relativ stabil mit einem Mittelwertvergleich von ca. 100/min auf 97,5/min und auf individueller Ebene mit einem Korrelationskoeffizienten Rho von 0,62).

In der bereits genannten Studie von Britton et al. (2007) wurde neben der HRV auch die Hr nach einem Zeitintervall von fünf Jahren analysiert. Nach fünf Jahren war die Hr bei den Männern um 1,4/min und bei den Frauen um 2,5/min verringert. In der vorliegenden Studie war die Hr in Ruhe nach zwei bis vier Jahren in der gesamten Gruppe um 4,8/min verringert.

Eine Studie von Dietrich et al. (2010) untersuchte die Reliabilität der HRV und Hr nach einem Intervall von zwei Wochen an Kindern. Sowohl die HRV als auch die Hr war relativ stabil. Der ICC lag für die Hr in liegender Position bei 0,78 und in stehender Position bei 0,65.

Die relative Stabilität der Hr nach zwei bis vier Jahren mit einer leichten Verringerung der Hr kann demnach mit anderen bereits publizierten Studien in Einklang gebracht werden.

#### **4.4.2 Explorative Analysen: Einflussfaktoren im zeitlichen Verlauf**

In dieser Studie konnte keine Ursache für die individuellen Veränderungen der HRV-Werte zwischen BL und FUII eruiert werden. Bei einer Gruppengröße von nur 24 Patienten im Vergleichskollektiv sind die Schwankungen der HRV zu groß und die statistische Power zu gering, um klare Korrelationen zu den verschiedenen Einflussfaktoren belegen zu können.

In den Querschnittanalysen konnte belegt werden, dass eine hohe HRV mit einer niedrigen Hr einhergeht. Somit könnten auch im zeitlichen Verlauf die tendenziell erhöhten HRV-Werte im FUII mit einer etwas niedrigeren Hr im FUII erklärt werden. Auf individueller Ebene hingegen zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Veränderungen der HRV-Parameter und Veränderungen der Hr.

Außerdem konnte nicht gezeigt werden, dass die Veränderungen der HRV-Parameter mit den Veränderungen der Befindlichkeit korrelieren. Als Erklärungsansatz kann hier neben der geringen Fallzahl, die wegen fehlender Angaben auf einzelnen Fragebögen z.T. noch deutlich unter n=24 lag, wieder angeführt werden, dass die vielen verschiedenen Einflussfaktoren auf das komplexe autonome Nervensystem diesen Zusammenhang überdecken. Des Weiteren könnte die Erhebung des subjektiven Befindens nur einen „Momentzustand“ darstellen, da in den Fragebögen nach der Befindlichkeit während der letzten Wochen gefragt wird. Möglicherweise sind die Veränderungen des autonomen Nervensystems langfristiger und bilden mittels gemessener HRV die kontinuierlichen Veränderungen über längere Zeiträume von bis zu vier Jahren zwischen der BL und dem FUII ab.

In einer Studie von Carney et al. 2000 wurde die Veränderung der HRV bei Patienten mit KHK und Depression vor und nach kognitiver Verhaltenstherapie untersucht. Dabei ergab sich nur für den RMSSD-Parameter eine signifikante Verbesserung bei Patienten mit schwerer Depression. Die anderen HRV-Parameter haben sich hingegen nicht verbessert. Die HRV-Parameter scheinen hier also unterschiedlich gut anzusprechen, sofern derartige

Einzelbefunde bei den auch in den publizierten Studien meist multiplen Vergleichen nicht auf Zufalls-Signifikanzen basieren.

Andere Ergebnisse erbrachte hingegen die SADHART-Studie (Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Randomized Trial) (Glassman et al. 2007, Glassman et al. 2002). In der Studie von Glassmann et al. (2007) wurden 258 depressive Patienten nach akutem Koronarsyndrom vor und nach 16-wöchiger Therapie mit Sertralin untersucht. Es zeigte sich eine erhöhte ULF während Therapie mit Sertralin und eine erhöhte LF bei Patienten, deren Stimmung sich verbessert hatte. Diese Ergebnisse sind jedoch primär auf den Vergleich mit der Kontrollgruppe, die Placebos erhielt und bei der eine verringerte HRV festgestellt wurde, zurückzuführen (Glassman 2007). Bei den depressiven Patienten war die HRV also nach Therapie und Besserung der Depression konstant. Ebenso im Rahmen der SADHART-Studie von Glassman et al. (2002) wurde anhand von 369 Patienten nach akutem Koronarsyndrom vor und nach 24-wöchiger antidepressiver Medikation mit Sertralin die HRV und Hr untersucht. Dabei zeigte sich nach erfolgreicher Therapie mit Sertralin keine Änderung der Hr, des untersuchten HRV-Parameters SDNN oder eines anderen EKG-Parameters. In den Untersuchungen von Glassman et al. (2007) und Glassman et al. (2002) schienen die Veränderung der HRV-Parameter demnach nicht mit dem Grad der Depressivität zu korrelieren. Hier blieben die HRV-Parameter konstant.

In der vorliegenden Studie war die HRV auf Gruppenebene relativ konstant und auf individueller Ebene konnte keine Korrelation zwischen erhöhter HRV und gebesserter Depressivität aufgezeigt werden. Diese Ergebnisse können aber nicht direkt mit den Ergebnissen der SADHART-Studie verglichen werden. Der Fokus dieser Studie lag nicht in der Beurteilung der HRV vor und nach 16-wöchiger Therapie wie in der SADHART-Studie. Stattdessen wurden zwei relativ unspezifische Zeitpunkte mit einem Abstand von zwei bis vier Jahren miteinander verglichen, bei denen nicht untersucht wurde, ob und welche Therapien durchgeführt wurden.

Unter explorativer Analysen wurden verschiedene Einflussfaktoren auf Korrelationen zur Veränderung der HRV auf individueller Ebene untersucht. Dies waren Hr, systolische Funktion (EF), Befindlichkeit, Tabakabusus und Betablockereinnahme. Dabei konnte jedoch keine Ursache für die individuellen HRV-Veränderungen eruiert werden. Möglicherweise spielen noch andere Einflussfaktoren im zeitlichen Verlauf eine Rolle. Z. B. wurde die Medikamenteneinnahme neben Betablockern nicht berücksichtigt. Nach einem Zeitintervall von zwei bis vier Jahren kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Medikamenteneinnahmen identisch geblieben sind, sodass diese möglicherweise eine

Veränderung der HRV hervorrufen. Zudem kann von einer Progression der Herzerkrankung nach zwei bis vier Jahren ausgegangen werden. Diese Punkte könnten eine Erklärung für die geringe Stabilität sein. Letztendlich sind bei einer Gruppengröße von nur 24 Patienten im Vergleichskollektiv die Schwankungen der HRV zu groß und die statistische Power zu gering, um klare Korrelationen zu den verschiedenen Einflussfaktoren belegen zu können.

#### **4.4.3 Korrelation zwischen Veränderung der Befindlichkeit und Veränderung der HRV sowie Veränderung der Hr**

**Hypothese 9: Wenn sich die Befindlichkeit der Patienten verschlechtert hat, sind eine erniedrigte HRV und eine erhöhte Herzfrequenz (Hr) zu erwarten.**

Der Zusammenhang zwischen Veränderungen der Befindlichkeit und Veränderungen der HRV konnte in der vorliegenden Studie nicht belegt werden. In Kap. 4.4.2 wurde dieses Ergebnis bereits diskutiert.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Veränderungen der Befindlichkeit und Veränderungen der Hr zeigte sich für den Maastricht Questionnaire eine signifikante Korrelation in dem Sinne, dass eine Zunahme der Vitalen Erschöpfung mit einer Veränderung der Herzfrequenz in Richtung höherer Werte einhergeht. Vitale Erschöpfung ist ein psychophysiologischer Zustand, der durch Müdigkeit, Reizbarkeit und das Gefühl der Demoralisierung charakterisiert ist (Meyer et al. 2010 a). In bisherigen Studien ist Vitale Erschöpfung als Risikofaktor für das Auftreten einer KHK beschrieben worden (Appels et al. 1987, Bages et al. 1999, Bages et al. 2000). Dieser Zustand ist sowohl als kardiovaskulärer Risikofaktor als auch als Verbindung zu erhöhten inflammatorischen Zytokinen erkannt worden. In der hier vorliegenden Studie konnte die Hypothese nur für die Vitale Erschöpfung, nicht aber für die anderen psychologischen Fragebögen wie u. a. für Depressivität bestätigt werden.

## 4.5 Limitationen und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen die Komplexität des autonomen Nervensystems. Die Durchführung der HRV-Messungen ist bis auf häufige Artefakte im EKG während des 6-Minuten-Gehtests relativ praktikabel. Insbesondere bereitet aber die Interpretation der Ergebnisse Schwierigkeiten. Das liegt zum einen an den beteiligten komplexen Reflexbögen und zum anderen an den vielen Einfluss- bzw. Störfaktoren auf die HRV. Mehrere aus der Literatur bekannte Haupteinflussfaktoren wie z.B. systolische Herzinsuffizienz, Alter, Tabakabusus und Betablockereinnahme wurden in dieser Studie berücksichtigt. Zusätzliche Einflussfaktoren auf die HRV wie z. B. Medikamenteneinnahmen (neben Betablockern), die cholinerge Nebenwirkungen hervorrufen können wurden jedoch nicht einkalkuliert. Eine erhebliche Limitation für die Längsschnittanalysen dieser Studie ist das relativ kleine Patientenkollektiv. Des Weiteren wäre eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden sinnvoll, da noch keine eindeutigen Referenzwerte etabliert sind und somit ein Vergleich der HRV-Werte nur innerhalb der Studie möglich ist. In diesem Patientenkollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren könnte die HRV per se schon reduziert sein im Vergleich zu gesunden Menschen. Grundsätzlich kann in Hinblick auf weitere Untersuchungen zum autonomen Nervensystem empfohlen werden, neben Messungen der HRV auch zusätzlich andere Methoden zu wählen (z. B. Valsalva-Manöver, Orthostasemanöver oder Karotissinusmassage), um von mehreren Seiten Informationen über die Funktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems zu erhalten und dabei auch weitere Messgrößen der Herz-Kreislauf-Regulation heranzuziehen. Außerdem gibt es neben dem autonomen Nervensystem noch andere Interaktionsmechanismen zwischen Herz und Psyche wie z. B. Veränderungen der hormonellen Stressachsen mit endokrinen Auswirkungen, Entzündungsreaktionen oder immunologische Veränderungen, die je nach Patientenkollektiv eine unterschiedlich starke Rolle spielen. Die Einsetzung der HRV in der Praxis als Routinediagnostikparameter sollte nach den Ergebnissen dieser Studie mit Bedacht erfolgen. Die HRV sollte nicht als alleiniger Parameter eingesetzt werden, um globale Aussagen über den Gesundheitszustand zu machen. Sie kann jedoch einen Hinweis auf die Modulationsfähigkeit des autonomen Nervensystems geben und unter Einbeziehung weiterer Befunde zur Risikostratifizierung herangezogen werden.



## 5 Zusammenfassung

Bei der Interaktion zwischen Herz und Psyche spielt das autonome Nervensystem eine wichtige Rolle. Ziel der Arbeit war es, anhand eines kardiologischen Patientenkollektivs einen weiteren Teil zur Erforschung des autonomen Nervensystems und speziell der Einflussfaktoren auf Herzfrequenz (Hr) und Herzfrequenzvariabilität (HRV) beizutragen. Das Patientenkollektiv war Teil des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz, Teilprojekt 7 (KNHI) und bestand aus 111 Patienten. Die Hr und HRV wurde in den 3 Untersuchungsphasen (6-Minuten-Gehtest, jeweils 5-minütige 6/min-Taktatmung und Ruhephase) gemessen. Zum einen wurde mittels Echokardiographie eine diastolische Dysfunktion bestimmt und den Hr- und HRV-Werten gegenübergestellt. Zum anderen wurden Selbstbeurteilungsfragebögen zur Befindlichkeit von den Patienten ausgefüllt und Korrelationen zu den Hr- und HRV-Werten getestet. Neben mehreren Analysen im Querschnitt wurden außerdem Längsschnittanalysen zur Hr und HRV anhand eines Teilkollektivs von 24 Patienten durchgeführt. Denn zur zeitlichen Stabilität der HRV-Messungen über eine längere Periode von mehreren Jahren wurde bisher noch nicht sehr umfangreich geforscht.

Die in der Literatur beschriebene reduzierte HRV bei erhöhter Hr konnte auch in dieser Studie belegt werden. Korrelationen zwischen den einzelnen HRV-Parametern waren mittelgradig bis hoch. Sie waren innerhalb der Time Domain-Parameter sowie innerhalb der Frequency Domain-Parameter besonders hoch und zwischen diesen beiden HRV-Domänen geringer ausgeprägt. Es konnte außerdem bestätigt werden, dass eine tiefe metronomische Atmung mit 6/min. hohe HRV-Werte provoziert. Der Grund für den Anstieg auch des HF-Parameters in dieser Phase bleibt jedoch unklar.

Beim Vergleich der HRV-Parameter zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne isolierte diastolische Dysfunktion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, aber Tendenzen in Richtung reduzierter HRV-Parameter bei Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion. Der Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und HRV ist bisher noch nicht sehr umfangreich untersucht worden, weshalb dieses Ergebnis einen interessanten weiteren Baustein in der aktuellen Forschung darstellt. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war eine signifikante Korrelation zwischen einer vorhandenen diastolischen Dysfunktion und

einer kürzeren zurückgelegten Wegstrecke im 6MWT sowie eine signifikante Korrelation zwischen negativer Befindlichkeit und einer kürzeren zurückgelegten Wegstrecke.

Der Zusammenhang zwischen Befindlichkeit und HRV konnte nicht klar dargelegt werden. In der Literatur sind sowohl Studien zu finden, die diesen Zusammenhang nur in einigen Parametern oder gar nicht darlegen konnten, als auch eine Reihe von Studien, die dies eindeutiger aufzeigen konnten. Die separaten Analysen eines Teilpatientenkollektivs ohne Betablockereinnahme ergaben ähnliche Ergebnisse wie für das Gesamtpatientenkollektiv. Ebenso scheinen die HRV-beeinflussenden Faktoren wie Alter, Tabakabusus und Leistungsfähigkeit im 6MWT in einem Patientenkollektiv mit schon kardiovaskulären Risikofaktoren eine untergeordnete Rolle zu spielen. Die vielen Einflussfaktoren auf die HRV sowie die geschilderten komplexen Eigenschaften des autonomen Nervensystems stellen eine mögliche Erklärung für die uneinheitlichen Ergebnisse zur HRV dar.

In den Längsschnittanalysen, d. h. im Vergleich der HRV-Parameter zwischen der BL und dem FUII zwei bis vier Jahre später, zeigte sich auf Gruppenebene eine relative Stabilität. Die HRV-Werte scheinen sich also selbst im zeitlichen Verlauf von durchschnittlich drei Jahren im Durchschnitt kaum zu verändern. Auf individueller Ebene hingegen wiesen die HRV-Werte im Verlauf jedoch nur geringe bis mäßige Korrelationen auf, und zwar auch bei weitgehend unverändertem kardialen Zustand. Für diese individuellen Veränderungen der HRV-Werte konnte keine Ursache eruiert werden. Bei einer Gruppengröße von nur 24 Patienten im Teilkollektiv mit Messwiederholung war die statistische Power für weitergehende Analysen unzureichend. Hingegen bildete sich bezüglich der Herzfrequenz (Hr) eine deutlich höhere Stabilität im zeitlichen Verlauf ab. Die Hr scheint also weniger anfällig für Einfluss- bzw. Störfaktoren zu sein als die HRV.

Die HRV sollte nicht als alleiniger Parameter eingesetzt werden, um globale Aussagen über den Gesundheitszustand zu machen. Sie kann jedoch einen Hinweis auf die Modulationsfähigkeit des autonomen Nervensystems geben und unter Einbeziehung weiterer Befunde zur Risikostratifizierung herangezogen werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Suchkriterien in der Praxis-EDV zur Patientenrekrutierung

Gesuchte Größe	Freitext- Suchkriterium	ICD-10-Suchkriterium
Angina pectoris	*ngina *ector*	
Apoplex; Apoplexie	*plex*	
Bluthochdruck	*luthoch*	
Diabetes	*iabete*	E11.*
Herzschwäche	*erzschwäch*	
Herzinsuffizienz	*erzinsuff*	I50.*
hypertensiv (e)	*yperten*	
Hypertonie	*yperton*	I1*.*
Ischämische Herzkrankheiten		I20.*, I21.*, I22.*, I25.*
Infarkt bzw. Herzinfarkt bzw. Myokardinfarkt bzw. Hirninfarkt	*infar*	I63.* (Hirninfarkt)
Koronare Herzkrankheit	*erzkrank*	
periphere arterielle Verschlusskrankheit	pAVK, pavk, paVk	I73.9
Schlaganfall	*chlaganf*	I64
Schlafapnoe	*chlafapno*	G47.3
Verschlusskrankheit	*erschlußkrank*	
Verschuß/ präzerebraler Arterien	Stenose	I65.*
Verschuß/ zerebraler Arterien	Stenose	I66.*
Z. n. zerebrovaskulärem Ereignis		I69.*

**Tabelle 24: Suchkriterien in der Praxis-EDV zur Patientenrekrutierung.**

## 6.2 6-Minuten-Gehtest

	<p>6 - Minuten - Gehtest</p> <p>Dr. C. Zugck (Final 1.0 vom 26.04.2004)</p> <p>Adaption an Aldo-DHF: Dr. F. Edelmann, Final 1.1 (21.02.2007)</p>	<p>SOP 04</p> <p>gültig ab 01.03.2007</p>
--	--	---

Der 6-Minuten-Gehtest ist unter Aufsicht von entsprechend geschultem Personal durchzuführen. Von den Testpersonen wird verlangt, in 6 Minuten soweit wie möglich zu laufen.

### Laufstrecke:

Der 6-Minuten-Gehtest soll in einem Raum von mindestens 20 m Länge (z.B. einem Flur) durchgeführt werden. An der Laufstrecke befinden sich mindestens alle 20 m Sitzgelegenheiten.

### Durchführung:

1. Alle Testpersonen werden zunächst über den Ablauf, den Zweck und die Verwendung der Ergebnisse der Untersuchung informiert. Daraufhin werden die Testpersonen aufgefordert, innerhalb von 6 Minuten die für sie größtmögliche Strecke zurückzulegen, ohne dabei zu rennen oder zu joggen (ein Fuß sollte stets auf dem Boden bleiben). Die Teilnehmer können die Geschwindigkeit selbst bestimmen und gegebenenfalls die für sie nötigen Pausen einlegen. (Bitte „Wörtliche Anweisung für Testpersonen“ vorlesen)
2. Vor Beginn und nach Beendigung des Testes, werden der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen. (Evtl. venöser Zugang)
3. Der Versuchsleiter soll alle zwei Minuten die Zeit ansagen („2 Minuten“, „4 Minuten“, „Ende“).
4. Alle 30 Sekunden soll die Testperson verbal ermutigt werden. Es sollen dafür ausschließlich folgende Formulierungen benutzt werden:
  - „Das machen Sie gut“
  - „Immer weiter so“

Bitte beachten: Der Untersucher bleibt während der Untersuchung in der Mitte der Teststrecke stehen und läuft nicht mit.


5. Die Testpersonen dürfen sich, bei Bedarf, während des Testes auf den Stühlen bzw. im Stehen ausruhen. Allerdings werden die Patienten ermutigt, den Test fortzusetzen, sobald sie sich physisch wieder dazu im Stande fühlen. Die Zeit wird während der Pause nicht angehalten.
6. Nach den 6 Minuten werden die Testpersonen gebeten, mit dem Laufen aufzuhören.
7. Die zurückgelegte Distanz wird in ganzen Metern angegeben. (Es wird dem Ergebnis entsprechend auf-, oder abgerundet)
8. Wird der Test vorzeitig abgebrochen, ist der Abbruchgrund und die Zeit des Abbruchs zu notieren (z.B. Dyspnoe). Es werden HF und RR gemessen.

### Wörtliche Anweisung für die Testpersonen:


„Das Ziel dieses Testes ist es, dass Sie innerhalb von 6 Minuten soviel Strecke zurücklegen, wie es Ihnen körperlich möglich ist. Sie beginnen nach dem Startsignal: „Eins, Zwei, Drei,

Los“, und sollen zwischen den Wendepunkten auf und ablaufen. Nach Ihrem eigenen Ermessen dürfen Sie bei Bedarf auf den Stühlen eine Pause einlegen. Wenn Sie sich körperlich wieder in der Lage dazu fühlen, setzen Sie den Test bitte fort. Am Ende der 6 Minuten werden Sie gebeten, das Laufen zu beenden. Die von Ihnen zurückgelegte Strecke wird anschließend gemessen.“

### **6.3 Verwendete Fragebögen: SF-36, Maastricht Questionnaire und HADS**

	<b>Teil A</b> SF-36	<b>LQ-1</b> LEBENSQ	
<p>In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.</p>			
<p>1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben ? Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an.</p>			
<p> <input type="radio"/> ausgezeichnet  <input type="radio"/> sehr gut  <input type="radio"/> gut  <input type="radio"/> weniger gut  <input checked="" type="radio"/> schlecht         </p>			
<p>2. Im <b>Vergleich zum vergangenen Jahr</b>, wie würden Sie Ihren <b>derzeitigen</b> Gesundheitszustand beschreiben? Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an.</p>			
<p> <input type="radio"/> derzeit viel besser als vor einem Jahr  <input type="radio"/> derzeit etwas besser als vor einem Jahr  <input type="radio"/> etwa so wie vor einem Jahr  <input type="radio"/> derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr  <input checked="" type="radio"/> derzeit viel schlechter als vor einem Jahr         </p>			
<p>3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. <b>Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand</b> bei diesen Tätigkeiten <b>eingeschränkt</b>? Wenn ja, wie stark? Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Antwort an.</p>			
	ja, stark eingeschränkt	ja, etwas eingeschränkt	nein, gar nicht eingeschränkt
Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln, Golf spielen	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einkaufstaschen heben oder tragen	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mehrere Treppenabsätze steigen	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einen Treppenabsatz steigen	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sich beugen, knien, bücken	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sich baden oder anziehen	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



	<b>Teil A</b> SF-36	<b>LQ-2</b> LEBENSQ
---	------------------------	------------------------

4. Hatten Sie in den **vergangenen 4 Wochen** aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause ?

Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein       ja       nein  
Ich habe weniger geschafft als ich wollte       ja       nein  
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun       ja       nein  
Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung       ja       nein  
(z. B. ich musste mich besonders anstrengen)

5. Hatten Sie in den **vergangenen 4 Wochen** aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein       ja       nein  
Ich habe weniger geschafft als ich wollte       ja       nein  
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten       ja       nein

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder Ihre seelischen Probleme in den **vergangenen 4 Wochen** Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

überhaupt nicht  
 etwas  
 mäßig  
 ziemlich  
 sehr


7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den **vergangenen 4 Wochen**?

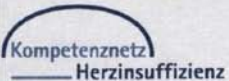
Ich hatte keine Schmerzen  
 sehr leicht  
 leicht  
 mäßig  
 stark  
 sehr stark

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den **vergangenen 4 Wochen** bei der Ausübung Ihrer Alltags-tätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?


überhaupt nicht  
 ein bisschen  
 mäßig  
 ziemlich  
 sehr



 Kompetenznetz Herzinsuffizienz	<b>Teil A</b> SF-36					<b>LQ-3</b> LEBENSQ
9. In diesen Fragen geht es darum wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur die Antwort an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht. Wie oft waren Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> :						
	immer	meistens	oft	manchmal	selten	nie
... voller Schwung ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
... sehr nervös ?	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... so niedergeschlagen, dass nichts Sie aufheitern konnte ?	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... ruhig und gelassen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
... voller Energie ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
... entmutigt und traurig ?	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... erschöpft ?	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... glücklich ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
... müde ?	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> Ihre normalen Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?						
<input checked="" type="radio"/> immer <input type="radio"/> meistens <input type="radio"/> manchmal <input type="radio"/> selten <input type="radio"/> nie						
11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu ? Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Antwort an.						
	trifft ganz zu	trifft weit- gehend zu	weiß nicht	trifft weit- gehend nicht zu	trifft über- haupt nicht zu	
Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	

		<b>Teil C</b> Maastricht-Fragebogen		<b>LQ-5</b>	
				LEBENSQ	
Dieser Fragebogen erfasst, wie Sie sich in <b>letzter Zeit</b> fühlen. Dabei gibt es keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Bitte kreuzen Sie die für Sie zutreffenden Antworten an. Falls Sie sich bei einer Frage nicht sicher oder unentschieden sind, kreuzen Sie bitte das „ ? “ an.					
		ja	?	nein	
1.	Fühlen Sie sich oft müde?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2.	Haben Sie häufig Schwierigkeiten mit dem Einschlafen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3.	Wachen Sie nachts wiederholt auf ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4.	Fühlen Sie sich insgesamt schwach ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5.	Haben Sie das Gefühl, dass Sie in der letzten Zeit wenig schaffen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6.	Haben Sie das Gefühl, dass Sie mit den alltäglichen Problemen nicht mehr so gut fertig werden ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7.	Glauben Sie, in eine Sackgasse geraten zu sein ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
8.	Fühlen Sie sich in letzter Zeit lustloser als früher ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
9.	Sex macht mir genauso viel Spaß wie sonst !	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
10.	Haben Sie in letzter Zeit ein Gefühl der Hoffnungslosigkeit verspürt ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
11.	Brauchen Sie inzwischen mehr Zeit dazu, ein schwieriges Problem in den Griff zu bekommen als vor einem Jahr ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
12.	Bringen Kleinigkeiten Sie jetzt schneller aus der Fassung als früher?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
13.	Möchten Sie manchmal einfach aufgeben ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
14.	Ich fühle mich gut !	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
15.	Haben Sie manchmal das Gefühl, dass Ihr Körper wie ein Akku ist, dessen Energie zur Neige geht ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
16.	Wünschen Sie sich manchmal, tot zu sein ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
17.	Haben Sie gegenwärtig das Gefühl, Ihren Anforderungen einfach nicht mehr gewachsen zu sein ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
18.	Fühlen Sie sich niedergeschlagen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
19.	Ist Ihnen manchmal zum Weinen zumute ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
20.	Wachen Sie manchmal erschöpft und müde auf ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
21.	Haben Sie zunehmend Schwierigkeiten, sich für längere Zeit auf eine bestimmte Sache zu konzentrieren ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
22.	Haben Sie in letzter Zeit ungewohnte körperliche Empfindungen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
23.	Haben Sie einen Widerwillen gegen übliche Arbeiten entwickelt ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
24.	Ich rege mich in letzter Zeit leicht auf.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	



 Kompetenznetz Herzinsuffizienz	<b>Teil D</b> HADS	<b>LQ-6</b> LEBENSQ
<p>Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen so, wie es für Sie persönlich <b>in der letzten Woche</b> am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur <b>ein Kreuz</b> pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint!</p>		
<p><b>1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt</b></p> <p><input type="radio"/> meist                      <input type="radio"/> oft                      <input type="radio"/> von Zeit zu Zeit / gelegentlich                      <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>		
<p><b>2. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</b></p> <p><input type="radio"/> ganz genau so                      <input type="radio"/> nicht ganz so sehr                      <input type="radio"/> nur noch wenig                      <input type="radio"/> kaum oder gar nicht</p>		
<p><b>3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte</b></p> <p><input type="radio"/> ja, sehr stark                      <input type="radio"/> ja, aber nicht allzu stark                      <input type="radio"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen                      <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>		
<p><b>4. Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</b></p> <p><input type="radio"/> ja, so viel wie immer                      <input type="radio"/> nicht mehr ganz so viel                      <input type="radio"/> inzwischen viel weniger                      <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>		
<p><b>5. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</b></p> <p><input type="radio"/> einen Großteil der Zeit                      <input type="radio"/> verhältnismäßig oft                      <input type="radio"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft                      <input type="radio"/> nur gelegentlich / nie</p>		
<p><b>6. Ich fühle mich glücklich</b></p> <p><input type="radio"/> überhaupt nicht                      <input type="radio"/> selten                      <input type="radio"/> manchmal                      <input type="radio"/> meistens</p>		
<p><b>7. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</b></p> <p><input type="radio"/> ja, natürlich                      <input type="radio"/> gewöhnlich schon                      <input type="radio"/> nicht oft                      <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>		
<p><b>8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</b></p> <p><input type="radio"/> fast immer                      <input type="radio"/> sehr oft                      <input type="radio"/> manchmal                      <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>		
<p><b>9. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</b></p> <p><input type="radio"/> überhaupt nicht                      <input type="radio"/> gelegentlich                      <input type="radio"/> ziemlich oft                      <input type="radio"/> sehr oft</p>		
<p><b>10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</b></p> <p><input type="radio"/> ja, stimmt genau                      <input type="radio"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte                      <input type="radio"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum                      <input type="radio"/> ich kümmere mich soviel darum wie immer</p>		
<p><b>11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</b></p> <p><input type="radio"/> ja, tatsächlich sehr                      <input type="radio"/> ziemlich                      <input type="radio"/> nicht sehr                      <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>		
<p><b>12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft</b></p> <p><input type="radio"/> ja, sehr                      <input type="radio"/> eher weniger als früher                      <input type="radio"/> viel weniger als früher                      <input type="radio"/> kaum bis gar nicht</p>		
<p><b>13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</b></p> <p><input type="radio"/> ja, tatsächlich sehr oft                      <input type="radio"/> ziemlich oft                      <input type="radio"/> nicht sehr oft                      <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>		
<p><b>14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</b></p> <p><input type="radio"/> oft                      <input type="radio"/> manchmal                      <input type="radio"/> eher selten                      <input type="radio"/> sehr selten</p>		

## 6.4 Zusätzliche Tabellen, Boxplots und Scatterplots

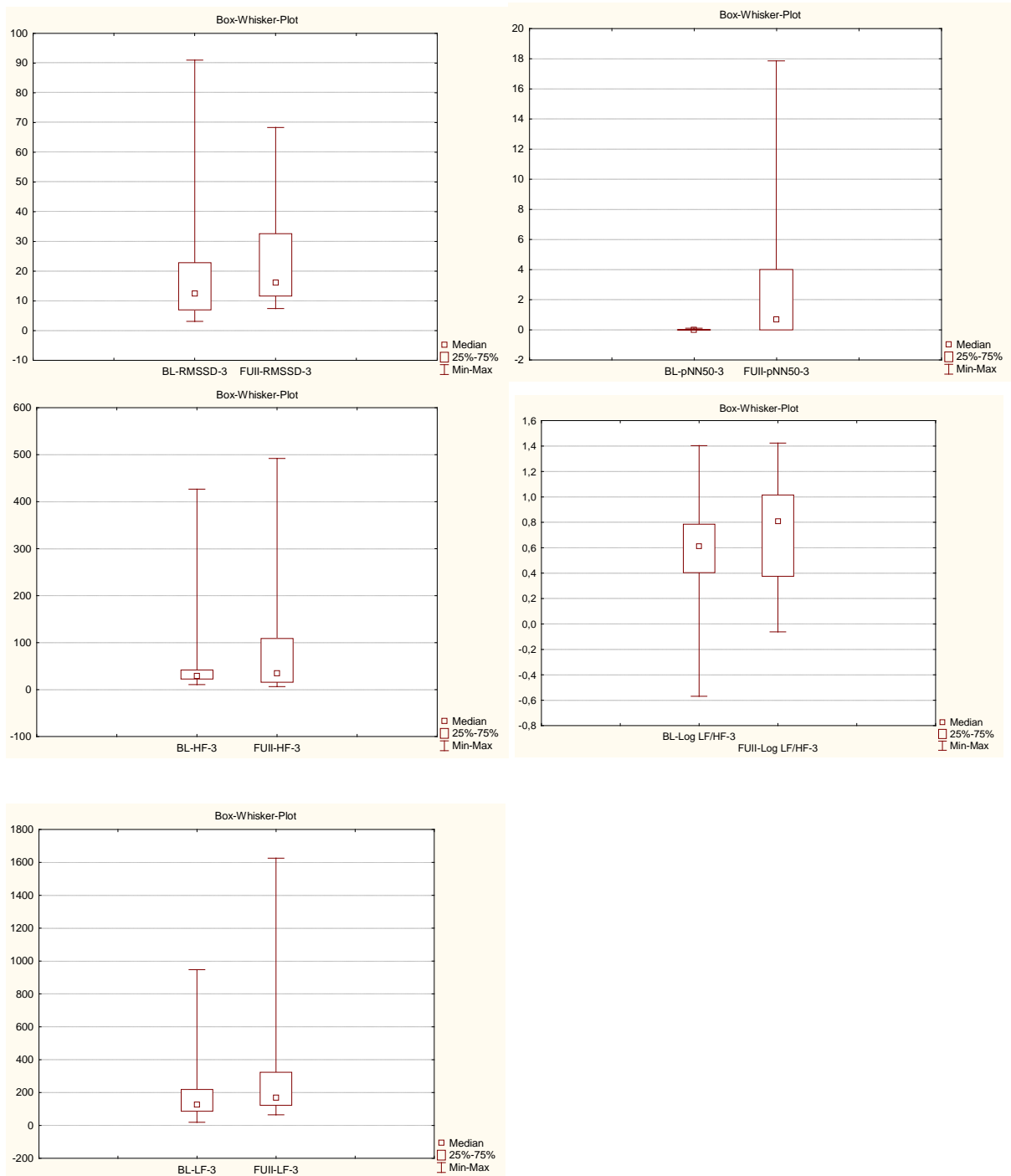
	Gült. N	Mittelw.	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
<b>Total-2</b>	84	1718,69	1250,35	63,83	7780,50	1504,52
<b>Total-3</b>	89	1073,03	842,00	102,20	3208,10	807,40
<b>LF-2</b>	91	521,10	321,80	20,60	2339,00	520,24
<b>LF-3</b>	89	349,46	209,40	31,00	1963,60	384,07
<b>HF-2</b>	91	165,50	93,10	5,50	1798,00	232,86
<b>HF-3</b>	89	110,89	52,00	6,20	707,00	154,49
<b>Log LF/HF-2</b>	90	0,59	0,68	-0,46	1,52	0,41
<b>Log LF/HF-3</b>	89	0,61	0,67	-0,44	1,46	0,44
<b>SDNN-2</b>	93	35,62	30,50	11,70	89,80	17,78
<b>SDNN-3</b>	97	38,92	35,60	8,90	105,00	19,67
<b>r-MSSD-2</b>	92	23,82	20,40	5,60	83,00	15,50
<b>r-MSSD-3</b>	97	24,80	19,50	3,80	76,10	17,56
<b>pNN50-2</b>	91	3,80	1,33	0,00	23,69	5,10
<b>pNN50-3</b>	97	3,14	1,01	0,00	18,95	4,53

Tabelle 25: Vergleich der HRV-Werte zwischen den Phasen 2 und 3 (deskriptiv).

	gültige N	Spearman R	p-Wert
Total Power-2 & Total Power-3	77	0,42	< 0,01
LF-2 & LF-3	83	0,67	< 0,01
HF-2 & HF-3	83	0,52	< 0,01
Log LF/HF-2 & Log LF/HF-3	82	0,46	< 0,01
SDNN-2 & SDNN-3	88	0,37	< 0,01
RMSSD-2 & RMSSD-3	87	0,46	< 0,01
pNN50-2 & pNN50-3	87	0,52	< 0,01

Tabelle 26: Spearman-Korrelation der einzelnen HRV-Parameter zwischen Phase 2 und 3.

Abbildung 30: Vergleich BL-HRV-Parameter zu FUII-HRV-Parameter in Phase 3



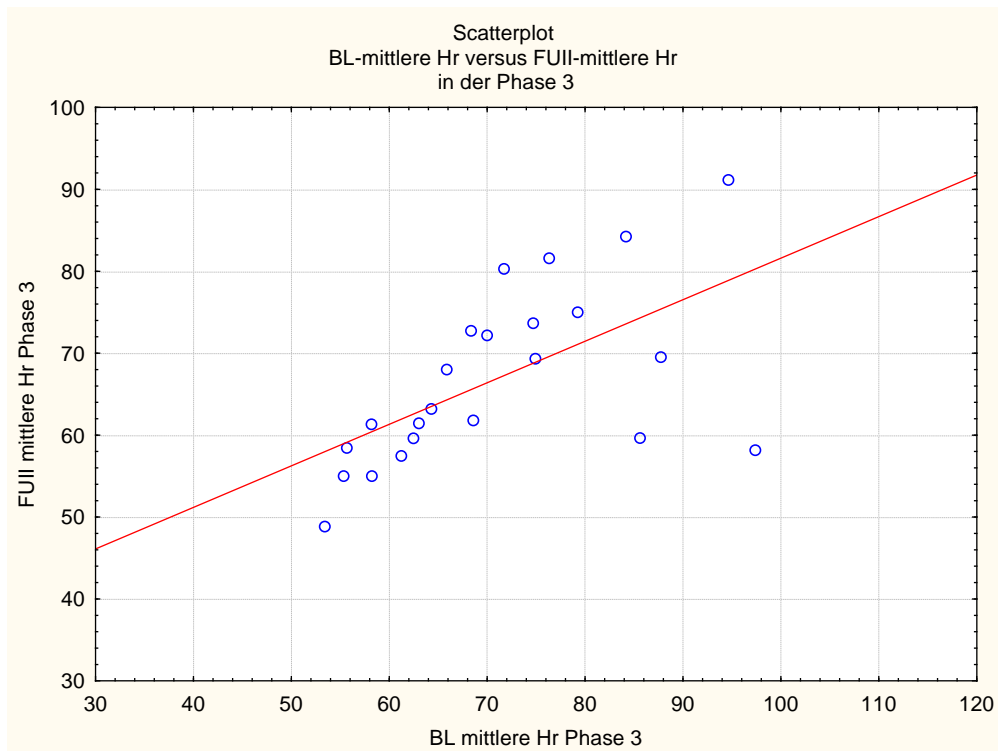
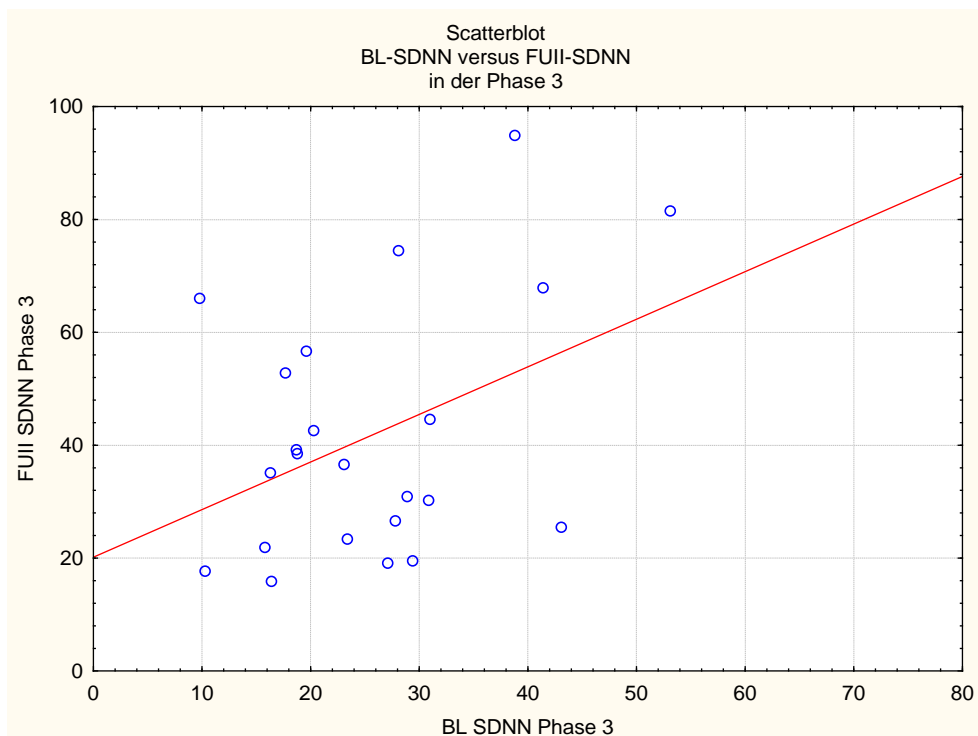
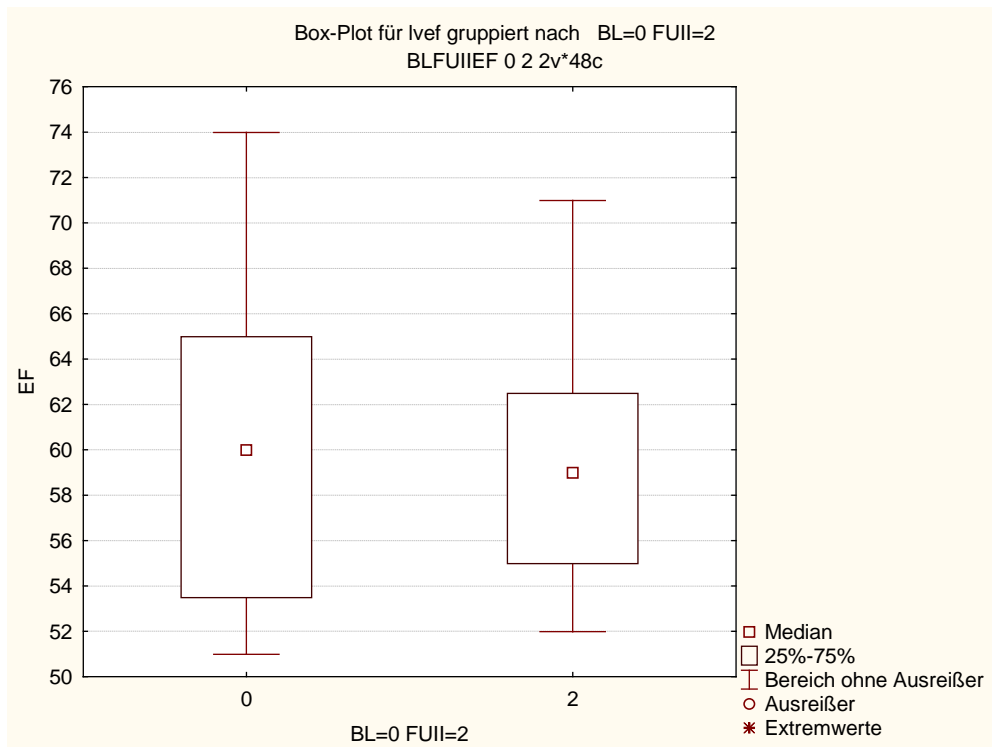
**Abbildung 31: mittlere Hr der BL versus mittlere Hr des FUII in Phase 3.****Abbildung 32: SDNN der BL versus SDNN des FUII in Phase 3.**

Abbildung 33: Vergleich BL-EF zu FUII-EF. Im FUII hat die EF um ca. 0,5% abgenommen.



Medikament	Anteil der Patienten, der dieses Medikament einnimmt
Betablocker	57%
ACE-Hemmer	52%
Calciumantagonisten	25%
AT1-Antagonisten	21%
Schleifendiuretika	11%
Andere Diuretika	7%
Aldosteron-Antagonisten	3%
Glykoside	6%
Antiarrhythmika	2%
Postmenopausale Hormone	12%
Antidepressiva	10%

Tabelle 27: Medikamenteneinnahmen des Patientenkollektivs (in %)

## 6.5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematisch vereinfachte Darstellung der anatomischen Lokalisation des autonomen Nervensystems mit Gegenüberstellung der antagonistischen Wirkung von Sympathikus und Parasympathikus (in Anlehnung an: Ziemssen et al. 2002, S.60).....	6
Abbildung 2: Beispielhafte Darstellung der Herzschlagfolge im EKG. Der Abstand zwischen aufeinander folgenden „R-Zacken“ variiert deutlich (aus: Mück-Weymann 2007, S. 1). .....	8
Abbildung 3: Ruhe-EKG und zugehöriges RR-Tachogramm von zehn aufeinanderfolgenden Herzschlägen in Ruhe mit RR-Intervallen in Millisekunden (aus: Hoos 2009, S.278). .....	8
Abbildung 4: Sitz der Barorezeptoren    Abbildung 5: Barorezeptorreflexbogen.....	10
Abbildung 6: Anlegen der EKG-Elektroden am Patienten (aus: Niederl und Hasiba 2004, S.7) .....	36
Abbildung 7: Alter des Patientenkollektivs .....	50
Abbildung 8: Summenwerte der HADS-D-Skala (Depressivität) für das Querschnittpatientenkollektiv von 111 Patienten. ....	53
Abbildung 9: Summenwerte der HADS-A-Skala (Angst) für das Querschnittpatientenkollektiv von 111 Patienten. ....	54
Abbildung 10: Summenwerte der Maastricht Questionnaire-Skala (Vitale Erschöpfung) für das Querschnittpatientenkollektiv von 111 Patienten. ....	54
Abbildung 11: Werte der SF-36-Komponentenskala der körperlichen Lebensqualität für das Querschnittpatientenkollektiv von 111 Patienten. ....	55
Abbildung 12: Werte der SF-36-Komponentenskala der psychischen Lebensqualität für das Querschnittpatientenkollektiv von 111 Patienten. ....	55
Abbildung 13: mittlere Hr versus SDNN in Phase 3.....	57
Abbildung 14: Vergleich des Wertebereiches der Total Power zwischen den Phasen 1, 2 und 3.....	60
Abbildung 15: Mittlere Herzfrequenz (Hr) aller Patienten in den Phasen 1, 2 und 3.....	62
Abbildung 16: HRV-Parameter Log LF/HF in Phase 2, bei dem ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 2 (mit diastolische Dysfunktion) und Gruppe 3 (ohne diastolische Dysfunktion) gezeigt werden konnte.....	64
Abbildung 17: Vergleich der HRV-Parameter zwischen den Gruppen 2 und 3. Tendenz zu niedrigeren HRV-Werten in der Gruppe 2 (isolierte diastolische Dysfunktion). Hier beispielhaft dargestellt anhand des Time Domain-Parameters SDNN und Frequency Domain-Parameters Total Power in Phase 3. ....	64
Abbildung 18: Vergleich der Herzfrequenz in Phase 3 zwischen den Gruppen 2 und 3. Tendenz zu niedrigeren Hr-Werten in der Gruppe 2 (isolierte diastolische Dysfunktion).....	66
Abbildung 19: Vergleich der Herzfrequenz in Phase 1 zwischen den Gruppen 2 und 3. Signifikant niedrigere Hr-Werte in der Gruppe 2 (isolierte diastolische Dysfunktion) ( $p < 0,01$ ).....	67
Abbildung 20: Vergleich der beiden Gruppen 2 und 3 bezüglich der zurückgelegten Wegstrecke im 6MWT. ....	69
Abbildung 21: SF-36-Skala der körperlichen LQ versus Total Power in Phase 2. N= 60; Rho= 0,26; p-Wert= 0,04 .....	71
Abbildung 22: SF-36-Skala der körperlichen LQ versus Log LF/HF in Phase 3. N= 68; Rho= 0,25; p-Wert= 0,04. ....	72
Abbildung 23: SF-36-Skala der psychischen LQ versus LF in Phase 3. N= 68; Rho= - 0,29; p-Wert= 0,02. ....	73



---

Abbildung 24: SF-36-Skala der psychischen LQ versus Total Power in Phase 3. N= 68; Rho= - 0,25; p-Wert= 0,04 .....	73
Abbildung 25: SF-36-Skala der körperlichen LQ versus Wegstrecke. ....	76
Abbildung 26: Maastricht Questionnaire-Skala (Vitale Erschöpfung) versus Wegstrecke. ....	77
Abbildung 27: Korrelation zwischen Alter und dem HRV-Parameter Log LF/HF in Phase 3. ....	78
Abbildung 28: Vergleich BL-SDNN zu FUII-SDNN in Phase 3 (signifikanter Unterschied). 83	
Abbildung 29: Vergleich BL-Total Power zu FUII-Total Power in Phase 3 (kein signifikanter Unterschied, aber Tendenz zu höheren Werten im FUII).....	83
Abbildung 30: Vergleich BL-HRV-Parameter zu FUII-HRV-Parameter in Phase 3 .....	145
Abbildung 31: mittlere Hr der BL versus mittlere Hr des FUII in Phase 3.....	146
Abbildung 32: SDNN der BL versus SDNN des FUII in Phase 3.....	146
Abbildung 33: Vergleich BL-EF zu FUII-EF. Im FUII hat die EF um ca. 0,5% abgenommen. ....	147

## 6.6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der chronischen Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA) .....	15
Tabelle 2: Gruppeneinteilung der gemessenen Patienten für die Querschnittanalysen .....	35
Tabelle 3: minimale, mittlere und maximale Herzfrequenz (Hr) in den Phasen 1, 2 und 3. ....	51
Tabelle 4: Gegenüberstellung der Gruppen 2 und 3, deskriptive Statistik. ....	52
Tabelle 5: HRV-Parameter versus mittlere Hr in Phase 3. Signifikante Werte rot. ....	56
Tabelle 6: Korrelationen zwischen den einzelnen HRV-Parametern in Phase 1. ....	58
Tabelle 7: Korrelationen zwischen den einzelnen HRV-Parametern in den Phasen 2 und 3. ...	58
Tabelle 8: Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der Phasen 2 und 3 für den Parameter Total Power. ....	60
Tabelle 9: Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der Phasen 2 und 3 für den Parameter LF. ....	61
Tabelle 10: Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der Phasen 2 und 3 für den Parameter HF. ....	61
Tabelle 11: minimale, mittlere und maximale Hr in Phasen 2 und 3 (deskriptiv). ....	62
Tabelle 12: Korrelationen zwischen E/e' und HRV-Parametern in der Phase 3. ....	65
Tabelle 13: Hr (/min) mit Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung in den Phasen 1, 2 und 3 sowie in Ruhe vor dem 6MWT in den Gruppen 2 und 3 zum Vergleich. ....	67
Tabelle 14: Korrelationen zwischen E/e' und mittlerer Hr vor dem 6MWT sowie in den Phasen 1, 2 und 3. ....	68
Tabelle 15: Eingesetzte Selbstbeurteilungsfragebögen zur Befindlichkeit. ....	69
Tabelle 16: Korrelationen zwischen HADS-D-Skala (Depressivität) und HRV-Parametern. .	70
Tabelle 17: Korrelationen zwischen subjektivem Befinden und zurückgelegter Wegstrecke. .	75
Tabelle 18: Ruheherzfrequenz (minimale, mittlere und maximale) der BL und des FUII. ....	81
Tabelle 19: Vergleich der HRV-Werte der BL mit den HRV-Werten des FUII. ....	82
Tabelle 20: Mittlere Hr vor dem 6MWT sowie in den Phasen 1, 2 und 3. ....	84
Tabelle 21: Korrelationen zwischen BL- und FUII-Werten der mittleren Hr und der HRV-Parameter in allen drei Phasen. Angegeben ist der Korrelationskoeffizient „Rho“ und der p-Wert. Signifikante Korrelationen rot. ....	85
Tabelle 22: Korrelationen zwischen Veränderungen der HRV-Parameter in Phase 3 und Veränderungen der Befindlichkeit. Angegeben ist der Spearman-Korrelationskoeffizient „Rho“. ....	87
Tabelle 23: Korrelationen zwischen Veränderungen der Befindlichkeit und Veränderung der Hr. ....	89
Tabelle 24: Suchkriterien in der Praxis-EDV zur Patientenrekrutierung. ....	135
Tabelle 25: Vergleich der HRV-Werte zwischen den Phasen 2 und 3 (deskriptiv). ....	144
Tabelle 26: Spearman-Korrelation der einzelnen HRV-Parameter zwischen Phase 2 und 3. .	144
Tabelle 27: Medikamenteneinnahmen des Patientenkollektivs (in %) .....	147

## 7 Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, Bungay K, Fukuhara S, Gandek B, Keller S (1992): International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res* 1(5), 349–351

Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J (2002): Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 113(1-2), 139–149

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ (1981): Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213(4504), 220–222

Albus C (2010): Psychological and social factors in coronary heart disease. *Ann Med* 42(7), 487–494

Albus C, Backer G de, Bages N, Deter H, Herrmann-Lingen C, Oldenburg B, Sans S, Schneiderman N, Williams RB, Orth-Gomer K (2005): Psychosoziale Faktoren bei koronarer Herzkrankheit -- wissenschaftliche Evidenz und Empfehlungen für die klinische Praxis. *Gesundheitswesen* 67(1), 1–8

Antelmi I, Yamada AT, Hsin CN, TsuTsui JM, Grupi CJ, Mansur AJ (2010): Influence of parasympathetic modulation in doppler mitral inflow velocity in individuals without heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 23(7), 762–765

Appels A, Höppner P, Mulder P (1987): A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 17(1), 15–24

Appels A, Kop WJ, Schouten E (2000): The Nature of the Depressive Symptomatology Preceding Myocardial Infarction. *Behav Med* 26(2), 86-89

Arlt J, Jahn H, Kellner M, Ströhle A, Yassouridis A, Wiedemann K (2003): Modulation of sympathetic activity by corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide. *Neuropeptides* 37(6), 362–368

Bages N, Appels A, Falger P (1999): Vital Exhaustion as a Risk Factor of Myocardial Infarction: A Case-Control Study in Venezuela. *Int J Behav Med* 6(3), 279–290

Bages N, Falger P, Perez M, Appels A (2000): Vital exhaustion measures and their association with coronary heart disease risk factors in a sample of spanish-speaker. *Psychol Health* 15, 787–799

Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C (2004): Depression as a Risk Factor for Mortality in Patients With Coronary Heart Disease: A Meta-analysis. *Psychosom Med* 66(6), 802–813

Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH (1997): Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 34(6), 623–648

- Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN (1992 a): Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 85(1), 164–171
- Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC (1992 b): Stability over time of heart period variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. The CAPS and ESVEM investigators. *Am J Cardiol* 69(8), 718–723
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D (2002): The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 52(2), 69–77
- Björkander I, Forslund L, Ericson M, Rehnqvist N, Hjemdahl P, Kahan T (2009): Long-term stability of heart rate variability in chronic stable angina pectoris, and the impact of an acute myocardial infarction. *Clin Physiol Funct Imaging* 29, 201–208
- Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bär KJ (2008): Nonlinear broad band dynamics are less complex in major depression. *Bipolar Disord* 10, 276–284
- Borghi-Silva A, Arena R, Castello V, Simoes R, Martins L, Catai A, Costa D (2009): Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respir Med* 103(10), 1503–1510
- 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
- Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL (1993): Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 75(5), 2310–2317
- Bruch C, Grude M, Müller J, Breithardt G, Wichter T (2005): Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of left ventricular filling pressures in patients with systolic and diastolic heart failure. *Am J Cardiol* 95(7), 892–895
- Bullinger M (1995): German Translation and Psychometric Testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary Results from the IQOLA Project. *Soc Sci Med* 41(10), 1359–1366
- Bullinger M (2000): Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 43, 190–197
- Burns AT, Connelly KA, La Gerche A, Mooney DJ, Chan J, MacIsaac AI, Prior DL (2007): Effect of heart rate on tissue Doppler measures of diastolic function. *Echocardiogr* 24(7), 697–701
- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo V, Meverden R, Roger V (2006): Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *Am Med Assoc* 296(18), 2209–2216
- Carney RM, Freedland KE (2009): Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med* 76 (Suppl 2), 13–17
- Carney RM, Rich MW, teVelde A, Saini J, Clark K, Freedland KE (1988): The relationship between heart rate, heart rate variability and depression in patients with coronary artery disease. *J Psychosom Res* 32(2), 159–164

- Carney RM, Freedland KE, Rich MW, Smith LJ, Jaffe AS (1993): Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 95(1), 23–28
- Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS (1995): Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 76(8), 562–564
- 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
- Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE (2001): Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 104(17), 2024–2028
- Castiglioni P, Di Rienzo M, Veicsteinas A, Parati G, Merati G (2007): Mechanisms of blood pressure and heart rate variability: an insight from low-level paraplegia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292(4), R1502-9
- Coelho R, Ramos S, Prata J, Bettencourt P, Ferreira A, Cerqueira-Gomes M (2005): Heart failure and health related quality of life. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 1, 19
- Cooke WC, Cox JF, Diedrich AM, Taylor JA, Beightol LA, Ames JE, Hoag JB, Seidel H, Eckberg DL (1998): Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274, H709–718
- Coumel P, Maison-Blanche P, Catuli D (1994): Heart Rate and Heart Rate Variability in Normal Young Adults. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5(11), 899–911
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Macintyre NR, McKay RT, Johnson D, Wanger JS, Zeballos RJ (2002): American Thoracic Society ATS Statement Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 166(1), 111–117
- D'Andrea A, Ducceschi V, Caso P, Galderisi M, Mercurio B, Liccardo B, Sarubbi B, Scherillo M, Cotrufo M, Calabro R (2001): Usefulness of Doppler tissue imaging for the assessment of right and left ventricular myocardial function in patients with dual-chamber pacing. *Int J Cardiol* 81(1), 75–83
- De Boer RW, Karemaker JM, Strackee J (1985): Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects I: a spectral analysis approach. *Med Biol Eng Comput* 23(4), 359–364
- De Jong M, Erdman RA, van den Brand MJ, Verhage F, Passchier J (1994): Home measures of anxiety, avoidant coping and defence as predictors of anxiety, heart rate and skin conductance level just before invasive cardiovascular procedures. *J Psychosom Res* 38(4), 315–322
- Desai M, Watanabe M, Laddu A, Hauptman P (2011): Pharmacologic modulation of parasympathetic activity in heart failure. *Heart Fail Rev* 16(2), 179–193
- Dietrich A, Rosmalen J, Althaus M, van R, Mulder L, Minderaa R, Oldehinkel A, Riese H (2010): Reproducibility of heart rate variability and baroreflex sensitivity measurements in children. *Biol Psychol* 85(1), 71–78

Düngen HD, Schimpf K, Fehrendt S, Wachter R, Pieske B, Dietz R, Osterziel KJ, Haverkamp W: Heart rate variability helps to identify patients with diastolic dysfunction prone to develop symptoms of heart failure. Köln 08.02.2007: <http://www.egms.de/static/de/meetings/ice2006/06ice140.shtml>, (abgerufen 01.11.2011).

Eckberg DL (2003): The human respiratory gate. *J Physiol* 548(Pt 2), 339–352

Einvik G, Hrubos-Strom H, Randby A, Nordhus IH, Somers VK, Omland T, Dammen T (2011): Major depressive disorder, anxiety disorders, and cardiac biomarkers in subjects at high risk of obstructive sleep apnea. *Psychosom Med* 73(5), 378–384

Elbert U: *Harrisons Innere Medizin. Diabetes mellitus*; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2009

Erdmann E: *Herzinsuffizienz- Ursachen, Pathophysiologie und Therapie. Vorwort*; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2005a

Erdmann E: *Herzinsuffizienz- Ursachen, Pathophysiologie und Therapie. Herzinsuffizienz - Ein zunehmendes Problem mit belasteter Prognose*; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2005b

Feldmann D, Elton T, Menachemi D, Wexler R (2010): Heart rate control with adrenergic blockade: clinical outcomes in cardiovascular medicine. *Vasc Health Risk Manag* 1(6), 387–397

Ferketich AK, Ferguson JP, Binkley PF (2005): Depressive symptoms and inflammation among heart failure patients. *Am Heart J* 150(1), 132–136

Fietze I: *Barorezeptorsensitivität, Herzfrequenzvariabilität und Blutdruckvariabilität bei Patienten mit einem milden-moderaten und schweren obstruktiven Schlafapnoe Syndrom und bei gesunden Probanden. Med. Habil.-Schr. Berlin 2003*

Fleisher LA (1996): Heart rate variability as an assessment of cardiovascular status. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10(5), 659–671

Fritsche K, Wirsching M: *Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006

Gehi A, Mangano D, Pipkin S, Browner W, Whooley M (2005): Depression and heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Gen Psychiatry* 62(6), 661–666

Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS: Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group (2002): Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 288(6), 701-709

Glassman AH, Bigger J, Gaffney M, Van Z (2007): Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. *Arch Gen Psychiatry* 64(9), 1025–1031

Grossman P, Taylor EW (2007): Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol* 74(2), 263–285

Herold G: Innere Medizin. Herold, Gerd, Köln 2012

Herrmann-Lingen C (2001a): Angst und Depressivität bei Herzpatienten-wie erkennen, wie behandeln? *Herz* 26(5), 326–334

Herrmann-Lingen C: Angst und Depressivität bei internistischen Patienten. Prävalenz und klinische Relevanz. VAS, Frankfurt/Main 2001b

Herrmann-Lingen C, Buss U: Statuskonferenz Psychokardiologie: Angst und Depressivität im Verlauf der koronaren Herzkrankheit. Frankfurt (Main): VAS, 2002

Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP: HADS-D - Hospital anxiety and depression scale - Deutsche Version: Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin; Huber Verlag, Bern 1995

Herrmann-Lingen C, Binde L, Klinge M, Sander J, Schenker W, Beyermann B, Lewinski D von, Pieske B (2003): High plasma levels of N-terminal pro-atrial natriuretic peptide associated with low anxiety in severe heart failure. *Psychosom Med* 65(4), 517–522

Herrmann-Lingen C, Albus C, Titscher G: Psychokardiologie. Ein Praxisleitfaden für Ärzte und Psychologen; Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2008

Herrmann-Lingen C, Lomb J, Schunk T (2010): Multidimensionality of mental stress-induced autonomic activation in a psychosomatic patient population. *Psychosom Med* 72, 128

Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP: HADS-D - Hospital anxiety and depression scale - Deutsche Version: Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin; 3. Auflage; Huber Verlag, Bern 2011

Hilz MJ, Stemper B, Neundörfer B (2000): Physiologie und Untersuchungsmethoden des Baroreflexes. *Fortschr Neurol Psychiatr* 68(1), 37–47

Hirsch JA, Bishop B (1981): Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 241(4), H620-9

Hohnloser SH (1999): Untersuchung der Barorezeptorfunktion. *Dtsch Arztebl* 96(25), 1716–1719

Hoos O (2009): Herzfrequenzvariabilität und Physiotherapie Grundlagen, Methoden und Anwendungen. *Z Physiother* 3(61), 277-282

Horsten M, Ericson M, Perski A, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomér K. (1999): Psychosocial factors and heart rate variability in healthy woman. *Psychosom Med* 61(1), 49–57

Hottenrott K, Hoos O: HRV-Workshop in Kassel, 25.04.2009 (Skript) o.Verl. 2009 (www.ilug.de)

- Hottenrott K, Hoos O, Esperer H (2006): Herzfrequenzvariabilität und Sport. *Herz* 31(6), 544–552
- Hughes JW, York KM, Li Q, Freedland KE, Carney RM, Sheps DS (2008): Depressive symptoms predict heart rate recovery after exercise treadmill testing in patients with coronary artery disease: results from the Psychophysiological Investigation of Myocardial Ischemia study. *Psychosom Med* 70(4), 456–460
- Hughes JW, Casey E, Doe VH, Glickman EL, Stein PK, Waechter D, Josephson R, Rosneck J (2010): Depression and heart rate variability in cardiac rehabilitation patients: exploring the roles of physical activity and fitness. *Percept Mot Skills* 111(2), 608–624
- Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, Nieminen MS, Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Koistinen JM, Kauma H, Kesäniemi AY, Majahalme S (1999): Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(8), 1979–1985
- Jokinen V, Sourander L, Karanko H, Makikallio T, Huikuri H (2005): Changes in cardiovascular autonomic regulation among elderly subjects: follow-up of sixteen years. *Ann Med* 37(3), 206–212
- Jordan J, Bardé B, Zeiher AM (2001): Psychokardiologie heute. *Herz* 26(5), 335–344
- Jorna PG (1992): Spectral analysis of heart rate and psychological state: a review of its validity as a workload index. *Biol Psychol* 34(2-3), 237–257
- Kammeyer K-D, Kroschel K: *Digitale Signalverarbeitung*. 6. Auflage; B.G. Teubner Verlag/GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden 2006
- Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM (2010): Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 67(11), 1067–1074
- Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ (1992): Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 69(8), 761–767
- 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
- Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, Steinman R, Fleiss JL (1991): Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 68(6), 626–630
- Koschke M, Boettger MK, Schulz S, Berger S, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Bär K (2009): Autonomy of autonomic dysfunction in major depression. *Psychosom Med* 71(8), 852–860
- Krittayaphong R, Cascio WE, Light Kea (1997): Heart Rate Variability in Patients With Coronary Artery Disease: Differences in Patients With Higher and Lower Depression Scores. *Psychosom Med* 59(3), 231–235



- Ladwig K, Lederbogen F, Völler H, Albus C, Herrmann-Lingen C, Jordan J, Köllner V, Jünger J, Lange H, Fritzsche K (2008): Positionspapier zur Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie. *Kardiologie* 2(4), 274–287
- Lambertz M, Langhorst P (1998): Simultaneous changes of rhythmic organization in brainstem neurons, respiration, cardiovascular system and EEG between 0.05 Hz and 0.5 Hz. *J Auton Nerv Syst* 68(1-2), 58–77
- Langewitz W, Rüdell H, Schächinger H (1994): Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *Am Heart J* 127(1), 122–128
- La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ (1998): Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351(9101), 478–484
- Larsen P (2010): Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Respir Physiol Neurobiol* 174(1-2), 111–118
- Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D (2009): Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 119(24), 3070–3077
- Licht CMM, De Geus EJC, Zitman FG, Hoogendijk WJG, Van Dyck R, Penninx BWJH (2008): Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry* 65(12), 1358–1367
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (2002): Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 106(24), 3068–3072
- Löllgen D, Mueck-Weymann M, Beise RD (2009): The deep breathing test: median-based expiration-inspiration difference is the measure of choice. *Muscle Nerve* 39(4), 536–544
- Luskin F, Reitz M, Newell K, Quinn TG, Haskell W (2002): A Controlled Pilot Study of Stress Management Training of Elderly Patients With Congestive Heart Failure. *Prev Cardiol* 5(4), 168–174
- Maestri R, Raczak G, Danilowicz S, Torunski A, Sukiennik A, Kubica J, La R, Pinna G (2010): Reliability of heart rate variability measurements in patients with a history of myocardial infarction. *Clin Sci* 118(3), 195–201
- Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B (2001): The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 39(7), 571–588
- Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ (1989): Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 10(12), 1060–1074

- Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger E, Maaliani A, Moss AJ, Schwartz PJ (1996): Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93, 1043-1065
- 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
- McCraty R, Atkinson M, Tiller WA, Rein G, Watkins AD. (1995): The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 76(14), 1089–1093
- McKee MG, Moravec CS (2010): Biofeedback in the treatment of heart failure. *Cleve Clin J Med* 77 (Suppl 3), 56-9
- Meyer T, Stanske B, Kochen MM, Cordes A, Yüksel I, Wachter R, Lüers C, Scherer M, Binder L, Pieske B (2010 a): Elevated serum levels of interleukin-10 and tumor necrosis factor are both associated with vital exhaustion in patients with cardiovascular risk factors. *Psychosomatics* 51(3), 248–256
- Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C (2010 b): Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med* 72(1), 9–15
- Möller H, Laux G, Deister A: *Psychiatrie und Psychotherapie*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2009
- Montano N, Cogliati C, Porta A, Pagani M, Malliani A, Narkiewicz K, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. (1998): Central Vagotonic Effects of Atropine Modulate Spectral Oscillations of Sympathetic Nerve Activity. *Circulation* 98(14), 1394–1399
- Moore RKG, Groves DG, Barlow PE, Fox KAA, Shah A, Nolan J, Kearney MT (2006): Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 8(6), 585–590
- Morfeld M, Bullinger M (2008): Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Phys Rehab Kur Med* 18(05), 250–255
- Morfeld M, Bullinger M, Brähler E (2005): Die neue Version des SF-36 Health Survey und seine psychometrische Prüfung. *Gesundheitswesen* 67, 292-300
- Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, Pantaleo P, Pinna G, Martinelli L, Ceconi C, Cerutti S, Tavazzi L (1994): Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 71(5), 422–430
- Mück H, Löllgen D, Mück-Weymann M: *Kurze Geschichte der HRV*. Köln 2011: [http://www.hrv24.de/HRV\\_Geschichte.htm](http://www.hrv24.de/HRV_Geschichte.htm), (abgerufen 17.02.2011).
- Mück-Weymann M (2005): Gesundheits-Management. Seelentief zwingt Herzschlag in enge Bahn. *Hausarzt* 64, 67-69

- Mück-Weymann M: Herzratenvariabilitäts-Biofeedback, Forum Stressmedizin. I: 1-7. o.O. 2007: [http://www.stresspilot.biz/download/Herzratenvariabilitaetsfeedback\\_Mueck-Weymann\\_forumstressmedizin\\_07.pdf](http://www.stresspilot.biz/download/Herzratenvariabilitaetsfeedback_Mueck-Weymann_forumstressmedizin_07.pdf), (abgerufen 01.03.2012).
- Mück-Weymann M, Moesler T, Joraschky P, Rebensburg M, Agelink M (2002): Depression Modulates Autonomic Cardiac Control: A Psychophysiological Pathway Linking Depression and Mortality? *Ger J Psychiatry* 5, 67–69
- Niederl D, Hasiba T: Gebrauchsanweisung Medilog Simple View German. Oxford Instruments Medical; TOM Medical Handels GmbH, Graz, Austria 2002
- Niederl D, Hasiba T: Gebrauchsanweisung Medilog AR12 German. Oxford Instruments Medical; TOM Medical Handels GmbH, Graz, Austria 2004
- Pagani M, Lucini D (2001): Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Auton Neurosci* 90(1-2), 76–82
- Palatini P, Julius S (2009): The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 11(3), 199–205
- Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC (2006): Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity. *J Hypertens* 24, 1375–1381
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, (2007): How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28(20), 2539-2550
- Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, Valle F, Spadacini G, Passino C, Johnston J, Bernardi L (1997): Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. An important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation* 95(7), 1813–1821
- Pinna GD, Maestri R., Cesare A., Colombo R., Minuco G. (1994): The accuracy of power-spectrum analysis of heart-rate variability from annotated RR lists generated by Holter systems. *Physiol Meas* 15(2), 163–179
- Pinna GD, Maestri R, La Rovere MT, Gobbi E, Fanfulla F (2005): Effect of paced breathing on ventilatory and cardiovascular variability parameters during short-term investigations of autonomic function. *AJP: Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290(1), 424
- Pinna GD, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, La R, Raczak G (2007): Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. *Clin Sci* 113(3), 131–140
- Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Forleo C, Di M, Passantino A, Colombo R, Di B, Rizzon P (1996): Short- and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res* 32(2), 226–233
- Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Passantino A, Colombo R, Mannarini A, Forleo C, Rizzon P (1998): Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and

systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. *Cardiovasc Res* 38(2), 332–339

Pitzalis MV, Iacoviello M, Todarello O, Fioretti A, Guida P, Massari F, Mastropasqua F, Russo GD, Rizzon P (2001): Depression but not anxiety influences the autonomic control of heart rate after myocardial infarction. *Am Heart J* 141(5), 765–771

Quinones M (2005): Assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 47(5), 340–355

Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J.: *Basislehrbuch Innere Medizin*; Urban & Fischer, München, Jena 2006

Rosenkranz S: *Harrisons Innere Medizin. Ischämische Herzkrankheit*; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2009

Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ (2006): Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 48(8) 1527–1537

Rudolf G: *Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik. Ein einführendes Lehrbuch auf psychodynamischer Grundlage*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York 2000

Sachs L, Hedderich J: *Angewandte Statistik. 13. Auflage*; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2009

Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA (2005): The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol* 103(3), 238–247

Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ (1988): Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 61(15), 1292–1299

Schiebler TH, Schmidt W: *Anatomie. 8. Auflage*; Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 2002

Scholze J: *Harrisons Innere Medizin. Arterielle Hypertonie*; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2009

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

Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G (2005): Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 28(3), 668–674

Servant D, Logier R, Mouster Y, Goudemand M (2009): La variabilité de la fréquence cardiaque. *Intérêts en psychiatrie. Encephale* 35(5), 423–428

Sheffield D, Krittayaphong R, Cascio WE, Light KC, Golden RN, Finkel JB, Glekas G, Koch GG, Sheps DS (1998): Heart rate variability at rest and during mental stress in patients with coronary artery disease: differences in patients with high and low depression scores. *Int J Behav Med* 5(1), 31–47

- Shinba T, Kariya N, Matsui Y, Ozawa N, Matsuda Y, Yamamoto K (2008): Decrease in heart rate variability response to task is related to anxiety and depressiveness in normal subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 62(5), 603–609
- 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
- Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, Gorman JM, Bigger J (1995): Temporal stability of heart period variability during a resting baseline and in response to psychological challenge. *Psychophysiology* 32(2), 191–196
- Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S (2001): A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 119(1), 256–270
- Song H, Lehrer PM (2003): The effects of specific respiratory rates on heart rate and heart rate variability. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 28(1), 13–23
- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen H, Lüers C, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Hasenfuss G (2010): The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 12(12), 1309–1316
- Stålberg EV, Nogués MA (1989): Automatic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls. *Muscle Nerve* 12(12), 993–1000
- Stauss HM: *Physiologic Mechanisms of Heart Rate Variability*. Iowa City 2006: <http://www.physionet.org/events/hrv-2006/stauss.pdf>, (abgerufen 01.01.2011).
- Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, Rottman JN (2000): Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 48(4-5), 493–500
- Stein PK, Tereshchenko L, Domitrovich PP, Kleiger RE, Perez A, Deedwania P (2007): Diastolic dysfunction and autonomic abnormalities in patients with systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 9(4), 364–369
- Sullivan M, Simon G, Spertus J, Russo J (2002): Depression-related costs in heart failure care. *Arch Intern Med* 162(16), 1860–1866
- Taha BH, Simon PM, Dempsey JA, Skatrud JB, Iber C (1995): Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs. *J Appl Physiol* 78(2), 638–645
- Tarkiainen TH, Timonen KL, Tiittanen P., Hartikainen JE, Pekkanen J., Hoek G., Ibalid-Mulli A., Vanninen EJ (2005): Stability over time of short-term heart rate variability. *Clin Auton Res* 15, 394–399
- Triedman JK, Perrott MH, Cohen RJ, Saul JP (1995): Respiratory sinus arrhythmia: time domain characterization using autoregressive moving average analysis. *Am J Physiol* 268 (6 Pt 2), H2232-8

- Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D (1994): Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 90(2), 878–883
- Van Gestel A, Kohler M, Steier JTS, Russi E, Teschler H (2011): Cardiac autonomic dysfunction and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 16(6), 1440–1843
- Vollert J: Harrison, Innere Medizin; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2009
- Von Känel R, Carney RM, Zhao S, Whooley MA (2010): Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol* 100(3), 241–247
- Ware JE, Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30(6), 473–483
- Watanabe MA, Schmidt G (2004): Heart rate turbulence: a 5-year review. *Heart Rhythm* 1(6), 732–738
- Watanabe T, Sugiyama Y, Sumi Y, Watanabe M, Takeuchi K, Kobayashi F, Kono K. (2002): Effects of vital exhaustion on cardiac autonomic nervous functions assessed by heart rate variability at rest in middle-aged male workers. *Int J Behav Med* 9(1), 68–75
- Watkins LL, Grossman P (1999): Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 137(3), 453–457
- Weiß C: Basiswissen Medizinische Statistik (2008), 2; Springer, Berlin-Heidelberg
- Wiedemann K, Jahn H, Kellner M (2000): Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behaviour. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108(1), 5–13
- Ziemssen T, Süß M, Reichmann H (2001): Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems – eine interdisziplinäre Herausforderung. *Ärztebl Sachsen*, 363–379
- Ziemssen T, Süß M, Reichmann H (2002): Die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems - eine Einführung. *Neurophysiol Lab* 24/2, 57–77
- Zotti AM, Bettinardi O, Soffiantino F, Tavazzi L, Steptoe A (1991): Psychophysiological stress testing in postinfarction patients. Psychological correlates of cardiovascular arousal and abnormal cardiac responses. *Circulation* 83(4 Suppl), II25-35

## **Danksagung:**

Herrn Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen für die freundliche Überlassung des Themas, die interessanten Anregungen und die langjährige hervorragende Betreuung.

Den Mitarbeitern des Kompetenznetzes insbesondere Prof. Dr. med. Burkert Pieske, Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß, Dr. Rolf Wachter, Rilana Siegl, Doris von Grünhagen und Claudia Neitzel.

Der Doktorandin Vera Duden für die freundliche Bereitstellung der von ihr erhobenen HRV-Daten aus der Baseline des Kompetenznetzes.

Der Abteilung Medizinische Statistik, insbesondere Dr. Klaus Jung für die freundliche Beratung.

Den niedergelassenen Kollegen für die Rekrutierung.

Ein ganz besonderer Dank an die Patienten, die mit ihrer Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme an dieser Untersuchung diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.