



MAGISTERARBEIT

Titel der Magisterarbeit

24h- Herzfrequenzvariabilität als Prädiktor für metabolische Erkrankungen?

verfasst von

Christian Paumann Bakk. Bakk.

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, August 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Magisterstudium Sportwissenschaft

Betreuerin / Betreuer:

o. Univ.-Prof. Dr. Norbert Bachl

Vorwort

Die Studienzeit in Wien begann für mich im September 2008, als ich nach Absolvierung des Zivildienstes für das Bakkalaureatsstudium Sportwissenschaften inskribierte. Heute, 6 Jahre später darf ich auf eine sehr lehr- und abwechslungsreiche Zeit zurückblicken und diese mit meiner Magisterarbeit abschließen. Bereits zu Beginn des Studiums war mein Interesse an metabolischen Erkrankungen und deren Prävention und Rehabilitation durch einen aktiven Lebensstil stark ausgeprägt. Umso erfreuter war ich, als mir mein Betreuer Univ. Prof. Dr. Norbert Bachl die Möglichkeit gab, zum Thema „24-Stunden-Herzfrequenzvariabilität bei metabolischen Erkrankungen“ meine Abschlussarbeit zu verfassen. Dafür und für die Begleitung während der Verfassung der Arbeit möchte ich mich auf diesem Weg sehr herzlich bedanken. Außerdem gilt mein großer Dank an dieser Stelle meinen Eltern, ohne die mein Studium nicht möglich gewesen wäre.

Wien, im August 2014

Christian Paumann

Inhaltsverzeichnis

1	PROBLEMAUFRISS UND ZIELSTELLUNGEN	8
2	HERZFREQUENZVARIABILITÄT	10
2.1	Geschichte der Herzfrequenzvariabilität	10
2.2	Definition	11
2.3	Vom 24- Stunden- EKG zum HRV- Bild	12
2.3.1	Das Herz	12
2.3.2	Das EKG	13
2.3.3	Fehlerquellen bei der HRV- Messung	15
2.4	Analysemethoden	16
2.4.1	HRV- Analyse im Zeitbereich	16
2.4.2	HRV- Analyse im Frequenzbereich	18
2.4.3	Zusammenhang zwischen HRV- Analyse im Zeit- und Frequenzbereich	19
2.4.4	Normwerte der Herzfrequenzvariabilität	20
2.4.5	Nicht- lineare Analyse	22
2.4.6	Einflussfaktoren auf die HRV	22
3	DAS AUTONOME NERVENSYSTEM	25
3.1	Zentrales vegetatives System	26
3.2	Peripheres vegetatives System	26
3.2.1	Signalwege im vegetativen Nervensystem	27
3.2.2	Adrenerges und cholinerges System	28
3.2.3	Sympathikus	29
3.2.4	Parasympathikus	29
4	METABOLISCHE ERKRANKUNGEN	31
4.1	Einleitung	31
4.2	Diabetes Mellitus	32
4.2.1	Ätiologie	32
4.2.2	Definition	33
4.2.3	HRV und Diabetes Mellitus 2	34
4.2.4	HRV und diabetische autonome Neuropathie	39

4.2.5	Zusammenfassung	42
4.3	Hypertonie	45
4.3.1	Ätiologie	45
4.3.2	Definition	45
4.3.3	HRV und Bluthochdruck	46
4.3.4	Zusammenfassung	51
4.4	Übergewicht und Adipositas	53
4.4.1	Ätiologie und Definition	53
4.4.2	Adipositas und HRV	55
4.4.3	Zusammenfassung	62
4.5	Metabolisches Syndrom	64
4.5.1	Definition und Ätiologie	64
4.5.2	Metabolisches Syndrom und HRV	66
4.5.3	Zusammenfassung	70
4.6	Chronische Herzinsuffizienz	72
4.6.1	Definition und Ätiologie	72
4.6.2	Chronische Herzinsuffizienz und HRV	73
4.6.3	Zusammenfassung	76
4.7	Unterscheidung von metabolischen Erkrankungen anhand der HRV	78
5	ZUSAMMENFASSUNG	82
6	LITERATURVERZEICHNIS	84

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Darstellung der HRV	11
Abbildung 2: Anatomie des Herzens mit Schrittmacher	13
Abbildung 3: Elektrokardiogramm mit Wellen, Strecken und Intervallen.....	14
Abbildung 4: Beat- to- Beat- vs. Peak- to- Peak- Messung.....	15
Abbildung 5: Exakte Bestimmung der R- Zacke durch eine hohe Auflösung.....	15
Abbildung 6: Ausgewählte Time- Domain- Parameter der HRV	17
Abbildung 7: Starke Korrelationen zwischen Parametern der Time- Domain und jener der Frequency- Domain	20
Abbildung 8: Beziehung zwischen Alter und HRV anhand des SDNN- Index.....	23
Abbildung 9: Sympathische und parasympathische Zielorgane	27
Abbildung 10: Neuronenschaltung	28
Abbildung 11: β -Zell-Funktion, Insulinresistenz und Blutglukosespiegel in Abhängigkeit der fortschreitenden Diabetes-Erkrankung	33
Abbildung 12: HRV bei diabetischen Patienten und in der Kontrollgruppe	35
Abbildung 13: HOMA- Modell (nach Matthews et al. (1985)).....	37
Abbildung 14: Vergleich der HRV- Parameter bei DiabetikerInnen, getrennt nach Höhe des Blutdruckabfalls bei Nacht	38
Abbildung 15: Definition und Klassifikation des Blutdrucks	46
Abbildung 16: Vergleich der HRV- Parameter (SDNN, SDANN, SDNN Index und RMSSD) in den drei Untersuchungsgruppen	47
Abbildung 17: Vergleich von LF, HF und LF/HF- Ratio zwischen Kontrollgruppe und Hypertonie- Gruppe	49
Abbildung 19: Stoffwechselschaltstelle Acetyl- CoA	54
Abbildung 20: Zeit- und Frequenz- Domain- Parameter in den vier BMI- Untergruppen	56
Abbildung 21: Zeit- und Frequenzdomain- Parameter bei adipösen und gesunden Kindern.	58
Abbildung 22: HF und LF aufgeteilt nach BMI- Gruppen	59
Abbildung 23: Korrelationen zwischen SDNN und Bauchumfang und BMI)	60
Abbildung 24: Vergleich der HRV- Parameter nach BFI- Kategorien.....	61
Abbildung 25: Pearson-Korrelation zwischen Glukose- und HbA1C-Messwerten und HRV- Parametern	67

Abbildung 26: Vergleich der HRV-Parameter von ProbandInnen mit und ohne metabolischem Syndrom	68
Abbildung 27: Stadien der chronischen Herzinsuffizienz nach AHA	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgewählte Parameter der Frequenzbereichs- Messung der HRV.....	1818
Tabelle 2: <i>Normwerte der Zeit- und Frequenzdomain-Parameter für gesunde Menschen mittleren Alters</i>	2121
Tabelle 3: HRV- Parameter der Time- Domain	3636
Tabelle 4: HRV- Parameter bei diabetischen Menschen mit und ohne CAN	4040
Tabelle 5: <i>Einfluss des Diabetes Mellitus 2 auf die HRV-Parameter der Zeit- und Frequenz-Domain</i>	4242
Tabelle 6: <i>Einfluss von Bluthochdruck auf die HRV-Parameter der Zeit- und Frequenz-Domain</i>	8149
Tabelle 7: <i>Einfluss von Adipositas auf die HRV-Parameter der Zeit- und Frequenz-Domain</i>	8160
Tabelle 8: <i>Einfluss des metabolischen Syndroms auf die HRV-Parameter der Zeit- und Frequenz-Domain</i>	8168
Tabelle 9: <i>Vergleich der HRV-Parameter zwischen Patienten mit chronischer HI und gesunden Probanden</i>	8174
Tabelle 10: <i>Vergleich der HRV-Parameter bei metabolischen Erkrankungen</i>	8179

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Autonomes Nervensystem
AV- Knoten	Atrioventrikularknoten
CHI	Chronische Herzinsuffizienz
DAN	Diabetische autonome Neuropathie
DM2	Diabetes Mellitus Typ 2
EKG	Elektrokardiogramm
HF	High Frequency (Parasympathikus)
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HRVti	Herzfrequenzvariabilität- Triangular- Index
IGT	Impaired Glucose Tolerance (gestörte Nüchtern glukose)
KDAN	Kardiale diabetische autonome Neuropathie
LF	Low Frequency (Sympathikus und Parasympathikus)
LVDD	linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NBZ	Nüchtern- Blutzucker
OGTT	Orale Glukose- Toleranz- Test
RR	Zeitlicher Abstand von einer R- Zacke zur nächsten
SDNN	Standardabweichung der RR- Intervalle
TP	Total Power (Gesamtvariabilität)
ULF	Ultra Low Frequency
VLF	Very Low Frequency
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

1 Problemaufriss und Zielstellung

Bereits im 3. Jahrhundert nach Christus konnte der chinesische Arzt Wang Shu-Ho trotz damals noch fehlender technischer Hilfsmittel eine erhöhte Sterblichkeitsrate bei Menschen feststellen, deren Herzfrequenz eine Gleichförmigkeit aufwies. (Eller- Berndl, 2010) Heute bedient man sich der Verwendung eines EKGs, um die Herzfrequenzvariabilität (HRV) zu ermitteln und über Computersoftware auszuwerten. Diese besitzt als Medium zur Abbildung des autonomen Nervensystems einen hohen Aussagewert über die Langlebigkeit bei Menschen. (Zulfiqar et al., 2010) Zunehmend rückte im 20. Jahrhundert die HRV- Messung über einen Zeitraum von 24 Stunden in den Fokus des Interesses von Klinikern und Epidemiologen. (Eller- Berndl, 2010) Ein zentrales Gebiet der Forscher stellen metabolische Erkrankungen dar, welche besonders in den Industriestaaten in Form von Diabetes Mellitus 2, Bluthochdruck, Adipositas, chronischer Herzinsuffizienz und dem metabolischen Syndrom als „Kombinationskrankheit“ von Risikofaktoren immer häufiger in Erscheinung treten. Diese verursachen nicht nur großes Leid unter den betroffenen Patienten und deren Angehörigen, sondern auch enorme Kosten für das Gesundheitssystem. Shaw et al. konnten in einer Prävalenzstudie in 91 Ländern eine weltweite Häufigkeit von Diabetes Mellitus Typ 2 von 6,4% im Jahr 2010 ermitteln und gehen von einer Erhöhung auf 7,7% beziehungsweise einer 69%- Steigung der Diabeteshäufigkeit in Entwicklungsländern bis zum Jahr 2030 aus. (Shaw et al., 2010) In Deutschland beispielsweise litten 2004 etwa 4 Millionen Menschen an Diabetes, davon 80 bis 90% an Typ-2 und die häufigste Todesursache waren, wie bereits 10 Jahre zuvor, Herz- Kreislauferkrankungen. (Gesundheitsbericht des Bundes, 2006) In Österreich lagen Herz- Kreislauferkrankungen im Jahr 2012 mit über 33. 000 Todesfällen (42,7%) ebenfalls an erster Stelle der Todesursachen. (www.statistik.at)

In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um eine mögliche Vorhersagekraft der 24- Stunden- HRV bei metabolischen Erkrankungen zu untersuchen. In der folgenden Arbeit soll mit Hilfe einer hermeneutischen Literaturrecherche geklärt werden, ob die 24h- HRV als Prädiktor für die metabolischen Erkrankungen Bluthochdruck, Diabetes Mellitus II, Adipositas, metabolisches Syndrom und chronischer Herzinsuffizienz dienen kann. Zudem soll evaluiert werden inwieweit die 24h- HRV- Messung als nicht invasive Untersuchungsmethode zur Risikoabschätzung für oben genannte Erkrankungen genutzt werden kann beziehungsweise sollte. Außerdem soll ermittelt werden, ob die HRV eine Unterscheidung der in der Arbeit behandelten metabolischen Erkrankungen zulässt.

Für die Literatursuche wurden die Literaturdatenbanken „Pubmed“, „SportScience“, „googlescholar“, „Scopus“, „SPOLIT“ und „Medline“ verwendet. Die Universitätsbibliothek Wien, sowie die Bibliothek der medizinischen Universität Wien dienten vorrangig als

Bezugsquellen für die Suche nach geeigneter Fachliteratur. In den Studien der Arbeit wurden ausschließlich 24- Stunden- Messungen und keine Kurzzeit- Messungen der HRV zur Bearbeitung der Thematik inkludiert.

2 Herzfrequenzvariabilität

2.1 Geschichte der Herzfrequenzvariabilität

„Wenn das Herz so regelmäßig wie das Klopfen eines Spechtes oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben“ wusste bereits der chinesische Arzt Wang Shu-Ho im 3. Jahrhundert nach Christus und stellte erstmals einen Zusammenhang zwischen einer Gleichmäßigkeit des Pulses und einem erhöhten Mortalitätsrisiko her. (Eller-Berndl, 2010)

In beachtlichen Experimenten an lebenden Pferden maß Hales (1677- 1761), ein englischer Pfarrer und Physiologe, erstmals den Blutdruck und konnte dessen Variation, abhängig von Herzschlag und Atmung in den Arterien feststellen. (Leak, 1962) Die Einatmung führt zu einem geringen Anstieg der Herzfrequenz, während es bei der Ausatmung zu einer leichten Verringerung kommt. Somit wurden erstmals regelmäßige Schwankungen der Herzfrequenz schriftlich festgehalten.

Die ersten automatisierten Herzfrequenzaufzeichnungen wurden allerdings erst im 20. Jahrhundert möglich und somit der Grundstein von Forschungsarbeiten in den nächsten Dekaden gelegt. (Eller- Berndl, 2010)

Die klinische Relevanz der HRV rückte ab 1963 in den Fokus des Interesses, als Hon und Lee (1963) Untersuchungen am Fetus durchführten. Fetaler Stress führte zu einer Änderung der RR- Intervallzeiten, bevor es noch zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz kam.

In den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts beschäftigten sich viele Autor/innen mit der Existenz physiologischer Rhythmen, welche in „beat- to- beat“- Herzfrequenz- Signalen eingebettet sind. (Malik et al., 1996) Saykrs (1973) führte beispielsweise eine Studie zur Auswirkung mentaler Arbeitsbelastung auf die kardiale Intervallsequenz durch und bezeichnete Mittelwert- und Varianzmessungen der Herzfrequenz als unzuverlässige Messungsmethoden, während er regelmäßige Änderungen im Intervallspektrum feststellen konnte.

1977 wurde erstmals ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Letalitätsrisiko durch einen Postinfarkt und einer reduzierten HRV erkannt. (Wolf et al., 1978)

Ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung der HRV- Messung stellt eine Review- Arbeit der *Task Force of the European Society of Cardiology*, sowie der *North American Society of Pacing and Electrophysiology* dar. (Malik et al., 1996) Ziel der Autor/innen war es, geeignete Standards für die HRV- Messung festzulegen und neben der Entwicklung von

Definitions begriffen, angewandte Methoden und Forschungsgebiete für die Zukunft zu identifizieren und vorzustellen. Die im Paper präsentierten Messmethoden finden auch heute noch Verwendung und werden in Kapitel 2.3 genauer beleuchtet.

2.2 Definition

Die HRV kann als „Schwankungen der Herzfrequenz über einen kürzeren oder längeren Messzeitraum bei einer Analyse von Herzschlag zu Herzschlag“ definiert werden. (Löllgen, 1999) Sie gibt Auskunft über die Variation der Zeitdauer bis zum jeweils nächsten Herzschlag. Zur Messung der Intervalldauer zwischen den Herzschlägen wird ein EKG verwendet. (Malik et al., 1996) In Abbildung 1 wird die Messung der Zeit zwischen den Herzschlägen mit Hilfe eines EKGs grafisch dargestellt. Im Beispiel kann man eine Variation der Intervalldauer zwischen 732 und 845 ms erkennen.



Abbildung 1: Grafische Darstellung der HRV

(http://www.polar.com/e_manuals/RCX5/Polar_RCX5_user_manual_Deutsch/ch12.html)

Man unterscheidet hinsichtlich der Messung der HRV zwischen Kurzzeit- und Langzeitmessungen, wobei das Für und Wider der jeweiligen Messung von Forschern aus unterschiedlichen Gebieten diskutiert wird. (Eller-Berndl, 2010) So vertrauen Physiologen und Neurologen aus Gründen kontrollierter (Labor-) Bedingungen auf Kurzzeitmessungen (5 bis 20 Minuten), während Kliniker und Epidemiologen zur Überprüfung der HRV aufgrund der „realen“ Lebensbedingungen die 24-Stunden-Herzfrequenzvariabilitäts-Messung bevorzugen. In der folgenden Arbeit sollen ausschließlich Studien, basierend auf 24-Stunden-Messungen, vorgestellt werden.

2.3 Vom 24- Stunden- EKG zum HRV- Bild

2.3.1 Das Herz

Um sich mit dem Elektrokardiogramm auseinandersetzen zu können, bedarf es zuvor einer kurzen Einführung in die Anatomie und Physiologie des Herzens.

2.3.1.1 Anatomie des Herzens

Das menschliche Herz ist ein muskuläres Hohlorgan und besitzt somit einen zentralen Blutraum, der von starken Muskelfasern umgeben wird. (Schwegler & Lucius, 2011). Das Herz besitzt zudem zwei Vorhöfe und zwei Kammern (Abb. 2), wobei diese auf der linken (Mitralklappe), sowie auf der rechten Seite (Trikuspidalklappe) jeweils durch Segelklappen getrennt werden, um einen Rückstrom des Blutes zu verhindern. Aufgabe des Herzens stellt das Pumpen von Blut durch den Körper dar, um alle Organe mit Sauerstoff zu beliefern. Sauerstoffreiches Blut aus den Lungen wird dabei aus der linken Herzkammer über die Aorta in den Körper gepumpt. Nach dem Stoffaustausch in der Peripherie gelangt das sauerstoffarme und mit Kohlenstoffdioxid angereicherte Blut über die obere und untere Hohlvene zum rechten Vorhof des Herzens zurück. Von hier wird das Blut in die rechte Herzkammer und danach zu den Lungen gepumpt, um das Blut erneut mit Sauerstoff anzureichern. Das angereicherte Blut gelangt vom linken Vorhof in die linke Herzkammer, von wo aus sich dieser Prozess bei gesunden Menschen etwa 70 Mal pro Minute wiederholt.

2.3.1.2 Erregungsbildung- und -leitung

Für die Erregungsbildung- und -leitung stehen dem Menschen spezialisierte Myokardzellen zur Verfügung. (Steffers & Credner, 2011) Der physiologische Grundrhythmus geht dabei vom Sinusrhythmus aus. Die Zellen des Sinusknotens können ohne Nervenimpuls, also autonom, ein Aktionspotenzial auslösen, welches sich sodann auf die Myokardzellen der Vorhöfe ausbreitet und den AV- Knoten (= Atrioventrikularknoten) erreicht. Wie in Abbildung 2 ersichtlich, verläuft die Erregung weiter über das HIS- Bündel, die Tawara- Schenkel und die Purkinje- Faser, um schlussendlich das Ventrikelmyokard zu erregen. (Steffers & Credner, 2011)

Der Sinusknoten stellt den Taktgeber dar, da dieser mit 60- 80 Schlägen pro Minute die höchste Eigenfrequenz besitzt. Fällt er aus, so können andere intakte Schrittmacher seine Arbeit übernehmen, die Erregung erfolgt dabei allerdings mit einer geringeren Frequenz. Der Sinusknoten wird durch das vegetative Nervensystem stark beeinflusst, sodass unter Einfluss des Sympathikus (beispielsweise in Stresssituationen) die HF steigt, während bei

parasympathischer Aktivität die HF sinkt (so zum Beispiel während des Schlafes). (Steffers & Credner, 2011)

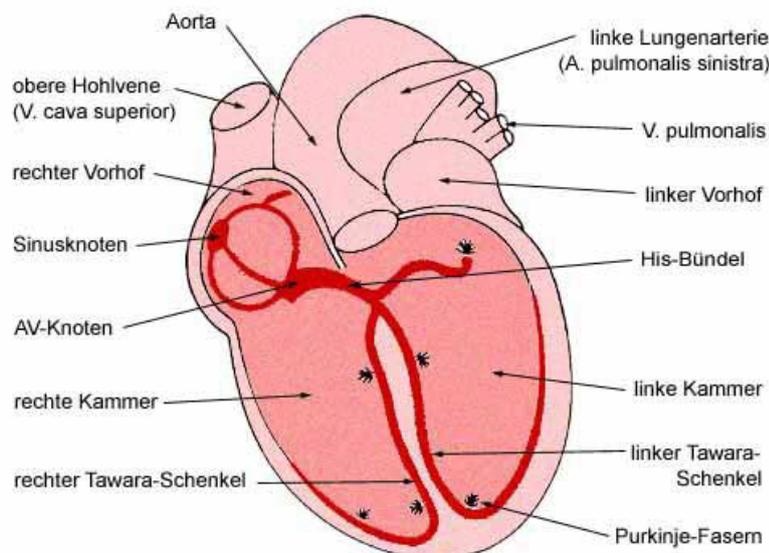


Abbildung 2: Anatomie des Herzens mit Schrittmacher
(<http://www.mindpicnic.de/cardbox/anatomie-semester-ii/101/>)

2.3.2 Das EKG

Die Grundlage der HRV- Messung bildet das Elektrokardiogramm, kurz EKG. Diese nicht-invasive Untersuchungsmethode ermöglicht die Ermittlung und Darstellung der Gesamtheit der elektrischen Impulse aller Herzmuskelfaser. (Schuster & Trappe, 2005) Das EKG beinhaltet, wie in Abbildung 4 verdeutlicht wird, sogenannte Wellen, Zacken und Strecken. (Klinge, 2011)

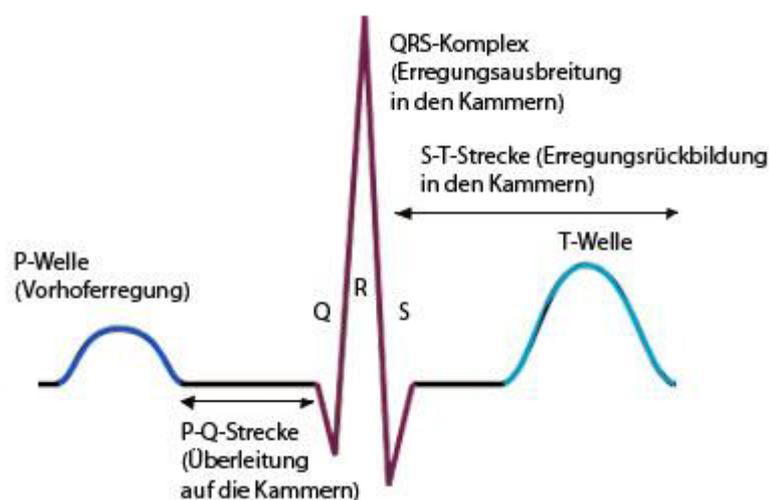


Abbildung 3: Elektrokardiogramm mit Wellen, Strecken und Intervallen
(<http://www.netdoktor.de/Diagnostik+Behandlungen/Untersuchungen/Elektrokardiografie-EKG-249.html>)

Der Ursprung der elektrischen Impulse des Herzens liegt normalerweise im Sinusknoten (= natürlicher Impulsgeber), von welchem diese in den Vorhof gelangen und die sogenannte Vorhoferregung auslösen. (Klinge, 2011; Schuster & Trappe, 2005) Am EKG erkennt man diese anhand der P- Welle. Über den AV- Knoten, die His- Bündel und weiters über die intraventrikulären Reizleitungsschenkel und das Purkinje- Faser- System erreicht der elektrische Impuls die Kammern und bewirkt eine Kammererregung. Als PQ- Zeit (auch PQ- Dauer oder PQ- Strecke genannt) wird die Dauer der atrioventrikulären Überleitung bezeichnet, die sich vom Beginn der Vorhoferregung bis zum Beginn der Kammererregung spannt. Es folgt der QRS- Komplex, welcher die Kammererregung darstellt. Die Zeit zwischen dem Ende der Kammererregung und dem Beginn der T- Welle wird ST- Strecke genannt. ST- Strecke und P- Welle beschreiben die Erregungsrückbildung in der Herzkammer. Schlussendlich spielt bei der Betrachtung eines EKGs zusätzlich die QT- Zeit eine wichtige Rolle, da diese die gesamte elektrische Kammeraktion widerspiegelt.

Zur Beurteilung der HRV stehen die R- Zacken im Fokus des Interesses, denn die Messung erfolgt jeweils von einer R- Zacke zur nächsten. Im Verlauf der Arbeit wird unter RR- Zeit jene Dauer verstanden, die zwischen zwei R- Zacken auftritt. Diese darf unter keinen Umständen mit dem Blutdruck verwechselt werden, der ebenfalls mit RR abgekürzt wird. Häufig wird das HRV- Intervall zur besseren Differenzierung auch mit NN abgekürzt. Um exakte Messdaten zu erhalten, muss nicht nur eine geeignete Abtastrate, sondern auch eine hohe Auflösung gewählt werden. (www.hrv.cc)

Abbildung 5 verdeutlicht die Wichtigkeit einer optimalen Abtastrate anhand eines Vergleichs einer Beat- to- Beat und einer Peak- to- Peak- Messung. Da in ersterer kein exakter Messzeitpunkt festgelegt werden kann, sondern sich dieser in einem bestimmten Intervall (zwischen P- und T- Welle) befindet, erhält man vor allem bei höheren Herzfrequenzen sehr ungenaue Ergebnisse. (Eller- Berndl, 2010) Im Vergleich dazu liefert die Messung mit Hilfe der R- Zacken und somit einem Triggerpunkt präzise Messdaten. Die Abtastfrequenz sollte der Task Force zu Folge zumindest zwischen 250 und 500 Hz liegen. (Malic et al., 1996)

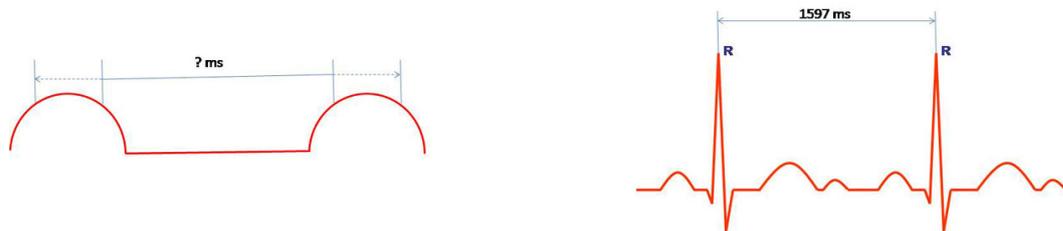


Abbildung 4: Beat- to- Beat- vs. Peak- to- Peak- Messung
(<http://www.hrv.cc/hrv/index.php/hrv-technik>)

Anhand von Abbildung 5 wird deutlich, welche tragende Rolle eine geeignete Auflösung für den Erhalt exakter Messergebnisse einnimmt. So können je nach angewandter Auflösung große Unterschiede in den RR- Zeiten auftreten.



Abbildung 5: Exakte Bestimmung der R-Zacke durch eine hohe Auflösung
(<http://www.hrv.cc/hrv/index.php/hrv-technik>)

Mittels Computer können Tachogramme erstellt werden, welche die RR- Zeit innerhalb von 5- Minuten- Intervallen berechnen. In 24 Stunden ergeben sich somit 288 Intervalle, für die verschiedene statistische Größen berechnet werden können.

2.3.3 Fehlerquellen bei der HRV- Messung

Um eine fehlerfreie Messung zu gewährleisten, muss auf mögliche Störfaktoren Rücksicht genommen werden. Die Detektion „falscher“ Schläge durch das Zählen von Artefakten oder fehlendes Erfassen normaler R- Zacken zählen dabei zu wichtigen Fehlerquellen. Artefakte spielen jedoch vor allem bei Kurzzeitmessungen und weniger bei der 24- Stunden- Messung eine bedeutende Rolle. Außerdem können Ausrichtungsfehler des Messpunktes, aber auch supraventrikuläre Ektopien (Extrasystolen) und Überleitungsstörungen zu verfälschten Ergebnissen einer HRV- Messung führen. (Eller-Berndl, 2010)

Zudem wird die Verwendung verschiedener Hardwaresysteme aufgrund verschiedener Abtastraten als mögliche Ursache für „falsche“ Ergebnisse betrachtet (siehe Punkt 2.3.2).

2.4 Analysemethoden

Um die im EKG erhaltene HRV analysieren zu können, stehen drei verschiedene Methoden zur Auswahl. (Malik & Camm, 1995; Malik et al., 1996) Zum einen wird die HRV- Analyse im Zeitbereich eingesetzt, auf der anderen Seite existiert die Möglichkeit des Einsatzes einer Analyse im Frequenzbereich. Die dritte Option stellt der Einsatz der nicht- linearen Analyse dar.

2.4.1 HRV- Analyse im Zeitbereich

Im Rahmen der HRV- Analyse im Zeitbereich werden Kennwerte aus der beschreibenden Statistik verwendet, um die Dauer und Differenzen sukzessiver RR- Intervalle während der 24-Stunden-Messung zu bewerten. (Malik et al., 1996; Eller- Berndl, 2010)

Folgende Parameter werden zur Analyse der HRV eingesetzt:

SDNN: Dabei handelt es sich um die Standardabweichung der gesamten RR- Intervalle während einer 24-Stunden-Messung.

SDNN-Index: ist der Mittelwert der Standardabweichungen aller RR-Intervalle in allen 5-Minuten-Intervallen der 24-Stunden-Messung.

SDANN: Dabei handelt es sich um die Standardabweichung der Mittelwerte der RR-Intervalle in allen 5- Minuten- Sequenzen der ganzen Messung.

r-MSSD: ist die Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen.

NN 50: stellt die Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle dar, die mehr als 50 ms voneinander in der gesamten Aufzeichnung abweichen.

pNN 50%: Darunter wird die prozentuelle Anzahl an Paaren sukzessiver RR- Intervalle verstanden, die einen zeitlichen Abstand von mehr als 50ms aufweisen.

SDSD: ist die Standardabweichung der Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen.

Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Autor/innen in deren Studien SDNN, pNN 50% und rMSSD als Parameter verwendeten, sollen diese im Folgenden etwas näher beleuchtet werden.

2.4.1.1 SDNN

Gemeinsam mit dem Mittelwert gehört die Standardabweichung SDNN zu den einfachsten Parametern, welche direkt aus den RR- Intervallen berechnet werden können. (Niskanen et al., 2004) Liegt diese unter 100ms, so handelt es sich um einen pathologischen Befund, unter 50ms um einen stark verminderten Messwert. Grundvoraussetzungen für die Verwendung der SDNN stellen zum einen eine gleich lange Messdauer und zum anderen ein Vergleich ungefähr gleicher Aktivität dar. (Malik et al., 1996)

In Abbildung 6 findet sich eine Zusammenfassung der Time-Domain-Parameter und deren Einfluss auf die autonome Aktivität. Während SDNN, SDANN und SDNN-Index eine erhöhte sympathische Aktivität anzeigen, zeugen die Parameter rMSSD, SDSD und NN50 für eine verringerte vagale Aktivität.

Parameter	Einheit	Konsens für abnorme Werte
SDNN	ms	↑
SDANN	ms	↑
RMSSD	ms	↓
SDNN Index	ms	↑
SDSD	ms	↓
NN 50	Anzahl	↓
↓ = verringerte vagale Aktivität, ↑ = erhöhte sympathische Aktivität		

Abbildung 6: Ausgewählte Time- Domain- Parameter der HRV (nach: Xhyheri et al. (2012), zit. n. Malik et al. (1996))

2.4.1.2 pNN50%

Der Parameter pNN50% zählt zur pNN50x- Familie und gibt den Prozentsatz sukzessiver RR- Intervalle an, welche sich um mehr als 50ms im Vergleich zum vorherigen Wert unterscheiden. Er wird auf die Gesamtzahl von RR- Intervallen in einem bestimmten Zeitabschnitt bezogen. pNN50% eignet sich besonders zur Feststellung einer veränderten Vagusaktivität, da eine starke Korrelation zum High-Frequency-Bereich (Parasympathikus) besteht. (Eller- Berndl, 2010)

2.4.1.3 rMSSD

Wie pNN50% stellt auch die Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe der quadrierten Differenzen benachbarter RR- Intervalle (rMSSD) ein gutes Maß für die parasympathische Aktivität dar. (Eller- Berndl, 2010)

In einer Studie mit Überlebenden von Myokardinfarkten konnte eine starke Korrelation zwischen rMSSD und pNN50% festgestellt werden, weshalb diese von der Task Force zur HRV- Analyse empfohlen werden. (Malik et al., 1996)

2.4.2 HRV- Analyse im Frequenzbereich

Kay und Marple (1981) stellten bereits in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts technische Möglichkeiten vor, um aus einem Tachogramm eine Spektralanalyse zu gewinnen. Aus der Gesamtheit der RR- Intervalle können heute mit Hilfe von Softwareprogrammen und mathematischen Algorithmen Frequenzbereiche dargestellt werden. (Tarvainen et al., 2014; Tarvainen et al., 2006) Die Totalpower des Spektrums besitzt eine Energiedichte von 0,003 bis 0,4 Hz und entspricht somit der Gesamtvariabilität. Je nach spektraler Leistungsdichte wird bei der Langzeitmessung (24 Stunden) zwischen den Bereichen Ultra Low Frequency (ULF), Very Low Frequency (VLF), Low Frequency (LF) und High Frequency (HF) unterschieden. Wie in Tabelle 1 ersichtlich, liegt der ULF- Bereich bei $\leq 0,003$ Hz, jener der VLF zwischen 0,003 und 0,04 Hz, der LF- Bereich zwischen 0,04 und 0,15 Hz und der HF- Bereich zwischen 0,15 und 0,4 Hz.

Variable	Einheit	Beschreibung	Frequenzbereich
Total Power	ms ²	Varianz aller RR- Intervalle	0,003- 0,4 Hz
ULF	ms ²	Power im ULF- Bereich	$\leq 0,003$ Hz
VLF	ms ²	Power im VLF- Bereich	0,003 Hz- 0,04 Hz
LF	ms ²	Power im LF- Bereich	0,04- 0,15 Hz
HF	ms ²	Power im HF- Bereich	0,15- 0,4 Hz

Tabelle 1: Ausgewählte Parameter der Frequenzbereichs- Messung der HRV (nach: Malik et al., 1996)

Der HF- Bereich entspricht ausschließlich der vagalen Modifikation der Herzfrequenz und liefert folglich Aussagen bei Aktivitäten des Parasympathikus. (Eller- Berndl, 2010)

Im LF- Bereich wird zusätzlich zur parasympathischen Aktivität auch sympathische Arbeit signalisiert. Bei 0,1 Hz findet sich der Frequenzbereich des Barorezeptorenreflexes wieder,

der der Aufrechterhaltung des Blutdrucks dient. Dieser führt dazu, dass bei erhöhtem Blutdruck der Parasympathikus aktiviert und der sympathische Einfluss gehemmt wird. Alle Aktivitäten, welche zu einer Zunahme des Sympathikus führen, haben auch einen Anstieg des LF- Anteils der HRV zu Folge. (Eller- Berndl, 2010)

Im Bereich der VLF und ULF spielen hauptsächlich sympathisch vermittelte hormonelle Einflüsse auf den Sinusknoten, aber auch Aktivitäten in der Vasomotorik und bei der Thermoregulation eine bedeutende Rolle.

VLF, HF und LF werden üblicherweise in absoluten Werten (ms^2) angegeben, es besteht jedoch die Möglichkeit der Anwendung der „normalized units“ (nu), welche bei HF und LF einen relativen Wert jeder Spektralkomponente im Verhältnis zur Totalpower minus VLF angeben. (Malik et al., 1996)

Einige Autoren verwenden zudem den sogenannten Herzfrequenzvariabilität- Triangular- Index (HRVti), der sich aus der Division der Summe aller NN- Intervalle mit der Höhe des Histogramms für sämtliche NN- Intervalle ergibt, welche auf einer diskreten Skala mit Kästchen von 0,8125ms (1/128sec) gemessen werden. (Istenes et al., 2014)

2.4.3 Zusammenhang zwischen HRV- Analyse im Zeit- und Frequenzbereich

Den Guidelines der Task Force zu Folge, kann zwischen den HRV- Parametern der Zeit- Analyse und der Frequenz- Analyse eine starke Korrelation festgestellt werden. (Malik et al., 1996) Bei SDNN, HRV Triangel- Index und TINN scheint das Wechselverhältnis mit der Total Power am stärksten ausgeprägt zu sein, während RMSSD, SDSD, NN50, pNN50 und auch der Differential- und Logarithmus- Index mit der HF stark korrelieren. Zudem konnte zwischen SDANN und ULF und SDNN Index und der mittleren 5- Minuten Total Power ein Zusammenhang berechnet werden. Abbildung 7 fasst die Korrelationen zwischen Zeit- und Frequenz-Domain-Parameter zusammen.

Time domain variable	Approximate frequency domain correlate
SDNN	Total power
HRV triangular index	Total power
TINN	Total power
SDANN	ULF
SDNN index	Mean of 5 min total power
RMSSD	HF
SDSD	HF
NN50 count	HF
pNN50	HF
Differential index	HF
Logarithmic index	HF

Abbildung 7: Starke Korrelationen zwischen Parametern der Time- Domain und jener der Frequency- Domain (Malik et al., 1996)

2.4.4 Normwerte der Herzfrequenzvariabilität

Um sich einen Überblick über die Normalwerte diverser HRV-Parameter in der Zeit- aber auch Frequenz-Domain verschaffen zu können wurden diese in Tabelle 2 aufgelistet. (Löllgen, 1999; Bigger et al. 1995) Diese sollen als Hilfestellung zur Interpretation der Studiendaten in der folgenden Arbeit dienen, da in den vorliegenden Studien unterschiedliche Messgrößen (ms, ms², logarithmiert und normiert, Indices, Ratios) verwendet wurden.

Normale RR Intervalle, ms	817±103
% Normale RR Intervalle	99.4±2.00
Nach-Tag-Unterschiede, ms	198±89
SDNN, ms	141±39
SDANN Index, ms	127±35
SDNN Index, ms	54 ±15
r-MSSD, ms	27±12
HRV-Triangularindex	37 ±15
Ln(r-MSSD)	3.24±0.37
pNN50	9±7
Ln(pNN50)	1.83±0.98

Totalpower(<0.40 Hz), ms	21 222±11 663
Ln(Totalpower)	9.83±0.51
Ultralow-frequency (<0.0033 Hz) power, ms	18 420±10 639
Ln(ultralow-frequency power)	9.68±0.54
Very-low-frequency (0.0033-0.04 Hz) power, ms	1782±965
Ln(very-low-frequency power)	7.35±0.53
Low-frequency (0.04-0.15 Hz) power, ms	791±563
Ln(low-frequency power)	6.45±0.68
Low-frequency, ms ²	1170±416
LF (normalized units)	54±4
High-frequency (0.15-0.40 Hz) power, ms	229±282
Ln(high-frequency power)	5.05±0.83
High-frequency, ms ²	975±203
HF (normalized units)	29±3
Low-frequency power/high-frequency power	4.61 ±2.33
Ln(low-frequency power/high-frequency power)	141 ±051

Tabelle 2: Normwerte der Zeit- und Frequenzdomain-Parameter für gesunde Menschen mittleren Alters (nach: Bigger et al. 1995 und Löllgen, 1999)

2.4.5 Nicht- lineare Analyse

Eine andere Möglichkeit die HRV zu untersuchen stellt die nicht- lineare Analyse, auch Poincaré oder Lorenz- Plot genannt, dar. Dabei werden die Daten in zwei- oder mehrdimensionalen Punktwolken dargestellt. Gerade zur verbesserten Detektion von Arrhythmien scheint die nicht- lineare Analyse besonders geeignet zu sein. (Esperer et al., 2008) Neben seiner einfachen Visualisierungsmöglichkeit besticht diese Methode zusätzlich dadurch, dass sich „Ausreißer“ wie beispielsweise Artefakte einfach erkennen lassen. (Eller-Berndl, 2010)

2.4.6 Einflussfaktoren auf die HRV

Bereits Ende des 20. Jahrhunderts beschäftigten sich viele Autoren mit dem Zusammenhang zwischen den Einflussfaktoren Alter und Geschlecht und der HRV. (Jensen- Urstad et al., 1997; Umetani et al., 1998; Ramaekers et al., 1998)

2.4.6.1 Alter

Das Alter spielt hinsichtlich der Veränderung der HRV eine zentrale Rolle. So konnten einige Autoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen steigendem Alter und erhöhter HRV feststellen. (Jensen- Urstad et al., 1997; Umetani et al., 1998) Jensen- Urstad et al. (1997) teilten ihre 102 gesunden Studienteilnehmer in Altersgruppen ein (20- 29 Jahre, 30– 39 Jahre, 40- 49 Jahre, 50- 59 Jahre und 60- 69 Jahre). Nach Durchführung einer 24-Stunden- HRV- Messung wurde in der höchsten Altersgruppe eine Reduktion der Total Power um etwa 30% im Vergleich zur jüngsten Gruppe (20- 29 Jahre) festgestellt. Zudem korrelierten in der Time- Domain der SDNN- Index, r-MSSD und pNN50 stark negativ mit dem Alter.

260 gesunde Personen zwischen 10 und 99 Jahren (112 Männer und 148 Frauen) nahmen an einer Studie teil, bei der sie sich einer 24- Stunden- HRV- Messung unterzogen, um den Einfluss des Alters auf die HRV zu eruieren. (Umetani et al., 1998) Die Probanden wurden, wie in der Studie zuvor, in Altersgruppen (Dekaden) eingeteilt. Am Beispiel des SDNN- Index kann in Abbildung 8 eine signifikante negative Korrelation zwischen Alter und HRV beobachtet werden. Mit steigendem Alter verringert sich die HRV zusehends. Besonders stark war die Veränderung der HRV- Indices SDNN und SDANN beim Vergleich der Gruppen der 2. Dekade (Baseline- 10- 19 Jahre) und 8. Dekade (80- 99 Jahre), wobei es zu einer Reduktion der HRV- Indices um 60% im Vergleich zu den Baseline- Werten kam.

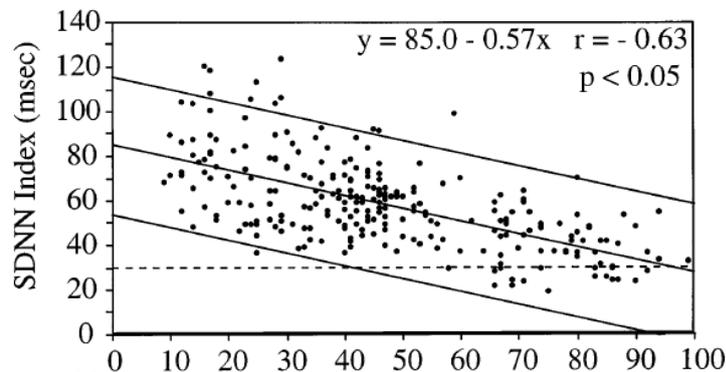


Abbildung 8: Beziehung zwischen Alter und HRV anhand des SDNN- Index (Umetani et al., 1998)

In einer neuen Studie von Zulfiqar et al. (2010) konnte ebenfalls ein starker Zusammenhang zwischen steigendem Alter und sinkender HRV festgestellt werden, wobei die Reduktion besonders stark zwischen der zweiten und fünften Lebensdekade ausgeprägt war. Die Autoren schließen aus ihren Studienergebnissen, dass ein gesundes und langes Leben stark vom Erhalt eines autarken autonomen Nervensystems und insbesondere der parasympathischen Aktivität abhängt.

2.4.6.2 Geschlecht

Ebenso wie beim Alter konnte auch hinsichtlich des Geschlechts in einer Vielzahl an Studien eine signifikant verringerte HRV bei Männern im Vergleich zu Frauen festgestellt werden. (Ramaekers et al., 1998; Jensen- Urstad et al., 1997; Umetani et al., 1998)

Jensen- Urstad et al. (1997) führten eine 24- Stunden- HRV- Messung mit 102 Teilnehmern (49 Männer und 53 Frauen) zwischen 20 und 69 Jahren durch, um Unterschiede in der HRV hinsichtlich des Geschlechts und des Alters zu bestimmen. Total Power, VLF, LF und die Ratio LF/HF waren bei Frauen im Vergleich zu den männlichen Probanden signifikant reduziert. Die Autoren schließen folglich auf eine erhöhte kardiale sympathische Aktivität bei Männern.

Die Studie von Ramaekers et al. bestätigt die Ergebnisse von Jensen- Urstad et al. und umfasste 276 gesunde Probanden (135 Frauen und 141 Männer) zwischen 18 und 71 Jahren, welche sich einer 24- Stunden- HRV- Messung unterzogen. Mit Ausnahme von pNN50 und HF- Power waren sämtliche HRV- Indizes bei Männern signifikant erhöht, LF- Power und das Verhältnis LF/HF zeigten sogar einen höchst signifikanten Unterschied ($p = 0,001$). Aufgrund der erhaltenen statistischen Daten gehen die Autoren von einer verstärkten sympathischen Aktivität bei Männern aus, welche möglicherweise für das verringerte Risiko für Herz- Kreislauf- Erkrankungen verantwortlich ist.

In der oben beschriebenen Studie von Umetani et al. (1998) wurde neben dem Alterseinfluss auch das Geschlecht als möglicher HRV- Parameter- beeinflussender Faktor untersucht. Dabei stellten die Autoren fest, dass bis zur 5. Lebensdekade die Höhe der HRV stark vom Geschlecht abhängt. Besonders der HRV- Parameter pNN50 war bei jungen Frauen (10- 29 Jahre) im Vergleich zu den gleichaltrigen männlichen StudienteilnehmerInnen signifikant verringert.

3 Das autonome Nervensystem

Die erstmalige Beschreibung des autonomen Nervensystems (ANS) erfolgte zu Beginn des 20. Jahrhunderts durch den Physiologen John Newport Langley, der einen Bauplan der efferenten Nerven beschrieb. (Langley, 1903) Während durch das somatische Nervensystem willentlich Vorgänge beeinflusst werden können, passieren mit Hilfe des ANS Prozesse im Körper unwillentlich, beziehungsweise von selbst. Das autonome oder vegetative Nervensystem dient der Versorgung der inneren Organe und ihrer Hüllen. (Kahle, 2009) Hinsichtlich der Nervenfasern wird zwischen afferenten (viszerosensible) und efferenten Fasern (viszeromotorische und sekretorische) unterschieden. Die zentrale Aufgabe des autonomen Nervensystems liegt einerseits in der Konstanthaltung des inneren Milieus eines Organismus und andererseits in der Regulierung der Organfunktionen, welche an wechselnde Umwelterfordernisse angepasst wird. Diese Regulierung erfolgt durch die beiden antagonistisch wirkenden Teile des ANS, den Sympathikus und den Parasympathikus. Der Sympathikus spielt dabei eine wichtige Rolle bei erhöhten körperlichen Leistungen, wobei Herzschlag, Blutdruck und Atemfrequenz gesteigert, sowie die Pupillen erweitert werden. Zudem kommt es zu einem Sträuben der Haare und einer vermehrten Schweißabsonderung im Zuge der Sympathikusaktivität. Der Parasympathikus hingegen bewerkstelligt die Motilität von Magen und Darm und die Sekretion der intestinalen Drüsen. Außerdem führt er zur Förderung der Defäkation und Miktion, sowie zu einer Verlangsamung der Herz- und Atemfrequenz und einer Verengung der Pupillen.

Die Herzfrequenzvariabilität gibt Auskunft über die Aktivität des autonomen Nervensystems beziehungsweise über die sogenannte sympathisch/parasympathische Balance, welche eine zentrale Rolle in der menschlichen Physiologie spielt. (Tavernier & Jeanne, 2014) Dies geschieht dadurch, dass Informationen aus allen Bereichen des Körpers, wie beispielsweise der Funktionszustand der Organe, aber auch Schmerzzustände, an das Gehirn weitergeleitet und im zentralen autonomen Nervensystem verarbeitet werden. (Eller-Berndl, 2010)

Die Aufteilung des ANS in einen sympathischen und einen parasympathischen Anteil ist nur bei den viszeromotorischen und sekretorischen Fasern, nicht jedoch bei den viszerosensiblen Fasern möglich. (Kahle, 2009)

Das ANS kann zudem in ein peripheres und ein zentrales vegetatives System unterteilt werden.

3.1 Zentrales Vegetatives System

Die zentralen Zellgruppen von Sympathikus und Parasympathikus sind in verschiedenen Rückenmarksabschnitten zu finden. Während sich die parasympathischen Nervenzellen im Sakralmark und in Form von Kernen im Hirnstamm (Nucleus Edinger- Westphal, Nuclei salivatorii und Nucleus dorsalis n. vagi) befinden, liegen die sympathischen im Bereich des Seitenhorns im Thorakalmark und im oberen Lumbalmark. Der Hypothalamus als „oberstes Integrationsorgan“ steht mit der Hypophyse in Verbindung. Er reguliert auf diese Weise die endokrinen Drüsen und spielt für die Koordination des vegetativen und endokrinen Systems eine zentrale Rolle. Zudem finden sich in der Formatio reticularis des Hirnstamms Zellgruppen, die an der zentralen Regulation der Organfunktion involviert sind. (Kahle, 2009)

3.2 Peripheres vegetatives System

Das periphere vegetative System wird in die beiden antagonistisch wirkenden Anteile Sympathikus und Parasympathikus, sowie in ein enterisches Nervensystem unterteilt, wobei sich letzteres in Form komplexer Nervenzellgeflechte im gesamten Magen- Darm- Trakt befindet und für die Kontrolle der gastrointestinalen Motilität, Sekretion und Blutfluss zuständig ist. (Paulev und Zubieta- Calleja, 2004)

Abbildung 9 verdeutlicht die gegensätzliche (antagonistische) Wirkung von Sympathikus und Parasympathikus. In einem Wechselspiel innervieren die beiden je nach Dominanz eines der zwei, die inneren Organe mehr oder weniger stark. Für manche Organe, wie beispielsweise Herz und Lunge ist der Antagonismus stark ausgeprägt, während bei anderen wiederum die Regulation durch eine Erhöhung oder Verminderung nur eines Anteils erfolgt. (Kahle, 2009) Die dicken roten und grünen Striche in Abbildung 9 sind präganglionäre Axone, während der letzte Wegabschnitt zum Zielorgan in einem schwachen Rot beziehungsweise Grün vorzufinden ist, und damit die postganglionären Axone darstellt. (Schmidt und Birbaumer, 2006)

Der Sympathikus reagiert in Notfall- Situationen (zum Beispiel in Fluchtreaktionen) und passt mit einer Erhöhung der Herz- und Atemfrequenz, des Blutdrucks und des Energieumsatzes, sowie einer Hemmung der Verdauungsvorgänge, den Körper schnell auf wechselnde Belastungen an. (Appell & Stangl- Voss, 2008) Im Vergleich dazu ist der Parasympathikus für Regenerationsvorgänge, allen voran die Verdauung, zuständig. Er führt zu einer Senkung von Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz und des Energieumsatzes und einer verstärkten Tätigkeit von Verdauung und Drüsen. Er ist es auch, der die Harnblase reguliert, während Nebennierenrinde und Uterus durch sympathische Fasern versorgt werden. (Kahle, 2009)

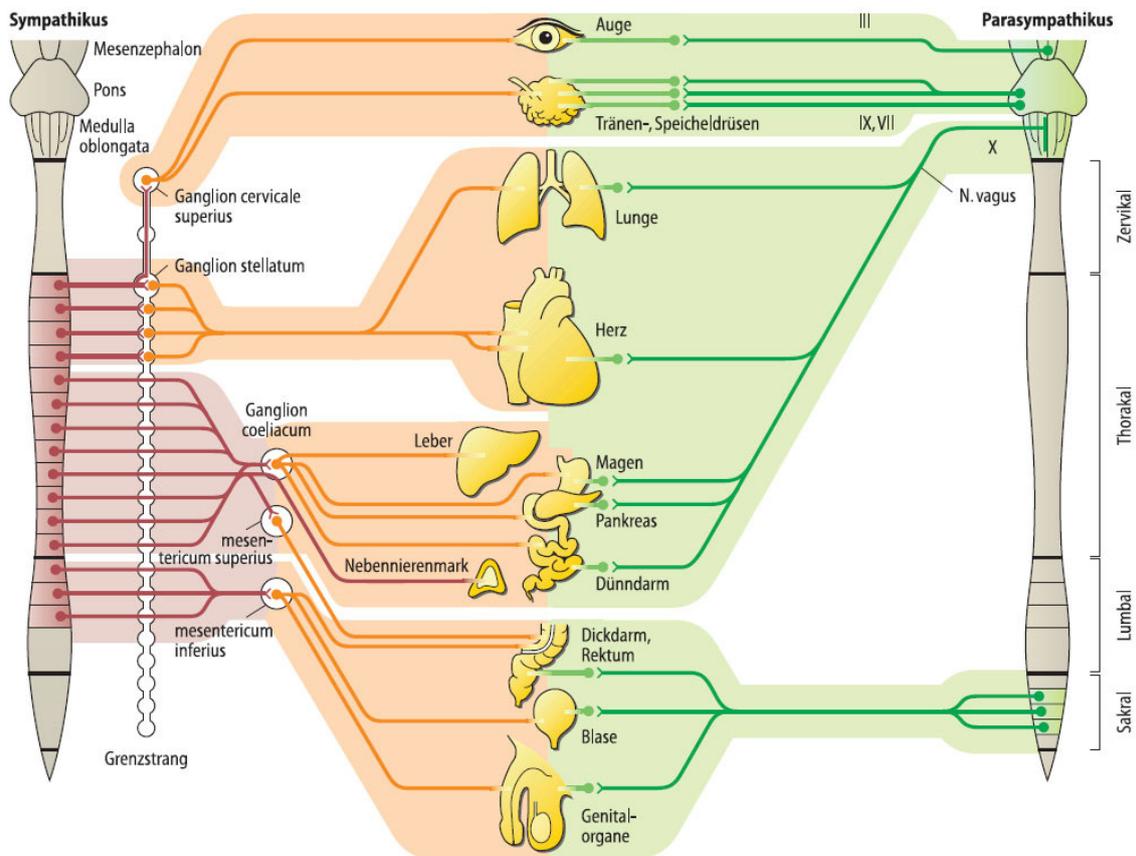


Abbildung 9: Sympathische und parasympathische Zielorgane (Schmidt und Birbaumer, 2006)

3.2.1 Signalwege im vegetativen Nervensystem

Die Neuronenschaltung in Abbildung 10 soll die Funktionsweise der Signalwege im vegetativen Nervensystem grafisch veranschaulichen. Die anatomischen Gebiete aus der Grafik sind mit Zahlen gekennzeichnet, welche auch in den folgenden Erklärungen in Klammern zu finden sind. Im Seitenhorn (1) des Thorakolumbalmarks befinden sich die sympathischen Nervenzellen in Form von Kernen (N. intermediomedialis und N. intermediolateralis), die ihre Axone durch die Vorderwurzel (2) zum Spinalnerv schicken. (Kahle, 2009) Diese präganglionären Fasern erreichen über den Ramus communicans albus (3) das Grenzstrangganglion (4). Vom Grenzstrangganglion treten postganglionäre Faser (6) aus, die über vegetative Nerven zu den Erfolgsorganen ziehen.

Einige präganglionären Fasern (7) gelangen zwar in das Ganglion, es erfolgt aber keine Umschaltung und sie enden in den prävertebralen Ganglien (8). (Kahle, 2009) Diese liegen zu beiden Seiten an der Aorta, während eine große Zahl kleinster terminaler Ganglien (9) im Bereich der inneren Organe liegt.

Während beim Parasympathikus ein cholinerges System bei den prä- und postganglionären Fasern vorherrscht, erfolgt im Sympathikus eine Umschaltung der cholinergen präganglionären Fasern in den Ganglien auf noradrenerge Neuronen. (Kahle, 2009)

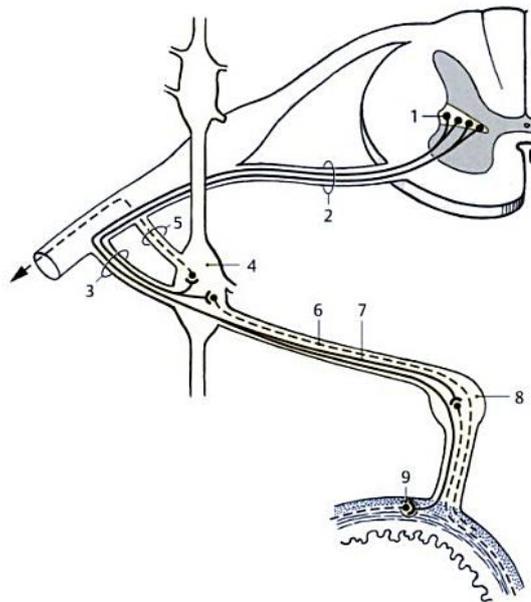


Abbildung 10: Neuronenschaltung (Kahle, 2009)

Somit werden je nach Lokalisation drei verschiedene Arten von Ganglien, in welchen von prä- auf postganglionäre Fasern umgeschaltet wird, unterschieden:

- Grenzstrangganglien: sympathisch
- prävertebrale Ganglien: sympathisch
- terminale Ganglien: überwiegend parasympathisch (Kahle, 2009)

3.2.2 Adrenerges und cholinerges System

Parasympathikus und Sympathikus besitzen verschiedene Neurotransmitter zur Erregungsübertragung. So steht im parasympathischen System Acetylcholin im Mittelpunkt und wird infolge dessen auch als cholinerges System bezeichnet. (Kahle, 2009) Im Sympathikus wird Noradrenalin zur Erregungsübertragung verwendet, weshalb hier häufig vom adrenergen System gesprochen wird. Sämtliche präganglionären Fasern des Sympathikus sind cholinerg, nur die postganglionären Fasern sind noradrenerg (mit Ausnahme jener, die für die Innervierung der Schweißdrüsen der Haut zuständig sind).

3.2.3 Sympathikus

3.2.3.1 Anatomie

Die sympathischen Neuronen befinden sich im thorakalen und lumbalen Seitenhorn (Rückenmark). Sie schicken, wie in Abbildung 7 sichtbar, ihre Axone über die Rami communicantes zum sympathischen Grenzstrang. (Kahle, 2009) Dieser streckt sich von der Schädelbasis bis hin zum Steißbein und stellt eine Kette sympathischer Ganglien dar, welche als sympathische „Umschaltstelle“ von prä- auf postganglionäre Neuronen dient.

Nerven von den thorakalen und lumbalen Grenzstrangganglien ziehen zu Ganglien, welche seitlich der Bauchorta, umgeben von dichten Nervenplexus, liegen. Im Gegensatz zum Sympathikus liegen die Ganglien (Umschaltstellen) des Parasympathikus häufig in der Nähe oder sogar innerhalb der Erfolgsorgane. (Thurneysen, 2009)

3.2.3.2 Wirkungen des Sympathikus auf die Erfolgsorgane

Die sympathische Wirkung erfolgt grundsätzlich in Stresssituationen. Zudem werden in der „Kampf- oder Fluchtreaktion“ („fight- or flight response“) vom Körper gleichzeitig starke Sympathikusaktivitäten ausgelöst, da sich dieser auf Kampf oder Flucht vorbereitet. Zur selben Zeit erfolgt ein Anstieg der Herzfrequenz, eine Erweiterung von Blutgefäßen zur Versorgung von Gliedmaßen und Herzmuskulatur, sowie der Beginn der Produktion von Glukose (Glykolyse) in der Leber, um ausreichend Energie für Muskelkontraktionen bereitstellen zu können. (Silverthorn und Weber, 2009) Außerdem führt eine sympathische Aktivität zu einer Erhöhung des Blutdrucks und des Energieumsatzes und zu einer Einschränkung von Verdauungsvorgängen. Diese Reaktionslage des Sympathikus wird auch als ergotrop bezeichnet. (Appell und Stang-Voss, 2008)

3.2.4 Parasympathikus

3.2.4.1 Anatomie

In verschiedene Hirnnerven ziehen die Faser der zentralen parasympathischen Neuronen zu den parasympathischen Ganglien, welche im Kopfbereich lokalisiert sind und wo die Umschaltung auf postganglionäre Fasern erfolgt. Letztere ziehen zu den Erfolgsorganen. Der wichtigste Nerv des parasympathischen Systems stellt der Nervus Vagus dar. Zusammen mit den großen Halsgefäßen zieht er abwärts, wo er sich nach Durchtritt durch die obere Thoraxapertur geflechtartig im Brust- und Baueingeweidebereich teilt. (Kahle, 2009)

Im Nucleus intermediolateralis und Nucleus intermediomedialis (Sakralmark) befinden sich Zellen, die ihre Axone durch die 3. und 4. Sakralwurzel zum Nervus pudendus schicken. Von hier aus treten sie als Nervi splanchnici pelvici in den Plexus hypogastricus inferior und zu den Beckenorganen (Blase, Mastdarm und Genitalien). Im Plexus hypogastricus oder in den kleinen Ganglien der diversen Organgeflechte kommt es zur Umschaltung auf postganglionäre Faser, sodass auch beim Parasympathikus zwei Neuronen an der peripheren Versorgung involviert sind, zum einen ein Neuron im Rückenmark (präganglionäres Neuron) und zum anderen ein postganglionäres Neuron in den Ganglien. (Kahle, 2009)

3.2.4.2 Wirkungen des Parasympathikus auf die Erfolgsorgane

Der Parasympathikus spielt für die Regeneration des Körpers eine zentrale Rolle und nimmt starken Einfluss auf den Aufbau von Leistungsreserven. So wird in der Muskulatur und Leber Glykogen eingelagert. Zudem folgen auf eine Aktivierung des Parasympathikus eine vermehrte Verdauungs- und Drüsentätigkeit, sowie eine Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Diese Wirkungen werden auch als trophotrop bezeichnet. Eine weitere wichtige Funktion übernimmt der Parasympathikus bei der Arterhaltung und Fortpflanzung. (Appell und Stang-Voss, 2008)

4 Metabolische Erkrankungen

4.1 Einleitung

Nicht nur in den Industriestaaten, sondern in den letzten Jahren auch vermehrt in Entwicklungsländern, spielen metabolische Erkrankungen in Form von Diabetes Mellitus 2, Bluthochdruck, Adipositas, chronischer Herzinsuffizienz und dem metabolischen Syndrom als „Kombinationskrankheit“ von Risikofaktoren in der Gesellschaft eine immer größere Rolle. (Alwan, 2011) Diese verursachen nicht nur großes Leid unter den betroffenen Patienten und deren Angehörigen, sondern auch enorme Kosten für das Gesundheitssystem. (Liebl et al., 2001; Heidenreich et al., 2011)

Shaw et al. (2010) konnten in einer Prävalenzstudie in 91 Ländern eine weltweite Häufigkeit von Diabetes Mellitus Typ 2 von 6,4% im Jahr 2010 ermitteln. Die Autor/innen gehen von einer Erhöhung auf 7,7% beziehungsweise einer 69%- Steigung der Diabeteshäufigkeit in Entwicklungsländern bis zum Jahr 2030 aus. In Deutschland beispielsweise litten 2004 etwa 4 Millionen Menschen an Diabetes, davon 80 bis 90% an Typ-2. Die häufigste Todesursache stellten, wie bereits 10 Jahre zuvor, Herz- Kreislauferkrankungen, dar. (Gesundheitsbericht des Bundes, 2006) In Österreich lagen Herz- Kreislauferkrankungen im Jahr 2012 mit über 33. 000 Todesfällen (42,7%) ebenfalls an erster Stelle der Todesursachen. (www.statistik.at)

Zudem scheint gerade DM2 neuesten Studien zufolge stark mit der Entstehung von bestimmten Krebsarten zu korrelieren. (Grote et al., 2010; Schott et al., 2010; Ben et al., 2011) Der Einsatz von antidiabetischen Medikamenten in Hinblick auf ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen wird zurzeit ebenfalls diskutiert und äußerst kritisch betrachtet. (Baur et al., 2011)

Ein Blick auf jüngste Metaanalysen zeugt jedoch von vielversprechenden Ergebnissen bei der Behandlung und Prävention von Stoffwechselerkrankungen durch einen aktiven und gesunden Lebensstil mit ausreichend körperlicher Aktivität und ausgewogener Ernährung. (Umpierre et al., 2011; Li & Siegrist, 2012; Goldstein et al., 2011; Kilpeläinen et al., 2011; McMurray et al., 2012) Eine zentrale Voraussetzung dazu stellt aber die frühzeitige Diagnose zur Vermeidung von Folgeerkrankungen dar. Zu diesem Zwecke wurde in den letzten Jahrzehnten enorme Forschungsarbeit im Bereich der HRV betrieben, denn die Feststellung der HRV gilt als große Hoffnung, die oben erwähnten Stoffwechselerkrankungen frühzeitig erkennen und in Folge dessen Maßnahmen dagegen einleiten zu können. (Thayer et al., 2010)

4.2 Diabetes Mellitus

4.2.1 Ätiologie

Die American Diabetes Association (ADA) beschreibt in ihrer jüngsten Stellungnahme Diabetes als Gruppe von metabolischen Erkrankungen, welche durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist und infolge von Defekten in der Insulinsekretion, Insulinwirkung oder beiden resultiert. (American Diabetes Association, 2013) Die chronische Hyperglykämie führt zu Langzeiterkrankungen, Fehlfunktionen und Störungen verschiedenster Organe, wobei besonders Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße betroffen sein können. (American Diabetes Association, 2013; Kerner et al., 2012)

Im Vergleich zum Typ 1- Diabetes, bei dem von der Bauchspeicheldrüse kein Insulin gebildet werden kann (= absoluter Insulinmangel) und somit auf künstlichem Wege zugeführt werden muss, führt beim Diabetes Mellitus Typ 2 (DM2) ein relativer Insulinmangel zu erhöhten Blutzuckerwerten. (Horn et al., 2009; Bundesärztekammer, 2013) Dem heutigen Wissensstand zu Folge scheint DM2 genetisch bedingt und basiert auf einer „multifaktoriellen Krankheitsbereitschaft“. (Bundesärztekammer, 2013) Das Vorhandensein von Risikofaktoren, wie sie beim metabolischen Syndrom auftreten, begünstigt die Entwicklung von DM2. Während DM1 nur 5-10% der Diabetes-Fälle ausmachen, verursacht DM2 90-95%. Das Auftreten von Gestationsdiabetes (= Schwangerschaftsdiabetes) sollte an dieser Stelle ebenfalls als mögliche Diabetesform erwähnt werden. (American Diabetes Association, 2013)

Das Hauptproblem der Krankheit DM2, dem durch einen aktiven Lebensstil vorgebeugt werden kann, liegt in einer chronischen Überversorgung des Körpers mit Glukose. Die β -Zellen des Pankreas produzieren zwar das blutzuckersenkende Hormon Insulin, die Körperzellen sprechen jedoch immer schlechter auf dieses an. Es handelt sich dabei um die sogenannte Insulinresistenz. Wie in Abbildung 11 verdeutlicht wird, nimmt bei fortschreitender Erkrankung die β -Zell-Funktion ab, während zur selben Zeit der Blutglukosespiegel ansteigt und die Insulinresistenz deutlich zunimmt.

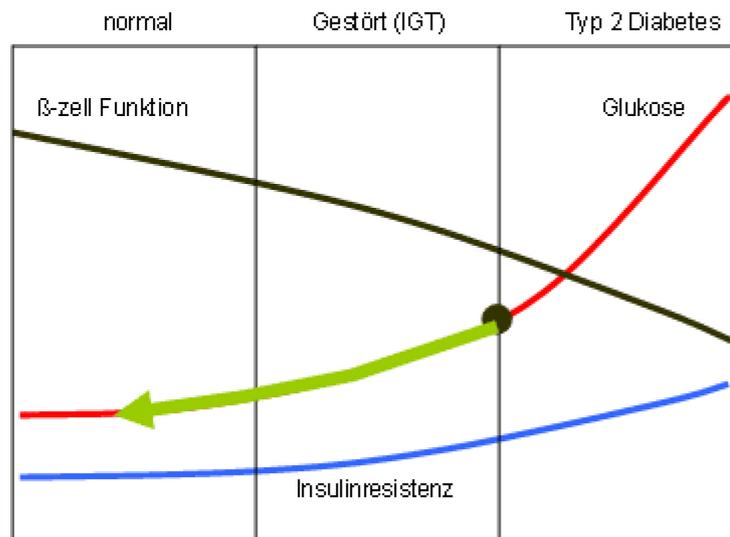


Abbildung 11: β -Zell-Funktion, Insulinresistenz und Blutglukosespiegel in Abhängigkeit der fortschreitenden Diabetes-Erkrankung (Schubert, 2013)

4.2.2 Definition

Sowohl die deutsche, als auch die österreichische Diabetesgesellschaft (DDG und ÖDG) definieren einen Normalbereich für den Nüchtern-Blutzuckerspiegel bei Werten unter 100mg/dl. Zwischen 100 und 125 mg/dl sprechen sie von einer „abnormen Nüchternglukose“ (engl. „impaired glucose tolerance, IGT). Werden an zwei verschiedenen Tagen jeweils Werte ≥ 126 mg/dl gemessen, so handelt es sich laut DDG und ÖDG um Diabetes Mellitus. (www.oedg.org; Kerner et al., 2012)

Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und die europäische Vereinigung zum Studium von Diabetes (EASD) verwenden in ihren jüngsten Empfehlungen zum Management von Diabetes die Definitionen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), sowie der amerikanischen Diabetesvereinigung (ADA). (Rydén et al., 2013) Demnach werden Nüchternwerte zwischen 100-125mg/dl (ADA) und 110-125 mg/dl (WHO) als gestörte Glukosetoleranz oder auch „Prädiabetes“ bezeichnet. (WHO, 2006; WHO, 2011) Werden beim oralen Glukose- Toleranz- Test zwei Stunden nach der Verabreichung von 75g Glukose Werte zwischen 140 bis unter 200 mg/dl gemessen, so handelt es sich ebenfalls um eine gestörte Glukosetoleranz, während bei Werten über 200 mg/dl die Diagnose Diabetes Mellitus gestellt wird. Ebenso werden Nüchtern- Blutzuckerspiegelwerte über 126 mg/dl als Diabetes Mellitus bezeichnet. Im Vergleich zur ÖDG führen DDG, WHO und ADA zusätzlich einen HbA_{1c} - Wert von $\geq 6,5\%$ als möglichen Diagnostikparameter für Diabetes an, wobei nur

die ADA diesen dafür auch empfiehlt. Tabelle 3 zeigt in einem Überblick einen Vergleich zwischen den Diabetes Mellitus- Kriterien laut WHO 2006/2011 und der ADA 2003 und 2012.

Diagnose/ measurement	WHO 2006 ³ /2011 ⁷	ADA 2003 and 2012 ^{5,6}
Diabetes HbA _{1c}	Can be used If measured $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)	Recommended $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)
FPG	Recommended ≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dL)	≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dL)
2hPG	or ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)	or ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)
IGT FPG	< 7.0 mmol/L (< 126 mg/dL)	< 7.0 mmol/L (< 126 mg/dL)
2hPG	≥ 7.8 – < 11.1 mmol/L (≥ 140 – < 200 mg/dL)	Not required If measured 7.8–11.0 mmol/L (140–198 mg/dL)
IFG FPG	6.1–6.9 mmol/L (110–125 mg/dL)	5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL)
2hPG	If measured < 7.8 mmol/L (< 140 mg/dL)	--

Tabelle 3: Vergleich der Diagnose- Kriterien von WHO (2006/2011) und ADA (2003/2012) (Ryden et al., 2013)

4.2.3 HRV und Diabetes Mellitus 2

4.2.3.1 Prädiktion von DM 2

Kudat et al. (2006) führten eine Studie mit dem Ziel durch, die Herzfrequenzvariabilität von Menschen mit Diabetes Mellitus zu bestimmen, um auf eine autonome Dysfunktion schließen zu können. Zu diesem Zwecke wurden zu Beginn eine Probanden-Gruppe Diabetiker/innen (8 mit Typ 1 und 23 mit Typ 2) und eine gesunde Kontrollgruppe (30 Probanden) ohne Diabetes herangezogen, deren Altersdurchschnitte bei 49 ± 13 beziehungsweise 48 ± 10 Jahren lagen. Die Autor/innen führten eine 24- Stunde- HRV- Messung durch, wovon mindestens 18 Stunden davon aufgezeichnet werden mussten, um in die Datenanalyse einzufließen. Vergleicht man in Abbildung 12 die HRV- Parameter in der Zeit- Domain, so fallen bei den Ergebnissen der Studie die signifikant verringerten Werte in der diabetischen Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Mit Ausnahme der mittleren RR- Intervalle und der LF/HF- Ratio waren stark reduzierte Daten augenscheinlich und höchst signifikant ($p < 0,0001$). Ausschließlich die mittlere Herzfrequenzvariabilität NN und die LF/HF-Ratio waren nicht signifikant (NS).

	Diabetes patients (n = 31)	Controls (n = 30)	P-value
Mean NN (ms)	760.7 ± 83.8	794.2 ± 29.3	NS
SDNN (ms)	98.9 ± 44.2	148.5 ± 35.4	< 0.0001
SDANN (ms)	90.4 ± 40.9	135.4 ± 135.1	< 0.0001
SD (ms)	34.4 ± 16.4	57.3 ± 14.1	< 0.0001
pNN50 (%)	2.9 ± 4.3	8.8 ± 6.2	< 0.0001
RMSSD (ms)	18.2 ± 8.7	32.0 ± 11.3	< 0.0001
LF (ms)	12.7 ± 8.3	24.2 ± 6.4	< 0.0001
HF (ms)	6.9 ± 3.9	13.5 ± 5.5	< 0.0001
Total power (ms)	21.1 ± 12.1	37.4 ± 9.6	< 0.0001
LF/HF ratio	1.76 ± 0.5	1.97 ± 0.58	NS

Abbildung 12: HRV bei diabetischen Patienten und in der Kontrollgruppe (Kudat et al., 2006)

Ziel der Studie von Perciaccante et al. (2006) war es, die autonome Aktivität von insulinresistenten Probanden mit normaler Blutzuckerregulation, gestörtem Nüchtern-BZ, gestörter Glukosetoleranz und Diabetes Mellitus, mit einer Kontrollgruppe (normale BZ-Werte) mit Hilfe der Parameter einer 24- HRV- Messung zu vergleichen. Sowohl Zeit-Domain- Parameter (SDNN und RMSSD), als auch Frequenz- Parameter (LF und HF) wurden zu diesem Zwecke aus einem Langzeit- EKG berechnet. Das Durchschnittsalter der Probanden mit Insulinresistenz betrug $51,4 \pm 0,7$ Jahre, wobei sich 51 Männer und 29 Frauen unter den Studienteilnehmern befanden. 20 gesunde Probanden ähnlichen Durchschnittsalters mit normalen BZ- Werten und ohne Insulinresistenz dienten als Kontrollgruppe. Die Probanden wurden je nach Ergebnis des OGTTs in die 4 oben beschriebenen Gruppen eingeteilt. Die Autor/innen kamen zu dem Schluss, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe, in allen anderen Gruppen signifikant reduzierte Werte bei der SDNN auftraten. Bei Nacht war in ebendiesen Gruppen zudem der Anteil der LF erhöht.

In einer Studie von Stein et al. (2007) wurde an 1257 Probanden (52,3% Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren ein Zusammenhang zwischen Prädiabetes (erhöhte Nüchtern- Blutglukose) und HRV untersucht. Dazu erfolgte zu Beginn der Studie eine Blutabnahme, um die NBZ- Werte der Teilnehmer zu eruieren. 536 Probanden lagen im Normalbereich (Gruppe 1: NBZ: 4,5- 5,5 mmol/l), 362 hatten einen leicht erhöhten NBZ- Wert (Gruppe 2: 5,6- 6,0 mmol/l), 182 einen stark erhöhten (Gruppe 3: NBZ: 6,1- 6,9 mmol/l) und 177 litten an Diabetes (Gruppe 4). Mit Hilfe eines 24- Stunden- Holter- EKGs wurden die elektrischen Aktivitäten des Herzens aufgezeichnet und daraus die Parameter der Zeit- und

Frequenz-Domain berechnet. Wie in Tabelle 4 dargestellt, konnte in den Gruppen 3 und 4 eine signifikante Reduktion in den HRV- Parametern im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 festgestellt werden. Vor allem beim Vergleich zwischen Gruppe 1 (normale Blutzuckerwerte) und 4 (Diabetes) wurden höchst signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) hinsichtlich der Zeit-Domain-Parameter SDNN, SDANN und SDNN-Index ermittelt. Die Parameter zur Überprüfung der parasympathischen Aktivität (pNN50% und rMSSD) zeigten in den Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede (p nicht signifikant beziehungsweise 0,070). Die Gruppen 3 und 4 unterschieden sich nicht signifikant.

	NORM FG 4.5–5.5 Mean \pm SE <i>n</i> = 536	IFG-1 FG 5.6–6.0 Mean \pm SE <i>n</i> = 362	IFG-2 FG 6.1–6.9 Mean \pm SE <i>n</i> = 182	Diabetic FG \geq 7.0 Mean \pm SE <i>n</i> = 177	<i>P</i> -value IFG-1 : IFG-2	<i>P</i> -value NORM : IFG-2	<i>P</i> -value NORM : DM
Time							
HR (bpm)	68.8 \pm 0.5	70.4 \pm 0.5	72.4 \pm 0.7	73.3 \pm 0.7	0.049	< 0.001	< 0.001
SDNN (ms)	123 \pm 2	121 \pm 2	112 \pm 3	110 \pm 3	0.024	0.001	< 0.001
SDANN (ms)	110 \pm 2	109 \pm 2	101 \pm 3	99 \pm 3	0.042	0.005	0.001
SDNNIDX (ms)	47 \pm 1	46 \pm 1	42 \pm 1	40 \pm 1	0.016	0.008	< 0.001
pNN50 (%)	6.7 \pm 0.4	6.8 \pm 0.5	5.4 \pm 0.6	5.1 \pm 0.7	NS	NS	NS
rMSSD (ms)	28 \pm 1	29 \pm 1	26 \pm 1	24 \pm 1	NS	NS	0.070

Tabelle 3: HRV- Parameter der Time- Domain (Stein et al., 2007)

Frühphase des Diabetes Mellitus 2

Rodríguez-Colón et al. (2010) verwendeten in ihrer Studie Daten von 94 Probanden aus der APACR- Studie (Air Pollution and Cardiac Risk and its Time Course) (Liao et al., 2010; He et al., 2011) mit dem Ziel, den Zusammenhang zwischen Insulinresistenz bei Nicht-DiabetikerInnen und einer kardialen autonomen Modulation zu erforschen. Das Durchschnittsalter der StudienteilnehmerInnen lag bei 56,5 \pm 7,8 Jahren und 37,2% der ProbandInnen waren Männer. Die Autoren verwendeten das HOMA-Modell (= homeostasis model assessment), welches zur Ableitung der β -Zellfunktion und Insulinresistenz (IR) aus den Nüchternblutglukosewerten (beziehungsweise aus den C- Peptid- Konzentrationen) genutzt wird. (Wallace et al., 2004) Das Original HOMA- Modell stammt ursprünglich von Matthews et al. und wird in Abbildung 13 grafisch verdeutlicht. (Matthews et al., 1985) Mit steigendem Blutglukosespiegel (mmol/l) nimmt die β - Zellfunktion (%) ab, im Modell ausgedrückt durch die β -Zellantwort (Basal-Plasma-Insulin in mU/l) auf erhöhte Blutzuckerkonzentrationen. Eine verringerte Insulinsensitivität wird durch einen reduzierten Effekt der Plasma- Insulinkonzentrationen im Modell dargestellt. Folgende mathematische

Formeln dienen beim HOMA- Modell zur Berechnung der prozentualen Reduktion der Insulinsensitivität und β - Zellfunktion:

$$\text{HOMA1-IR} = (\text{FPI} * \text{FPG})/22.5 \text{ und } \text{HOMA1-\%B} = (20 * \text{FPI})/(\text{FPG} - 3.5),$$

wobei FPI (fasting plasma insulin) das nüchtern- Plasma- Insulin und FPG (fasting plasma glucose) die nüchtern- Plasma- Glukose darstellt.

Den Resultaten der Autoren zu Folge werden hohe IR- Konzentrationen, besonders in Form des HOMA- IR, mit signifikant verringerten HRV- Parametern assoziiert. (Rodríguez-Colón et al.,2010)

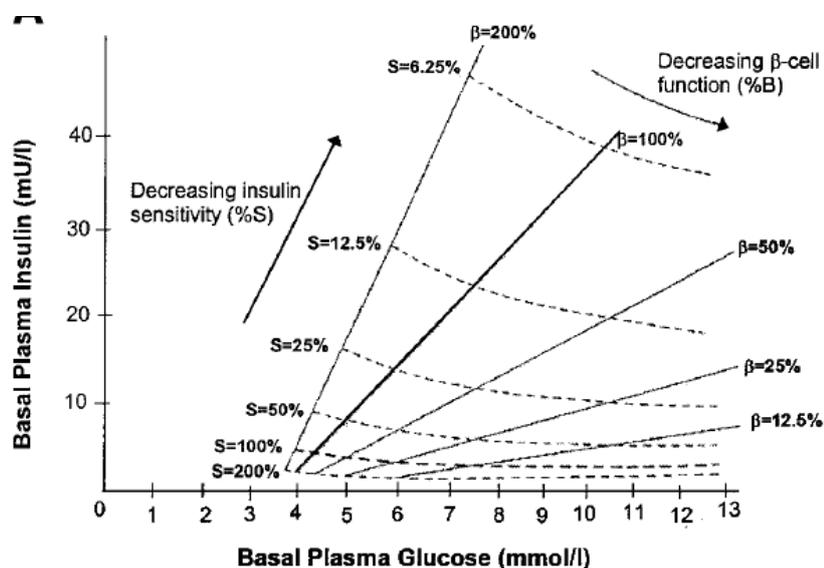


Abbildung 13: HOMA- Modell (nach Matthews et al. (1985))

Diabetes und Bluthochdruck

Bei Menschen mit DM 2 und zusätzlichem Risikofaktor Bluthochdruck scheint vor allem ersterer für die Dysfunktion des autonomen Nervensystems verantwortlich zu sein. (Istenes et al., 2014) Istenes et al. teilten in ihrer Studie die Probanden in vier Gruppen ein: DiabetikerInnen mit Bluthochdruck, DiabetikerInnen ohne Bluthochdruck, Personen mit erhöhtem Blutdruck ohne Diabetes und eine und gesunde Probandengruppe als Kontrollgruppe. Eine Spektralanalyse diente den Autoren nach Durchführung der 24- HRV- Messung zur Aufzeichnung der HRV- Parameter. Die statistische Auswertung der Daten ergab dabei eine signifikante Reduktion der HRV- Parameter HRVti, LF, HF und Total Power in der Diabetes- Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, während Bluthochdruck (ohne

Diabetes) nur mit einer Veränderung der LF einherging. Die Autoren sprechen zudem von einem additiven Effekt von Diabetes und Bluthochdruck.

In einer weiteren aktuellen Studie unterzogen sich 52 Probanden mit DM2, aber ohne Hypertonie und einem Alter von 59 ± 6 Jahren, sowie eine gesunde Kontrollgruppe bestehend aus 47 Studienteilnehmern (58 ± 5 Jahre), einer 24- Stunden- HRV- Messung von Poanta et al. (2010), um die autonome Aktivität von normotensiven DiabetikerInnen zu untersuchen. Die Autoren teilten die 24- Stunden- Messung in eine Tag-Periode und eine Nachtperiode (22- 6 Uhr) ein und die Probanden in „Dipper“ und „Non- Dipper“. Poanta et al. bezeichneten Studienteilnehmer als „Dipper“, wenn deren Blutdruck in der Nacht um mindestens 10% im Vergleich zur Tag-Periode abfiel. Die Reduktion des Blutdrucks der „Non-Dipper“ lag definitionsgemäß bei unter 10% oder einer Tag/Nacht- Ratio von über 0,9. Eine fehlende Verringerung des nächtlichen Blutdrucks ist bekanntlich mit signifikant erhöhtem Risiko für Herz- Kreislauferkrankungen assoziiert. (Hermida et al., 2013) Vergleicht man die HRV- Parameter von „Dipper“ und „Non-Dipper“ in Abbildung 15, so kann man hinsichtlich der HF einen signifikanten Unterschied erkennen. Die parasympathische Aktivität bei einem Fehlen der nächtlichen BP- Reduktion scheint den Ergebnissen zu Folge bei dieser Probandengruppe eingeschränkt zu sein.

Parameter	Dipper (MW \pm SD)	Non-Dipper (MW \pm SD)
SDNN	116.17 (\pm 41.24)	111.37 (\pm 39.42)
SDANN	89.64 (\pm 44.18)	84.94 (\pm 59.28)
p50NN%	24.72 (\pm 12.98)	22.53 (\pm 16.85)
LF	637.19 (\pm 285.35)	564.11 (\pm 280.75)
HF	531.78 (\pm 367.28)	436.68 (\pm 337.13)*
LF/HF	1.74 (\pm 0.53)	1.70 (\pm 0.61)

Abbildung 14: Vergleich der HRV- Parameter bei DiabetikerInnen, getrennt nach Höhe des Blutdruckabfalls bei Nacht (Poanta et al., 2010)

4.2.3.2 Prädiktion der Mortalität bei DM 2

May und Arildsen (2011) führten eine Studie an Diabetes leidenden Probanden (Definition laut WHO) mit dem Ziel durch, die Langzeitvorhersagekraft der HRV in Bezug auf die allgemeine Mortalität zu bestimmen. Dazu wurden zu Beginn der Untersuchungen 240

Diabetiker/innen zufällig aus einer diabetischen Population in Horsens, einer Gemeinde in Dänemark, ausgewählt. 178 Probanden stellten sich für die Studienintervention, welche eine 24- Stunden- HRV- Messung enthielt, zur Verfügung. Sowohl die Parameter der Zeit-Domain (SDNN, SDANN, SDNN- Index, RMSSD, NN50 und Triangel- Index), als auch jene der Frequency- Domain (TP, VLF, LF, LFnorm, HF, HFnorm und HF/LF) wurden dabei bestimmt. Die Autor/innen konnten die Messungen von 165 Probanden (56% Männer) mit einem durchschnittlichen Alter von 58 Jahren verwenden, 13 Probanden wurden aus der Studie ausgeschlossen, da technische Fehler oder aber Vorhofflimmern auftraten. 15 ½ Jahre nach Studienbeginn (2009) wurden die Personendaten ausgewertet und die Vorhersagekraft der HRV- Parameter bestimmt. 81 Studienteilnehmer (49%) starben in der Follow- Up- Phase. Nachdem die Daten für Alter und Geschlecht korrigiert wurden, konnte in der Zeit- Domain nur der SDNN- Index als signifikanter Prädiktor für die Mortalität eruiert werden, während in der Frequency- Domain sämtliche Parameter signifikante Vorhersagekraft für Mortalität hatten. Zudem stellten May und Arildsen fest, dass die LF als stärkster Prädiktor aller Parameter gilt und eine verringerte HRV zu Studienbeginn auch fünf Jahre danach noch prognostischen Wert besitzt.

4.2.4 HRV und diabetische autonome Neuropathie

4.2.4.1 Definition der diabetischen Neuropathie

Ziegler et al. (2012) definierten die den Diabetes Mellitus häufig begleitende diabetische autonome Neuropathie (DAN) als „eine klinisch-manifeste oder subklinische Erkrankung der peripheren Nerven, die infolge eines Diabetes mellitus ohne andere Ursachen auftritt“. Zu den diabetischen Neuropathien zählt eine große Zahl an Manifestationen, wobei die distal-symmetrische Neuropathie mit einer Prävalenz von etwa 30% die am häufigsten auftretende Form darstellt. (Häring et al., 2011) Sensibilitätsstörungen, Schmerzen und Missempfindungen vorwiegend in den Füßen und Unterschenkeln, sowie Stolperneigung aufgrund einer Fußhebeschwäche führen zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität. Zudem kann die kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie (KADN) lebensbedrohliche Komplikationen, wie beispielsweise einen stummen Myokardinfarkt oder einen plötzlichen Herztod verursachen. (Ziegler, 2012) Zwar scheint die DAN nicht ursächlich für den plötzlichen Herztod verantwortlich zu sein, allerdings treten diese meist parallel auf. (Suarez et al., 2005)

Im DPM Qualitätssicherungsbericht 2010 in Nordrhein wurde eine Prävalenz der DAN unter DiabetikerInnen von 19,5% festgestellt. (Hagen et al., 2010)

Li und Shi (2013) konnten zudem in ihrer longitudinalen Kohortenstudie zeigen, dass die Inzidenz für eine Neuropathie bei Menschen mit Diabetes Mellitus bedeutend höher ist als bei Menschen ohne Diabetes (26,6% vs. 18,1%). Deshalb soll dieser Erkrankung ein eigenes Kurzkapitel gewidmet werden.

4.2.4.2 HRV als Prädiktor für diabetische Neuropathie

Eine Forschergruppe um Balcioglu (2007) untersuchte, ob die HRV als möglicher Prädiktor für die kardiale autonome Neuropathie (CAN) bei Menschen mit Diabetes Mellitus Typ 2, aber ohne offensichtliche Herzerkrankungen, dienen kann. 90 Probanden unter 75 Jahren, welche seit mindestens 2 Jahren an Diabetes litten, wurden mit Hilfe des nicht-invasiven kardiovaskulären Reflextests nach Ewing (1985) auf CAN getestet. Die HRV wurde mit Hilfe eines Holter-EKGs über 24 Stunden ermittelt. 35 Probanden litten an CAN, während die übrigen 55 nicht an CAN leidenden Studienteilnehmer der Kontrollgruppe zugeteilt wurden. Die Autor/innen weisen nach Analyse ihrer Ergebnisse vor allem auf die höchst signifikant reduzierten HRV-Parameter bei DiabetikerInnen mit CAN hin. So wurde beispielsweise in der Diabetikergruppe ohne CAN eine SDNN von 94 ± 21 ms und im Vergleich dazu ein Wert von 121 ± 34 ms in der CAN- Gruppe festgestellt.

Variable	CAN		p Value
	With (n = 35)	Without (n = 55)	
Recording durations			
Daytime interval (h)	13 ± 3	12 ± 2	NS
Night-time interval (h)	8.5 ± 2.1	8.7 ± 1.8	NS
24-h Holter electrocardiographic findings			
Ventricular premature beat frequency/h	2.7 ± 2.6	2.7 ± 2.6	NS
Mean RR interval (ms)	737 ± 62	789 ± 102	0.024
HR variability parameters			
SDNN (ms)	94 ± 21	121 ± 34	<0.01
SDNN index (ms)	39 ± 12	48 ± 12	<0.01
SDANN (ms)	81 ± 22	106 ± 36	<0.01
pNN50 (%)	2.0 ± 1.5	5.2 ± 4.9	<0.01
RMSDD (ms)	19 ± 6	27 ± 13	<0.01
Triangular index	27 ± 7	35 ± 9	<0.01

Tabelle 4: HRV- Parameter bei diabetischen Menschen mit und ohne CAN (Balcioglu et al., 2007)

Die Ergebnisse von Balcioglu et al. wurden von einer anderen Forschergruppe in einer neuen Studie bestätigt. (Poanta et al., 2011) Mit Hilfe einer 24- Stunden- EKG- Messung wurde die HRV bei 58 Diabetiker/innen ohne Anzeichen für kardiale Erkrankungen und 45

gesunden Personen (=Kontrollgruppe) gemessen. Das Durchschnittsalter der diabetischen Proband/innen betrug dabei 61 ± 8 Jahre. Die Autoren stellten fest, dass mit Hilfe der HRV CAN bereits im frühen Stadium aufgezeigt werden kann.

Weshalb die Feststellung der CAN von großer Bedeutung für DiabetikerInnen ist, konnten Maser et al. (2003) in ihrer Meta-Analyse anhand ihrer Ergebnisse zum Ausdruck bringen: In 12 ihrer 15 untersuchten Studien (Studiendauer zwischen 0,5 und 16 Jahren) konnte ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Diabetiker/innen mit CAN bei der Baseline-Untersuchung im Vergleich zur DiabetikerInnen-Gruppe ohne CAN festgestellt werden.

4.2.5 Zusammenfassung

AutorIn(en)	Jahr/Studien- teilnehmer	Parameter								
		SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD	pNN50 (%)	Total Power (ms)	HF (ms)	LF (ms)	LF/HF- Ratio	RR (ms)
Istenes et al.	2014/201	-	-	-	-	n.s.	173 vs. 202 ms ² **	469 vs. 731ms ² **	n.s.	-
Poanta et al.	2010/52	n.s.	n.s.	-	n.s.	-	531.78 (± 367.28) vs. 436.68 (± 337.13)*	n.s.	n.s.	-
Stein et al.	2007/1257	110 ± 3 vs. 123 ± 2 **	99 ± 3 vs. 110 ± 2*	n.s.	n.s.	ln: 9.30 ± 0.05 vs. 9.50 ± 0.03*	ln: 4.55 ± 0.08 vs. 4.88 ± 0.06 ms ² *	ln: 5.61 ± 0.07 vs. 5.89 ± 0.04 ms ² **	-	-
Kudat et al.	2006/61	98,9 ± 44,2 vs. 148,5 ± 35,4**	90,4 ± 40,9 vs. 135,4 ± 135,1**	18.2 ± 8.7 vs. 32.0 ± 11.3**	2,9 ± 4,3 vs. 8,8 ± 6,2**	21.1 ± 12.1 vs. 37.4 ± 9.6**	6,9 ± 3,9 vs. 13,5 ± 5,5**	12,7 ± 8,3 vs. 24,2 ± 6,4**	n.s.	n.s.
Percciacante et al.	2006/100	89,6 ± 30,3 vs. 176,6 ± 29,5*	-	32,78 ± 15,51 vs. 36,75 ± 10,59**	-	317,3 ± 96,7 vs. 3798,6 ± 758,6msec ² /Hz**	17,9 ± 3,4 vs. 446,8 ± 102,4 msec ² /Hz **	18,6 ± 3,1 vs. 692,8 ± 202,7msec ² /Hz**	n.s.	n.s.
Balcioğlu et al. ***	2007/90	94±102 vs. 121±34**	81±22 vs. 106±36**	19±6 vs. 27±13**	2,0±1,5 vs. 5,2±4,9**	-	-	-	-	737±62 vs. 789±102*

Tabelle 5: Einfluss des Diabetes Mellitus 2 auf die HRV-Parameter der Zeit- und Frequenz-Domain (Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe; * p<0,05, ** p<0,01; *** = Vergleich von ProbandInnen mit und ohne KDAN; n.s. = nicht signifikant; - = keine Daten erhoben)

Die Studienergebnisse der Arbeiten von Kudat et al. (2007), Percciacante et al. (2006) und Stein et al. (2007), in denen die HRV von DiabetikerInnen mit jenen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen wurden, deuten auf eine gute Vorhersagekraft für das Vorhandensein eines Diabetes Mellitus von beinahe allen HRV-Parametern hin (Tab. 6). Es konnten in den ersten beiden Studien hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p < 0,01$) bei der Messung von SDNN, RMSSD, pNN50 aber auch der Totalpower, sowie der HF und LF ermittelt werden. Auch in der Studie von Stein et al. wurden bei den Parametern der Frequenz- Domain Totalpower, LF und HF signifikant reduzierte Werte festgestellt. Die signifikant reduzierten pNN50- und RMSSD-Kenngrößen lassen auf eine verringerte parasympathische Aktivität schließen. Zudem wurden für SDNN (< 100 ms mit Ausnahme von Stein et al.) pathologische Werte festgestellt. Eine jüngste Studie von Istenes et al. (2014) bekräftigt die Ergebnisse der Autoren, da auch hier signifikant verringerte HF- und LF-Parameter ermittelt und somit auf eine reduzierte sympathisch-parasympathische Aktivität geschlossen wurde.

Eine häufig bei Diabetes Mellitus anzutreffende Erkrankung stellt die diabetische Neuropathie dar. In Studien von Balciöglü et al. (2007) und Poanta et al. (2011) konnten signifikante Unterschiede zwischen DiabetikerInnen mit und ohne DAN festgestellt werden. Die Autorengruppe um Balciöglü konnten bei sämtlichen ermittelten HRV- Kenngrößen signifikant verringerte Werte ermitteln, was erneut auf eine Reduktion der parasympathischen Aktivität hinweist.

In einer früheren Studie konnten Poanta et al. (2010) bei DiabetikerInnen ohne Bluthochdruck einen signifikanten Unterschied bei der HF- Messung zwischen Dipper und Non- Dipper feststellen. Studienteilnehmer mit fehlendem Blutdruckabfall bei Nacht (mindestens 10%) wiesen in der Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe mit nächtlichen Blutdruckschwankungen stark verringerte HF- Werte auf.

Sämtliche HRV- Parameter der Frequenz- Domain, aber auch der SDNN- Index der Zeit- Domain wurden in einer Studie von May und Arildsen (2011) zudem als hervorragende Prädiktoren für die Mortalität bei DiabetikerInnen ermittelt. Die LF war in der über 15 Jahre dauernden Studie dabei der Parameter mit stärkster Vorhersagekraft für tödliche Ereignisse unter den ProbandInnen.

Die HRV scheint jedoch nicht nur ausgezeichneter Prädiktor für bereits vorhandenen Diabetes Mellitus, sondern frühzeitiges Alarmsignal für dessen Entstehung zu sein. So konnten Stein et al. (2007), aber auch Rodriguez-Colon et al. (2010) Zusammenhänge

zwischen Insulinresistenz, erhöhtem Blutglukosespiegel und verringerten HRV-Parametern feststellen.

4.3 Hypertonie

4.3.1 Ätiologie

Bei der arteriellen Hypertonie werden nach ätiologischem Gesichtspunkt eine primäre und eine sekundäre Hypertonie unterschieden, wobei von ersterer über 90% der Hypertoniepatienten betroffen sind. (Hellmich & Hellmich, 2011)

Früher wurde über die primäre (= essentielle) Hypertonie gesagt, es gäbe keine Ursache. Heute sollte in Hinblick auf den betroffenen Patienten und die individuelle therapeutische Behandlung die „primäre Hypertonie mit vielen bekannten Faktoren“ als Definition gewählt werden. (Middeke, 2004) Adipositas und körperliche Inaktivität scheinen vor allem in Kombination gerade in unserer Gesellschaft als Hauptrisikofaktoren für die Manifestation von Hypertension verantwortlich zu sein.

Der sekundären Hypertonie liegen renale (zum Beispiel Glomerulonephritis oder Nierenarterienstenose) oder endokrine (wie beispielsweise Hyperthyreose oder das Conn-Syndrom) Ursachen zu Grunde. Aber auch temporäre Blutdrucksteigerungen bei gesteigertem Hirndruck oder nach Einnahme von Medikamenten und Drogen werden als Auslöser für sekundären Hypertonus angesehen. (Hellmich & Hellmich, 2011)

4.3.2 Definition

Die österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH) definiert Blutdruckwerte unter 120 zu unter 80mmHg im Optimalbereich und jene zwischen 120- 129 zu 80- 84mmHg im Normalbereich. (Watschinger et al., 2013) Die Definition deckt sich mit jener der Task Force zum Management der arteriellen Hypertonie der europäischen Gesellschaft für Bluthochdruck, sowie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie. (Mancia et al., 2013) Bei Blutdruckwerten zwischen 130-139 zu 85-89mmHg handelt es sich um einen hoch normalen Bereich, ab 140 zu 90mmHg werden drei Grade der Hypertonie unterschieden. Im Bereich von 140-159 zu 90-99mmHg handelt es sich um Hypertonie Grad 1, während bei Hypertonie Grad 2 Blutdruckwerte von 160-179 zu 100-109mmHg definiert werden. Ab ≥ 180 zu ≥ 110 handelt es sich um Hypertonie- Grad 3. Wie in Abbildung 11 ersichtlich, kann zudem eine isolierte systolische Hypertonie auftreten, bei der sich der diastolische Blutdruckwert zwar im Normalbereich befinden kann, der systolische jedoch ≥ 140 mmHg entspricht.

Kategorie	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120–129	und/oder	80–84
Hoch normal	130–139	und/oder	85–89
Grad-1-Hypertonie	140–159	und/oder	90–99
Grad-2-Hypertonie	160–179	und/oder	100–109
Grad-3-Hypertonie	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Abbildung 15: Definition und Klassifikation des Blutdrucks (Mancia et al., 2013)

4.3.3 HRV und Bluthochdruck

HRV und Bluthochdruck bei Erwachsenen

Das Forscherteam um Dođru (2010) beschäftigte sich mit der Veränderung der autonomen Aktivität bei Menschen mit optimalen, normalen und hoch- normalen BP- Werten. Mit 294 ProbandInnen (135 Männer und 159 Frauen) zwischen 16 und 75 Jahren wurden die TeilnehmerInnen in 3 Gruppen eingeteilt und eine 24-Stunden-HRV-Messung durchgeführt: Gruppe 1 (n = 113) bestand aus ProbandInnen mit optimalem BP (<120/80 mmHg), Gruppe 2 (n = 104) aus jenen mit normalem BP (120- 129/80-84 mmHg) und Gruppe 3 (n = 77) aus Menschen mit hoch- normalem BP (130-139/85-89 mmHg). Den Ergebnissen der Autoren zu Folge war die sympathische Aktivität in Gruppe 3, ausgedrückt in Form einer erhöhten LF/HF- Ratio (Gruppe 3: 3.39 ± 2.20 vs. Gruppe 1: 2.26 ± 1.39) und eines LF- Werts (0.71 ± 0.13 vs. 0.63 ± 0.14) im Vergleich zu Gruppe 1 stark dominant. Zudem waren die HRV- Parameter HF ($p = 0,001$), pNN50 ($p = 0,001$) und rMSSD ($p = 0,005$) signifikant reduziert. Aufgrund der vorherrschenden Dominanz der sympathischen Aktivität, sowie einer verringerten parasympathischen Aktivität schließen Dođru et al. auf eine erhöhte Anfälligkeit für Hypertonie bei Menschen mit hoch-normalem BP.

In einer weiteren aktuellen Studie wurde die HRV bei Patienten mit maskiertem Bluthochdruck (MH, n = 36), essentieller Hypertonie (EH, n = 40) und bei Normotensiven (n = 48) mit Hilfe einer 24-Stunden-HRV-Messung und einer 24-Stunden-BP-Messung untersucht. (Yue et al., 2014) Als maskierte Hypertonie wird ein normaler bis hochnormaler Blutdruck bei der Arztmessung verstanden, der sich jedoch beim 24- Stunden- Blutdruck-Monitoring als Hypertonie herausstellt. (Slany et al., 2010) Abbildung 16 zeigt signifikante Unterschiede in den HRV-Parametern (SDNN, SDANN, SDNN Index und RMSSD) zwischen

normotensiven Probanden und den beiden Hypertonie-Gruppen auf. So liegt beispielsweise die SDANN (ms) in

jener Gruppe mit normalem Blutdruck bei 141 ± 25 ms, während sie sich bei der Gruppe mit essentieller Hypertonie bei 79 ± 34 und in der maskierten Hypertonie- Gruppe bei 89 ± 19 ms befindet. Die Parameter unterscheiden sich in den beiden Hypertonie- Gruppen nicht signifikant.

Group	Number of cases	SDNN (ms)	SDANN (ms)	SDNN INDEX (ms)	RMSSD (ms)
Normotensive	48	141 ± 25	126 ± 22	31 ± 11	32 ± 5
EH	40	79 ± 34	78 ± 11	19 ± 3	21 ± 4
MH	36	89 ± 19	79 ± 19	20 ± 5	23 ± 6

Abbildung 16: Vergleich der HRV- Parameter (SDNN, SDANN, SDNN Index und RMSSD) in den drei Untersuchungsgruppen (Yue et al., 2014)

Die Autoren schlussfolgern ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufgrund des unabhängigen Risikofaktors Bluthochdruck. Sowohl die essentielle Hypertonie, als auch die maskierte Hypertonie sind mit einer autonomen Dysfunktion verbunden. Diese basiert einerseits auf einer erhöhten sympathischen und andererseits auf einer verringerten parasympathischen Aktivität.

Wie bereits im Kapitel „HRV und Diabetes Mellitus 2“ erwähnt, führten Istenes et al. (2014) eine Studie an 201 ProbandInnen durch, welche in vier Gruppen eingeteilt wurden: eine gesunde Kontrollgruppe (N = 25), 74 Nicht- DiabetikerInnen mit essentiell Bluthochdruck und 102 Typ 2- DiabetikerInnen, welche je nach Vorhandensein von Bluthochdruck in zwei Subgruppen eingeteilt wurden. Als Bluthochdruck definierten die Autoren Werte über 135/85mmHg oder einer Medikation mit Antihypertensiva. Nach Durchführung einer 24-Stunden- HRV- Messung kamen Istenes et al. zu dem Schluss, dass hauptsächlich Diabetes Mellitus für die Dysfunktion des autonomen Nervensystem verantwortlich zu sein scheint, während bei Probanden mit erhöhtem Blutdruck einzig der LF- Bereich auf eine Reduktion der HRV hindeutet. Die LF/HF- Ratio war in keiner der vier Gruppen signifikant unterschiedlich. Boer- Martins et al. (2011) führten eine Studie an 25 Patienten mit resistenter Hypertonie durch, unter denen 10 DiabetikerInnen und 15 Nicht- DiabetikerInnen zu finden waren. Das Alter der ProbandInnen rangierte von 34 bis 70 Jahre und das Verhältnis Männer zu Frauen lag bei 15: 10. Die HRV- Messung wurde in drei Zeitperioden aufgeteilt: 24- Stunden- Periode, Tag- Periode (Messung von 13- 17 Uhr) und Nacht-

Periode (Messung von 2-6 Uhr). Die Ergebnisse der Autoren bekräftigen einen großen Unterschied zwischen der HRV von Menschen mit arterieller Hypertonie und jenen mit zusätzlichem Diabetes Mellitus. In der

Diabetes- Gruppe traten im Vergleich zur Hypertoniegruppe ohne Diabetes signifikant reduzierte HRV- Parameter bei der 24- Stunden- Perioden- Messung (24-h-SDNN: 89.1 ± 6.2 vs. 131.5 ± 9.9 , $p = 0,000$; 24-h- SDANN: 79.8 ± 5.4 vs. 122.9 ± 10.2 , $p = 0,000$; 24-h- pNN50: 1.8 ± 0.6 vs. 5.3 ± 1.6 , $p = 0,05$), aber auch eine Vielzahl der Tag- Perioden- Parameter wies signifikante Verringerungen auf (SDNN: $p = 0,03$; SDANN: $p = 0,03$; pNN50: $p = 0,04$; rMSSD: $p = 0,05$). In der Nacht- Perioden- Messung wurde ausschließlich bei pNN50 ein signifikant verringerter Wert ($p = 0,04$) in der Diabetes- Gruppe festgestellt. HF und LF unterschieden sich in keiner Messperiode signifikant unterschiedlich. Diese Ergebnisse bestätigen den großen Einfluss von Diabetes Mellitus als großer Risikofaktor bei Bluthochdruck-Patienten.

Bluthochdruck und HRV bei Kindern und Juvenilen

Havlicekova et al. (2009) verglichen die HRV von 22 jungen Menschen zwischen 14 und 19 Jahren (5 Burschen und 17 Mädchen) mit primärer Hypertonie mit jener von 22 gesunden ProbandInnen gleichen Alters, um die autonome Kontrolle bei Adoleszenten zu untersuchen. Abbildung 17 verdeutlicht eine signifikante Reduktion der parasymphatischen Aktivität (HF) bei StudienteilnehmerInnen mit primärer Hypertonie im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der Wachphase ($p = 0,0018$), als auch vor allem in der Schlafphase ($p = 0,004$). Zeitgleich war die LF bei der Hypertonie-Gruppe in der Wachphase signifikant erhöht ($p = 0,031$), die LF/HF-Ratio sogar in der Wach- und Schlafphase ($p = 0,002$ beziehungsweise $0,014$). Wie auch in der Arbeit von Xie et al. wurden verringerte parasymphatische Parameter bei Adoleszenten mit Hypertonie festgestellt. Da Havlicekova et al. zudem eine erhöhte sympathische Aktivität erforschen konnten, schließen die Autoren auf eine defekte vagale Regulation des Sinusknotens und infolge dessen auf eine außer Gleichgewicht geratene sympathovagale Balance hin in Richtung sympathischer Dominanz (erhöhte LF/HF- Ratio).

	Primary Hypertension	Control	P
Awake state			
LF	38.12 ±1.05	33.79 ±1.42	0.031
HF	34.63 ±1.26	37.71 ±1.12	0.018
LF/HF	1.28 ±0.05	0.91 ±0.04	0.002
Sleep			
LF	35.52 ±1.17	32.69 ±0.90	NS
HF	48.17 ±1.98	54.57 ±0.75	0.004
LF/HF	0.78 ±0.06	0.60 ±0.02	0.014

Abbildung 17: Vergleich von LF, HF und LF/HF- Ratio zwischen Kontrollgruppe und Hypertonie- Gruppe (Havlicekova et al. (2009))

Auf Basis einer von Chen & Wang (2008) veröffentlichten Studie, nach der Hypertonie im Kindesalter mit erhöhtem Blutdruck im Erwachsenenalter assoziiert und infolgedessen frühzeitige Prävention empfohlen wurde, führten Xie et al. (2013) eine 2- teilige Untersuchung an 101 gesunden Kindern (58 Knaben und 43 Mädchen) im Alter zwischen 9 und 11 Jahren durch. Die Autoren maßen dazu drei Mal den systolischen BP, sowie den diastolischen BP. Je nach Höhe der erhaltenen Werte wurden die Kinder in 4 Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 enthielt Kinder mit normalem systolischen BP (NS), Gruppe 2 Kinder mit erhöhtem systolischen BP (HS), Gruppe 3 Kinder mit normalem diastolischen BP (ND) und Gruppe 4 Kinder mit erhöhtem diastolischen BP (HD). BP- Werte ab der 90. Perzentile für Geschlecht, Alter und Größe wurden als Hypertonie definiert, während kleinere Werte als „normal“ bezeichnet wurden. Nach der 24- Stunden- HRV- Messung und der Ermittlung der Time- und Frequency- Domain wurden die Daten statistisch ausgewertet. Im Vergleich zu Gruppe NS wurde bei den Kindern mit erhöhtem systolischen BP eine signifikant verringerte HRV, ausgedrückt durch verringerte HRV- Parameter (SDNN, $p < 0.001$; SDANN, $p < 0.001$; Triangel Index, $p < 0.001$; RMSSD, $p = 0.04$; TP, $p < 0.001$; ULF, $p < 0.001$ und HF $p = 0.04$), ermittelt. Vergleicht man jedoch die beiden Gruppen ND und HD, so lässt sich ausschließlich beim Triangel- Index eine signifikante Reduktion bei Kindern mit erhöhtem Blutdruck im Vergleich zu ihren normotensiven AltersgenossInnen feststellen. Zudem entnahmen die Autoren der statistischen Auswertung einen signifikanten Unterschied in den HRV- Parametern RR- Mittelwert, SDNN, pNN50, HF und LF/HF- Ratios bei Tag und Nacht in den

normotensiven Gruppen (ND, NS). In den Gruppen HS und HD konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Tag- und Nachtwerten bei LF/HF- Ratio, HF und SDNN ermittelt werden, was Xie et al. auf einen gestörten 24- Stunden- Rhythmus bei hypertonen Kindern zurückführen.

4.3.4 Zusammenfassung

AutorInnen	Jahr/Studien- teilnehmer Innen	Parameter								
		SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	pNN50 (%)	Total Power (ms)	HF (ms)	LF (ms)	LF/HF- Ratio	RR (ms)
Istenes et al.	2014/201	-	-	-	-	n.s.	n.s.	572 vs. 731 ms ² *	n.s.	-
Doğru et al.	2010/294	-	-	29.9 (14.0-95.1) vs. 37.4 (18.3-142.0)*	3.8 vs. 8.2 (0.1-35.9)	-	nu.: 0.28±0.13 vs. 0.35±0.14 *	nu.: 0.71±0.13 vs. 0.64±0.14 *	nu.: 3.39±2.20 vs. 2.23±1.31**	-
Yue et al.	2014/124	79 ± 34 vs. 141 ± 25	78 ± 11 vs. 126 ± 22	21 ± 4 vs. 32 ± 5	-	-	-	-	-	-
Havlicekova et al. (K)	2010/44	-	-	-	-	-	nu: 34.63±1.26 vs. 37.71±1.12	nu: 38.12±1.05 vs. 33.79±1,42 * (wach)	nu: 1.28 ±0.05 vs. 0.91 ±0.04**	-
Xie et al. (K)	2013/101	127.9 (28.4) vs. 153.9 (32.9)** (dBP)	256.2 (506.1) vs. 265.8 (471.3) ** (dBP)	61.4 (26.9) vs. 72.9 (39.4)* (dBP)	24.6 (14.2) vs. 28.7 (14.2)* (dBP)	8392 (4065) vs. 16275 (5330) ms2/HZ ** (dBP)	582.3(518.9) vs. 750.1 (582.9) ms2/HZ * (dBP)	n.s.	n.s.	-

Tabelle 6: Einfluss von Bluthochdruck auf die HRV-Parameter der Zeit- und Frequenz-Domain (Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe; * p<0,05, ** p<0,01; n.s. = nicht signifikant; nu= normalized unit; - = keine Daten erhoben; K = Studie an Kindern)

Die Datenlage hinsichtlich der Vorhersagekraft von Bluthochdruck durch die HRV deutet auf ein vielversprechendes Verfahren zur Krankheitserkennung hin (Tab.7). So konnten in aktuellen Studien signifikant verringerte HRV- Parameter SDNN, SDANN und RMSSD bei hypertonen Probanden im Vergleich zu einer normotensiven, gesunden Kontrollgruppe ermittelt werden. (Yue et al, 2014) Zudem scheint es bereits bei Menschen mit hochnormalen Blutdruckwerten zu einer autonomen Dysfunktion durch eine erhöhte Sympathikus- und eine verringerte Parasympathikus-Wirkung zu kommen. (Doğru et al. 2010) In der Studie von Doğru et al. wurden nicht nur in der Zeit- Domain signifikant verringerte Messwerte bei pNN50 festgestellt, sondern auch in der Frequency- Domain (HF, LF, LF/HF- Ratio). Die hypertonen Studienteilnehmer von Istenes et al. (2014) wiesen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe jedoch nur bei der LF eine signifikante Reduktion auf. Die Autoren gehen jedoch von einem additiven Effekt durch Bluthochdruck und Diabetes Mellitus aus.

Auch bei jungen Menschen (14-19 Jahre) mit essentieller Hypertonie wurden Störungen der autonomen Funktion festgestellt. (Havlicekova et al., 2009) Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe wiesen Jugendliche mit Bluthochdruck eine signifikant verringerte HF auf, was auf eine Reduktion der parasympathischen Aktivität schließen lässt. Zudem konnten signifikant verringerte LF und LF/HF- Ratio- Werte ermittelt werden. Infolgedessen wird von einer Dominanz der sympathischen Aktivität bei den hypertonen Jugendlichen ausgegangen. In einer weiteren aktuellen Studie von Xie et al. (2013) konnten die Autoren bei Kindern mit erhöhtem diastolischem Blutdruck ausschließlich den Triangelindex als signifikant reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen, während Kinder mit systolischem Blutdruck signifikant verringerte Parameter in beinahe allen HRV- Messwerten aufwiesen (SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50, Totalpower und HF). Xie et al. stellten zudem fest, dass sich die Messwerte bei Tag in den Bluthochdruckgruppen nicht signifikant von jenen in der Nacht unterschieden. In der gesunden Kontrollgruppe wurden dabei jedoch signifikante Unterschiede ermittelt. Somit wurde auf einen gestörten 24-Stunden-Rhythmus bei hypertonen Kindern geschlossen.

4.4 Übergewicht und Adipositas

Übergewicht und besonders Adipositas werden als wichtige Risikofaktoren für eine Vielzahl an Erkrankungen wie DM 2 (American Diabetes Association, 2013; Lumeng & Saltiel, 2011) verantwortlich gemacht und zudem mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert, wie unter anderem eine aktuelle Kohortenstudie aus Deutschland beweist. (Li et al., 2014) Zudem wird das Bestehen von Adipositas mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall in Verbindung gebracht. (Goldstein et al., 2011) Generell scheint die Adipositas Entzündungsprozesse im Körper in Gang setzen zu können, über die metabolische Erkrankungen ausgelöst werden. (Lumeng & Saltiel, 2011) Derartige Entzündungsprozesse sollen zudem über die Einwirkung auf Hormone oder Wachstumsfaktoren bei der Krebsentstehung eine tragende Rolle spielen. (Harvey et al., 2011; Vucenik et al., 2012)

Auch die Belastung des Gesundheitssystems durch Adipositas sollte nicht außer Acht gelassen werden. Einer groß angelegten Studie zu Folge sind 0,7 bis 2,8% der Gesundheitsausgaben eines Landes auf die Kosten durch Adipositas zurückzuführen. (Withrow & Alter, 2011) Die medizinischen Kosten für adipöse Menschen sind Berechnungen der Autoren zu Folge sogar um 30% höher als jene von normalgewichtigen Personen.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob Adipositas mit einer Störung der autonomen Funktion einhergeht und deshalb mit Hilfe der HRV festgestellt werden kann.

4.4.1 Ätiologie und Definition

Die WHO versteht unter Übergewicht und Adipositas eine abnormale oder exzessive Fettansammlung, welche eine Gefahr für die Gesundheit darstellt. (WHO, 2014) Definitionsgemäß spricht die Weltgesundheitsorganisation ab einem Body Mass Index (BMI) von 25 kg/m² von Übergewicht und ab 30 kg/m² von Adipositas (= Fettsucht). Der BMI stellt das Verhältnis zwischen dem Körpergewicht in Kilogramm (kg) und der Körpergröße zum Quadrat dar und wird zur Beurteilung von Übergewicht und Fettsucht bei Erwachsenen jeglichen Alters und Geschlechts auch heute noch mit Erfolg angewandt.

Das Hauptproblem, welches für die Fettentstehung verantwortlich ist, stellt eine Imbalance zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch dar. (WHO, 2014) Global gesehen werden zu große Mengen an energiedichten Lebensmitteln mit hohem Fett- und vor allem Zuckergehalt verzehrt und zeitgleich auf körperliche Aktivität verzichtet.

Abbildung 18 verdeutlicht die Problematik einer ständigen hyperkalorischen Energieaufnahme: Neben lebenswichtigen Mikronährstoffen (Vitamine, Mineralstoffe, Mengen- und Spurenelementen) benötigt der menschliche Körper auch einige essentielle,

zu den Makronährstoffen zählenden Fett- und Aminosäuren, um einen reibungslosen Ablauf gewährleisten zu können. Aus dem zentralen Molekül Acetyl- CoA, welches aus dem Abbau von Kohlenhydraten, Fetten, Aminosäuren oder Alkohol entsteht, erfolgt die Bildung von Neurotransmittern zur Erregungsübertragung (zum Beispiel Acetylcholin), Hormonen (Steroidhormone, Prostaglandine) aber auch der DNA. Zudem stellt es Ausgangsprodukt zur Energiegewinnung und somit eine Stoffwechselschaltstelle im Körper, die für dessen Funktionen unumgänglich sind. Betrachtet man nun den Weg über die Fettsäuresynthese und hält sich eine zu hohe Aufnahme energiereicher Nahrung vor Augen, so lässt sich eine vermehrte Produktion von Fettmasse und infolge Übergewicht und Adipositas ableiten.

Wie bereits erwähnt stellen Übergewicht und Adipositas in den Industriestaaten einen großen Risikofaktor für andere metabolische Erkrankungen (DM2, Herz-Kreislaufkrankungen, bestimmte Krebsarten, degenerative Erkrankungen an den Gelenken) dar. (WHO, 2014) Im Folgenden soll untersucht werden, ob die HRV auch bei Übergewicht und Fettsucht als sinnvoller Prädiktor dienen kann, um das Risiko für Folgeerkrankungen möglicherweise frühzeitig zu erkennen und entgegenwirken zu können.

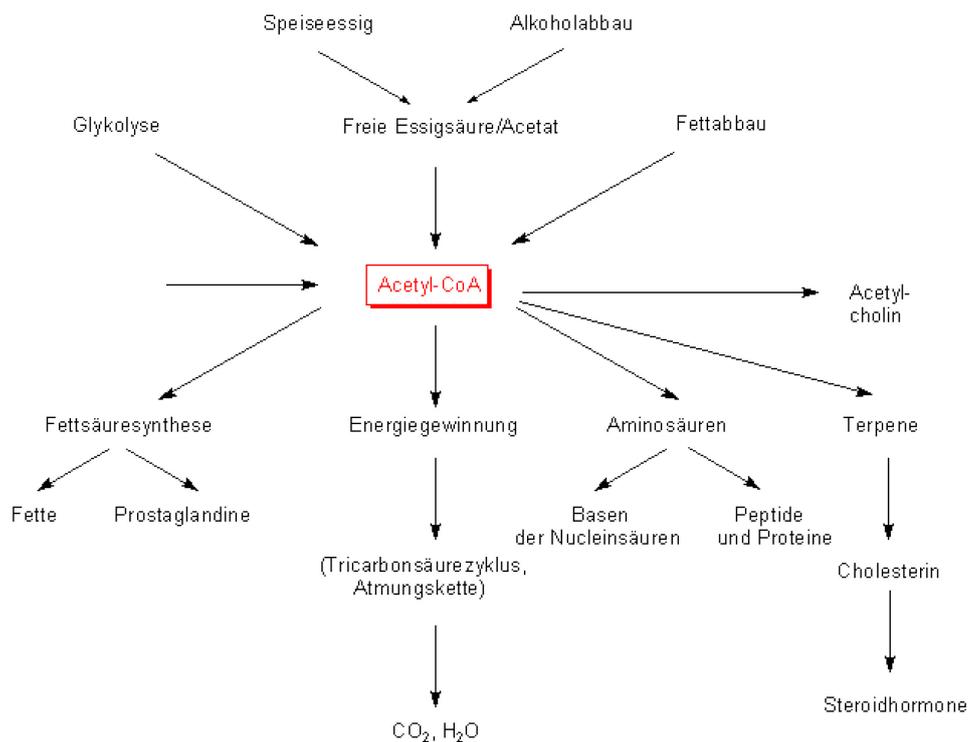


Abbildung 18: Stoffwechselschaltstelle
(<http://www.chemieunterricht.de/dc2/essig/hac-16.htm>)

Acetyl- CoA

4.4.2 Adipositas und HRV

Die ersten Forschungsarbeiten, welche den Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf das autonome Nervensystem zum Thema hatten, wurden bereits vor über 20 Jahren veröffentlicht. (Zahorska-Markiewicz et al., 1993; Karason et al., 1999; Martini et al., 2001) Nicht nur bei adipösen normotensiven Kindern wurden eine erhöhte LF/HF- Ratio und eine verringerte parasympathische Aktivität festgestellt (Martini et al., 2001), sondern auch bei adipösen Frauen (Zahorska-Markiewicz et al., 1993) konnte eine signifikant niedrigere vagale Aktivität entdeckt werden. Im Vergleich zu einer normalgewichtigen Kontrollgruppe konnten außerdem ein verringerter HF- und SDANN- Parameter in der adipösen Patientengruppe ermittelt werden, wobei es nach einer Gewichtsabnahme zu einer signifikanten Verbesserung in Form erhöhter parasympathischer und verringerter sympathischer Aktivität bei den fettleibigen StudienteilnehmerInnen kam. (Karason et al., 1999)

Sztajzel et al. (2009) führten eine Studie durch, um den Einfluss der Körperfettmasse auf die kardiale autonome Aktivität bei Frauen zu erforschen. 68 normoglykämische und normotensive Frauen im Alter von 40 ± 3 Jahren wurden dazu je nach BMI in vier Gruppen eingeteilt: Gruppe 1: Normaler BMI ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$, $n = 15$), Gruppe 2: übergewichtig ($\text{BMI} = 25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$, $n = 15$), Gruppe 3: Adipositas Grad I oder II ($\text{BMI} = 30\text{-}40 \text{ kg/m}^2$, $n = 18$) und Gruppe 4: Adipositas Grad III ($\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$, $n = 20$). Nach Durchführung einer 24h- HRV-Messung wurden Zeit- und Frequenz- Domain bezogene Parameter statistisch berechnet. Abbildung 19 verdeutlicht den starken Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf die autonome Funktion. Das mittlere RR- Intervall in Gruppe 4 (Adipositas Grad III) war im Vergleich zur Kontrollgruppe ($1017 \pm 42\text{ms}$) höchst signifikant ($p < 0,01$) verringert ($806 \pm 15\text{ms}$) und auch in Gruppe 3 konnten die Autoren einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) feststellen ($916 \pm 32\text{ms}$). Die anderen Parameter sowohl der Zeit- als auch der Frequenz-Domain deuten den Autoren zu Folge vielmehr auf einen großen Einfluss der Körperfettmasse auf die sympathische als auf die parasympathische Aktivität hin. Denn die Parameter, welche durch Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst werden, waren in Gruppe 4 im Vergleich zu Gruppe 1 höchst signifikant: SDNN ($p < 0,01$), HRV-Index ($p < 0,01$) und LF ($p < 0,01$). Jene, die ausschließlich vom Parasympathikus ausgehen, waren zwar auch signifikant verringert (RMSSD: $p < 0,05$ und HF: $p < 0,05$), jedoch nicht im selben Ausmaß.

	BMI < 25 (n = 15)	BMI 25–30 (n = 13)	BMI 30–40 (n = 17)	BMI > 40 (n = 16)
HR (beats min ⁻¹)	62 ± 13	65 ± 9	66 ± 14	76 ± 26**
RR (ms)	1017 ± 42	960 ± 43	916 ± 32*	806 ± 15**
SDNN (ms)	139 ± 10	131 ± 5	130 ± 7	107 ± 6**
HRV index	39 ± 3	37 ± 1	35 ± 3	28 ± 2**
RMSSD (ms)	33 ± 3	30 ± 4	32 ± 2	25 ± 2*
ln LF (ms ²)	2.73 ± 0.08	2.46 ± 0.11	2.39 ± 0.09**	2.36 ± 0.08*
ln HF (ms ²)	2.43 ± 0.11	2.39 ± 0.13	2.37 ± 0.13	2.07 ± 0.12*
ln LF/HF	1.09 ± 0.04	1.08 ± 0.04	1.03 ± 0.04	1.10 ± 0.05

Abbildung 19: Zeit- und Frequenz- Domain- Parameter in den vier BMI- Untergruppen (Sztajzel et al., 2009)

2012 führten Poliakova et al. eine Studie an 97 Nicht- DiabetikerInnen mit einem Durchschnittsalter von 50±8 Jahren durch, wobei sämtliche ProbandInnen am metabolischen Syndrom litten. Der mittlere BMI- Wert lag bei 31±3 kg/m², der Bauchumfang (BU) bei 107±9 cm, die Triglyzerid- Level bei 2,3±0,7 mmol/l, der Nüchtern- Blutglukosewert bei 6±0,5 mmol/l und der Insulinspiegel bei 156±71pmol/l. BU, BMI, der prozentuale Körperfettgehalt (Fett%, festgestellt durch die DEXA- Methode) und der Gehalt an viszeralem Fettgewebe (VAT, ermittelt durch eine Tomographie) dienten als Parameter für Übergewicht beziehungsweise Adipositas. Diese wurden nach Durchführung einer 24h- HRV- Messung in Relation zu diversen HRV-Parametern gesetzt und Zusammenhänge untersucht. Poliakova und ihre Arbeitsgruppe konnten keinen unabhängigen Zusammenhang zwischen BMI und HRV feststellen, während hingegen Fett% der stärkste Adipositas-bezogene Parameter war, welcher mit der HRV assoziiert wurde. Fett% korrelierte mit der 24h pnn50 (-0,20 bei p < 0,01), rMSSD (-0,22; p < 0,01), HF (-0,23; p < 0,01), aber auch bei den HRV- Parametern während des Tages (8- 20 Uhr) konnten Korrelationen ermittelt werden: pNN50 (-0,20; p < 0,05), rMSSD (-0,27; p < 0,01), HF (-0,27; p < 0,01) und LF (-0,27; p < 0,01). Zudem wurden ebenso geringe, aber signifikante Zusammenhänge zwischen dem Gehalt an VAT und der 24h- SDNN (-0,25; p < 0,01) und der LF (-0,20; p < 0,01) festgestellt. Der dritte metabolische Parameter, der mit der HRV (bei Nacht zwischen Mitternacht und 6:00 Uhr morgens) korrelierte, war der BU: SDNN (0,22; p < 0,05) und SDANN (0,32; p < 0,01). Zusammenfassend handelt es sich somit in dieser Studie um schwache, aber signifikante Zusammenhänge zwischen den metabolischen Parametern BU, VAT und Fett% und einigen

HRV- Parametern. Den Autoren zu Folge scheint mit Ausnahme der LF hauptsächlich die parasympathische Aktivität durch Übergewicht und Adipositas beeinträchtigt zu werden.

Die Rolle des Leptins

Eine Forschergruppe um Pieterse (2014) führte eine Studie an 409 afrikanischen und weißen Lehrern (44.6 ± 9.6 Jahre) mit dem Ziel durch, eine Verbindung zwischen dem Leptin-Level und der autonomen Aktivität der Probanden zu untersuchen. Das Hormon Leptin wird bekanntlich in den Adipozyten des Fettgewebes gebildet und führt über eine Hemmung der Synthese und Freisetzung von Neuropeptid Y zu einer Reduktion des Hungergefühls. (Sørensen et al., 1996) Seit längerer Zeit ist allerdings bekannt, dass adipöse Menschen auf Grund ihres hohen Körperfettgehalts sogar große Mengen an Leptin besitzen, jedoch eine Resistenz dagegen bilden. (Houseknecht et al., 1998; Harvey et al., 2011) Zudem sind zwar die Leptin- Spiegel im Blut erhöht, im Liquor (= Flüssigkeit in Gehirn und Rückenmark) finden sich jedoch stark verringerte Werte. Deshalb wird bei Übergewichtigen ein Problem beim Transport des Leptins durch die Blut-Hirn- Schranke vermutet. (Horn, 2009) Pieterse et al. (2014) gingen vor der Durchführung ihrer Studie von einer durch Leptin verursachten Erhöhung der sympathischen Aktivität aus, welche im Vergleich zu den weißen, vermehrt bei schwarzen Studienteilnehmern vermutet wurde. Nach der 24h- HRV- Messung konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen der Totalpower und der Leptinkonzentration bei weißen ($p < 0,001$) und schwarzen Männern ($p = 0,003$), sowie bei afrikanischen Frauen ($p = 0,046$) festgestellt werden. Zudem korrelierte der HRV- Triangel- Index bei den männlichen Probanden negativ mit der Leptinkonzentration.

Übergewicht und Adipositas bei Kindern

Taşçılar et al. (2011) untersuchten in ihrer Studie 32 adipöse und 30 gesunde Kinder eines Durchschnittsalters von 11.6 ± 2.0 Jahren beziehungsweise 11.0 ± 2.9 Jahren. Kinder, deren BMI über der 97. Perzentile für alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten lag, wurden als adipös eingestuft. Wie in Abbildung 21 ersichtlich, wurde mit Ausnahme des HRV- Parameters SDNN mit Hilfe einer 24- HRV- Messung bei allen Größen ein signifikanter Unterschied zwischen der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe festgestellt. SDANN, RMSSD, NN50 index, NN50, pNN50, HRV-Triangel Index, LF und LF/HF waren bei der adipösen Kindergruppe signifikant verringert, während HF signifikant erhöht war. Die Autoren konnten somit eine Dominanz der sympathischen und eine Abnahme der parasympathischen Aktivität feststellen.

Parameter	Obese children	Control group	p value
SDNN (ms)	137.8±35.1	142±29	0.096*
SDANN (ms)	101.8±25.1	122±22	<0.001*
RMSSD (ms)	73.2±37.4	89±45	<0.001 [‡]
NN50 index	77.7±24.8	83±29	0.021 [‡]
NN50-count	24472±13173	33276±11293	<0.001 [‡]
PNN50 (%)	26.8±16.4	34±13	0.009 [‡]
HRV triangular index	39.8±11	48±12	<0.001*
LF (n.u.)	2.6±0.9	2.2±1	0.014 [‡]
HF (n.u.)	1.9±1.5	2.5±2.1	0.003 [‡]
LF/HF	1.6±0.7	1.12±0.56	0.007 [‡]

Abbildung 20: Zeit- und Frequenzdomain- Parameter bei adipösen und gesunden Kindern (Tascilar et al., 2011)

Cohen et al. (2013) untersuchten in ihrer Studie 16 Kinder und Jugendliche (8-20 Jahre) mit hypothalamischer Adipositas, welche durch ein Cranyopharyngeom verursacht wurde. Dieser gutartige Tumor wird häufig im Kindes- und Jugendalter (30-50%) diagnostiziert und führt bei 40-50% zu Adipositas. (Müller, 2011) Zwar liegt die Langzeitüberlebensrate zwischen 91 und 98%, die Krankheit führt jedoch zu erheblichem Lebensqualitätsverlust. Für die Entstehung von Adipositas wird die Zerstörung hypothalamischen Gewebes als wesentliche Ursache verantwortlich gemacht, aber auch das Hormon Leptin als Entstehungsgrund wird zurzeit diskutiert. (Gawlik, 2010) Die Autoren um Cohen definierten in der oben erwähnten Studie Übergewicht und Adipositas als BMI ab der 85. beziehungsweise 95. Perzentile der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte. (Cohen et al., 2013) Die autonome Aktivität der 32 Probanden (16 TeilnehmerInnen mit hypothalamischer Adipositas und 16 Adipöse ohne vorangegangenes Cranyopharyngeom) wurde mit Hilfe eines 24h-Holter-EKGs ermittelt. Sowohl bei den sympathischen, als auch den parasympathischen Parametern der HRV konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Autoren stellten jedoch eine signifikant negative Korrelation zwischen der parasympathischen Aktivität und der vorherrschenden Stammfettsucht her.

BMI oder Bauchumfang zur Adipositas- Abschätzung?

Um einen Zusammenhang zwischen BMI und HRV festzustellen, wurden in einer Studie 25 normotensive und euglykämische ProbandInnen (13 Männer und 12 Frauen) untersucht. (Molfino et al., 2009) Das Durchschnittsalter der StudienteilnehmerInnen betrug 45.1 ± 15.2 Jahre und der mittlere BMI 22.8 ± 3.6 kg/m². Die PartizipantInnen wurden je nach Höhe ihres BMIs in drei Gruppen eingeteilt ((BMI < 20 kg/m², BMI 20–25 kg/m² und BMI > 25 kg/m²) und eine 24h-HRV-Messung durchgeführt. Die Autoren erhielten in ihrer statistischen Auswertung (Abb. 22) eine signifikant ($p < 0.05$) höhere, in normalized units ausgedrückte HF (47.3 ± 3.7 vs. 35.11 ± 2.9 vs. 35.69 ± 3.3) in der BMI-Gruppe < 20 kg/m² im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Zwar konnte bei der LF kein signifikantes Ergebnis berechnet werden, die Autoren sehen jedoch eine tendenzielle Erhöhung bei steigendem BMI.

<i>Group</i>	<i>BMI (kg/m²)</i>	<i>Age (years)</i>	<i>HF (nu)</i>	<i>LF (nu)</i>
BMI < 20 ($n = 6$)	$18.1 \pm 1.2^*$	$27.1 \pm 7.9^*$	$47.3 \pm 3.7^*$	49.06 ± 1.3
BMI 20–25 ($n = 11$)	$22.3 \pm 1.5^{**}$	48.0 ± 14.3	35.11 ± 2.9	59.88 ± 3.1
BMI > 25 ($n = 8$)	26.9 ± 1.1	52.8 ± 10.5	35.69 ± 3.3	59.30 ± 4.0

Abbildung 21: HF und LF aufgeteilt nach BMI- Gruppen (Molfino et al., 2009)

Windham et al. (2012) untersuchten in ihrer Studie, ob anstelle des BMI der Bauchumfang zur Herstellung einer Assoziation mit der autonomen Aktivität anhand der HRV verwendet werden sollte. An 159 Probanden zwischen 29 und 96 Jahren wurde eine 24- Stunden-HRV- Messung durchgeführt. Während der BMI zu keiner Zeit mit reduzierten HRV-Parametern (SDNN und RMSSD) assoziiert war, konnten die Autoren bei jungen Probanden eine Verbindung zwischen erhöhtem Bauchumfang und verringerten SDNN- und RMSSD- Werten feststellen. Dieses Ergebnis wird auf die Ausschüttung der Katecholamine über das autonome Nervensystem zurückgeführt. Somit scheint in jungen Jahren (45 Jahre) hauptsächlich die zentrale Fettleibigkeit eine entscheidende Rolle für eine gestörte autonome Aktivität zu spielen. Bei alten Probanden (85 Jahre) konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen BMI und HRV oder Bauchumfang und HRV eruiert werden.

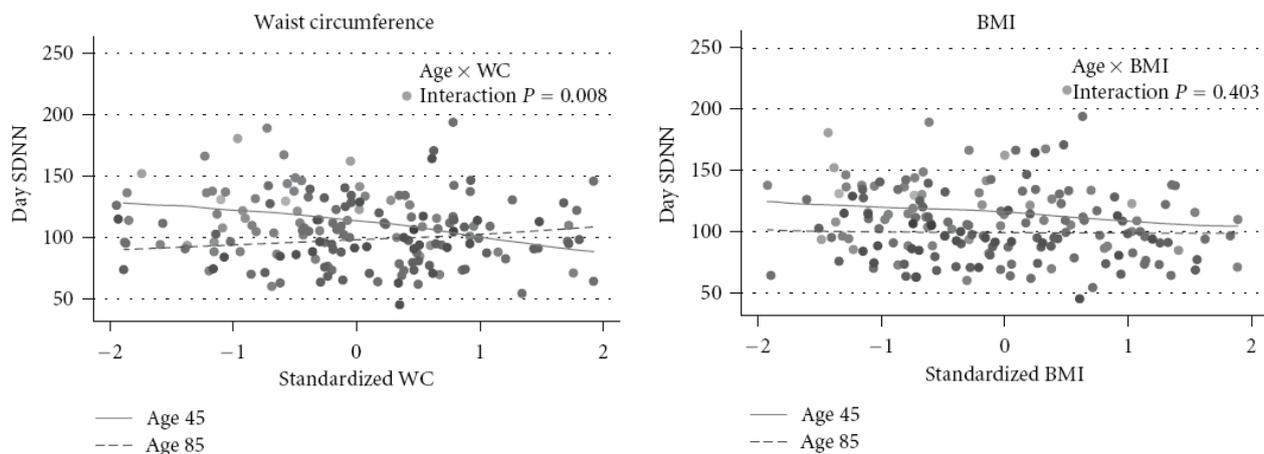


Abbildung 22: Korrelationen zwischen SDNN und Bauchumfang und BMI (Windham et al., 2012)

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2011 wurde ein Zusammenhang zwischen dem Fettverteilungsmuster- ausgedrückt durch den BMI, den BFI (Body Fat Index), sowie den Hüft- und Taillenumfang- und der autonomen Aktivität von 717 älteren Probanden (65 Jahre oder älter) aus der PROOF-Studie (Barthélémy et al., 2007) untersucht. (Ntougou-Assoumou et al., 2011) Zur Ermittlung der Körperzusammensetzung wurde die DEXA-Methode (Dual- Röntgen- Absorptiometrie) verwendet und der erhaltene Wert an Fettmasse in Kilogramm mit der quadrierten Körpergröße in ein Verhältnis gesetzt. StudienteilnehmerInnen erhielten auf diesem Weg BFI-Werte (kg/m^2) und wurden infolgedessen in Gruppen eingeteilt. Ntougou- Assoumou et al. schlossen aus ihren Ergebnissen, dass gerade bei Menschen mit erhöhtem BFI die HRV-Parameter im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verändert sind. Wie in Abbildung 20 ersichtlich, werden Probanden mit hohem BFI mit signifikant verringertem logarithmierten SDNN-Index ($1,71\text{ms} \pm 0,14\text{ms}$ vs. $1,66\text{ms} \pm 0,13\text{ms}$), SDANN ($2,10\text{ms} \pm 0,12\text{ms}$ vs. $2,03\text{ms} \pm 0,13\text{ms}$), SDNN ($2,14\text{ms} \pm 0,11\text{ms}$ vs. $2,08\text{ms} \pm 0,11\text{ms}$), LF ($2,31\text{ms} \pm 0,34\text{ms}$ vs. $2,23 \pm 0,31\text{ms}$), VLF ($2,77\text{ms} \pm 0,28\text{ms}$ vs. $2,65\text{ms} \pm 0,26\text{ms}$), ULF ($3,46\text{ms} \pm 0,27\text{ms}$ vs. $3,34\text{ms} \pm 0,25\text{ms}$) und Total Power ($3,61\text{ms} \pm 0,25\text{ms}$ vs. $3,50\text{ms} \pm 0,24\text{ms}$) assoziiert. Die Autoren schließen gar ein proportionales Verhältnis von einer Erhöhung der Körperfettmasse und einer verringerten autonomen Aktivität.

	BFI (kg/m ²)			P
	Normal	Moderately elevated	High	
	<6.9 = a ₄ (n = 232)	(6.9–9.3) = b ₄ (n = 242)	>9.3 = c ₄ (n = 243)	
logTP (ms ²)	3.61 ± 0.25	3.55 ± 0.21	3.50 ± 0.24	a ₄ c ₄ [‡] , (b ₄ c ₄ , a ₄ b ₄)
logULF (ms ²)	3.46 ± 0.27	3.40 ± 0.23	3.34 ± 0.25	b ₄ c ₄ [*] ; ab [†] ; a ₄ c ₄ [‡]
logVLF (ms ²)	2.77 ± 0.28	2.72 ± 0.23	2.65 ± 0.26	a ₄ b ₄ [*] ; b ₄ c ₄ [‡] ; a ₄ c ₄ [‡]
logLF (ms ²)	2.31 ± 0.34	2.30 ± 0.28	2.23 ± 0.31	b ₄ c ₄ [*] ; a ₄ c ₄ [‡]
logHF (ms ²)	2.23 ± 0.43	2.27 ± 0.41	2.27 ± 0.41	ns
logSDNN (ms)	2.14 ± 0.11	2.12 ± 0.10	2.08 ± 0.11	a ₄ b ₄ [*] ; b ₄ c ₄ [‡] ; a ₄ c ₄ [‡]
logSDANN (ms)	2.10 ± 0.12	2.07 ± 0.11	2.03 ± 0.13	a ₄ b ₄ [*] ; b ₄ c ₄ [‡] ; a ₄ c ₄ [‡]
logRMSSD (ms ²)	1.51 ± 0.21	1.52 ± 0.20	1.52 ± 0.21	ns
logSDNNIDX (ms)	1.71 ± 0.14	1.69 ± 0.11	1.66 ± 0.13	b ₄ c ₄ [‡] ; a ₄ c ₄ [‡]
logNN50 (ms ²)	3.32 ± 0.44	3.36 ± 0.39	3.37 ± 0.41	ns
logpNN50 %	0.35 ± 0.45	0.39 ± 0.41	0.40 ± 0.43	ns

Abbildung 23: Vergleich der HRV- Parameter nach BFI- Kategorien (Ntougou- Assoumou et al., 2011)

4.4.3 Zusammenfassung

AutorIn(en)	Jahr	Parameter								
		SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD	pNN50 (ms oder %)	Total Power (ms)	HF (ms oder normalisiert)	LF (ms oder normalisiert)	LF/HF-Ratio	RR (ms)
Cohen et al. (K)	2013	-	-	-	-	-	n.s.	n.s.	n.s.	-
Windham et al.	2012	BU x SDNN bei Jungen (bei Tag)	-	n: BU x SDNN bei Jungen	-	-	-	-	-	-
Poliakova et al.	2012	VAT x SDNN; Bu x SDNN (Nacht) VIF x SDNN	n: BU x SDNN	pNN50 x Fett%	pNN50xFett%		pNN50 x Fett%	LF x Fett%;	-	-
Taşçılar et al. (K)	2011	n.s.	101.8±25.1 vs. 122±22 **	73.2±37.4 vs. 89±45 **	26.8±16.4 vs. 34±13 *		nu: 1.9±1.5 vs. 2.5±2.1 *	nu: 2.6±0.9 vs. 2.2±1 *	1.6±0.7 vs. 1.12±0.56 **	-
Ntougou- Assoumou et al.	2011	logSDNN: 2.08±0.11 vs. 2.14±0.11 **	logSDANN: 2.03±0.13 vs. 2.10±0.12 **	n.s.	n.s.	logTP: 3.50±0.24 vs. 3.61±0.25 **	n.s.	logLF: 2.23±0.31 vs. 2.31±0.34 *	-	-
Sztajzel	2009	107 ± 6 vs. 139 ± 10 **	-	25 ± 2 vs. 33 ± 3 *	-	-	2,07±0,12 vs. 2,43±0,11 ms ² *	2,36±0,08 vs. 2,73±0,08 ms ² **	n.s.	806 ± 15 vs. 1017 ±42**
Molfino et al.	2009	-	-	-	-	-	nu: 35.69±3.3 vs. 47.3±3.7 *	n.s.	-	-

Tabelle 7: Einfluss von Adipositas auf die HRV-Parameter der Zeit- und Frequenz-Domain (Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe; * p<0,05, ** p<0,01; n.s. = nicht signifikant; x = Korrelation; n= bei Nacht; nu = normalizied unit; - = keine Daten erhoben; K = Studie an Kindern)

Die aktuelle Literatur zum Thema Adipositas und autonomer Funktion deutet auf einen starken Einfluss des Übergewichts und der Fettsucht auf die autonomen Abläufe im Körper hin. Sztajzel et al. (2009) verglichen die HRV- Parameter von fettleibigen Probanden mit jenen von Normalgewichtigen und konnten mit Ausnahme der LF/HF- Ratio in allen gemessenen Parametern (SDNN, rMSSD, LF, HF und RR) signifikant verringerte Werte bei ersterer Gruppe feststellen. Es scheint jedoch, dass die Körperfettmasse vor allem die sympathischen Parameter vermehrt betrifft, denn rMSSD und HF waren zwar signifikant unterschiedlich, die sympathischen SDNN und LF jedoch höchstsignifikant. Zudem wurde in einer weiteren Studie ein unabhängiger Zusammenhang zwischen dem prozentuellen Körperfettgehalt und pNN50, rMSSD und HF ermittelt. Der Anteil an viszeralem Fettgewebe war zudem mit SDNN und LF assoziiert und der Bauchumfang mit SDNN und SDANN. Zwischen BMI und HRV konnte kein unabhängiger Zusammenhang ermittelt werden. (Poliakova et al. 2012) Ntougou- Assoumou et al. (2011) konnten ebenfalls signifikante Assoziationen zwischen dem Körperfettgehalt und der autonomen Funktion feststellen. Auch Windham et al. (2012) gelangten zu dem Schluss, dass der Bauchumfang von Probanden im mittleren Alter signifikant mit SDNN und rMSSD korreliert- ein Indiz für eine verringerte parasympathische Aktivität. Der BMI korrelierte weder mit SDNN noch mit rMSSD. Molfino et al. (2009) verglichen jedoch eine Kontrollgruppe mit einem BMI < 20 kg/m² und zwei Gruppen mit höherem BMI (20-25 und > 25 kg/m²) und stellten eine signifikant erhöhte HF in Gruppe 1 fest, während bei der LF kein signifikanter Unterschied festgemacht werden konnte.

Bereits im Kindes- und Jugendalter sollten Übergewicht und Adipositas vermieden werden, denn Taşçılar et al. (2011) konnten in ihrer Studie eindrucksvoll beweisen, dass die autonome Funktion adipöser Kinder im Vergleich zu normalgewichtigen, gesunden AlterskollegInnen stark beeinträchtigt ist. Sämtliche HRV- Parameter mit Ausnahme der SDNN unterschieden sich in den beiden Gruppen signifikant, weshalb auf eine verringerte Parasympathikus- und eine verstärkte Sympathikusaktivität bei fettleibigen Kindern geschlossen wurde. Cohen et al. (2013) erforschten zudem in ihrer Studie, ob sich die autonome Funktion von Kindern mit Cranyopharyngom und übergewichtigen AltersgenossInnen ohne diese Erkrankung unterscheiden. Die Autoren konnten dabei keine signifikanten Unterschiede in sämtlichen gemessenen HRV- Parametern feststellen, allerdings eine signifikant negative Korrelation zwischen der parasympathischen Aktivität und der vorherrschenden Stammfettsucht herstellen.

Aufgrund der Datenlage scheint die HRV ein starker Prädiktor für Übergewicht und Adipositas zu sein. Anstelle des BMI sollten jedoch andere Indikatoren wie der prozentuelle

Körperfettgehalt, der Bauchumfang oder das viszerale Fettgewebe zur Identifikation von adipösen Menschen gewählt werden.

4.5 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom stellt eine gefährliche Konstellation mehrerer metabolischer Risikofaktoren dar und wird mit der Entwicklung von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen und im Allgemeinen mit einer erhöhten Mortalitätsrate in Verbindung gebracht. Eine groß angelegte Meta-Analyse berechnete ein 2-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und eine 1,5-fache Mortalitätswahrscheinlichkeit bei Menschen mit metabolischem Syndrom im Vergleich zu jenen ohne die Erkrankung. (Mottillo et al., 2010) In der amerikanischen Prävalenzstudie „NHANES 1999-2006“ (6962 Probanden) lag die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei den Studienteilnehmern bei 34,2%. (Mozumdar und Liguori, 2011) Auch in Europa leiden etwa 24% der Bevölkerung an der heimtückischen Krankheit. (Scuteri et al., 2014) In den Industriestaaten sind besonders die Prävalenzzahlen von Kindern und Jugendlichen mit metabolischem Syndrom besorgniserregend, denn bei Vorhandensein von Übergewicht und Adipositas liegt diese bei 5-8% beziehungsweise 20-35%. (Wabitsch et al., 2012)

4.5.1 Definition und Ätiologie

Die heute verwendeten Definitionen des metabolischen Syndroms gehen auf die Forschungsarbeiten von Kylin (1923) zurück, der sich bereits in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts unter anderem mit den metabolischen Vorgängen im menschlichen Körper befasste und einen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Hyperglykämie feststellen konnte. 30 Jahre später führte Vague (1947) die Ursache des metabolischen Syndroms auf eine androide Fettverteilung zurück. Er stellte sie in Verbindung mit frühzeitiger Arteriosklerose und führte sie als ursächlichen Grund für Diabetes Mellitus bei Erwachsenen an. Reaven (1988) beschrieb erstmals ein „Syndrom X“, welches in seiner Definition den Begriff Insulinresistenz aufwies. Er war es auch, der die Insulinresistenz als entscheidenden Risikofaktor zur Entwicklung des metabolischen Syndroms annahm und zudem einen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Diabetes Mellitus 2, sowie kardiovaskulären Erkrankungen erkannte. Ein Jahr nach Reavens Definition eines „Syndrom X“ beschrieb Kaplan (1989) das „Tödliche Quartett“, welches aus Stammfettsucht (= androides, bauchbetontes Körperfett), „Glukoseintoleranz, Hypertriglyzeridämie und Bluthochdruck bestand. Heute gibt es viele verschieden gültige Definitionen des metabolischen Syndroms,

welche jedoch allesamt immer folgende vier Risikofaktoren enthalten: Bluthochdruck, Dyslipidämie, androide Fettverteilung und erhöhte Blutzuckerwerte bzw. Insulinresistenz. (Alberti et al., 2005)

Auch der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Alberti und Zimmet, 1998) zu Folge leiden jene Menschen unter dem metabolischen Syndrom, die entweder Diabetes Mellitus, eine verminderte Glukosetoleranz oder eine Insulinresistenz und zudem weitere zwei der folgenden Risikofaktoren besitzen: Bluthochdruck ($>140/90$ mm Hg oder medikamentöse Behandlung), Dyslipidämie mit Triglyzeridwerten >150 mg/dl beziehungsweise einem HDL-C-Spiegel <35 mg/dl bei Männern und <39 mg/dl bei Frauen, Stammfettsucht mit einem „waste-to-hip-ratio“ (WHR) $>0,9$ bei Männern und $>0,85$ bei Frauen und/oder einem BMI >30 kg/m² und Mikroalbuminurie (Albumin-Ausscheidungsrate >20 g/min oder ein Verhältnis Albumin:Kreatinin >30 mg/g).

Die European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) definiert das metabolische Syndrom als eine Krankheit bestehend aus Insulinresistenz oder Hyperinsulinämie (dazu zählen nur nicht-Diabetiker) und zumindest zwei der nachstehenden Risikofaktoren: Stammfettsucht mit einem Bauchumfang >94 cm bei Männern und >80 cm bei Frauen, eine Dyslipidämie mit Triglyzeridwerten >2 mmol/l, erniedrigte HDL-C-Werte mit <1 mmol/l für Männer und $<1,3$ mmol/l für Frauen, Bluthochdruckwerte $>140/90$ mm Hg und/oder medikamentöse Behandlung und ein Nüchtern-Blutglukosespiegel $>6,1$ mmol/l. (Balkau und Charles, 1999) Bei der Definition der EGIR fehlt folglich im Gegensatz zur Definition der WHO Mikroalbuminurie als Risikofaktor, die Bauchumfangmessung wird jedoch zusätzlich durchgeführt.

Die einfache Definition des metabolischen Syndroms durch das Adult Panel Treatment III (ATP III) des NCEP (National Cholesterol Education Program) führte zu dessen häufigen Anwendung. (Alberti et al., 2006) Danach ist das metabolische Syndrom vorhanden, wenn drei oder mehrere der folgenden Risikofaktoren vorhanden sind: ein Bauchumfang >102 cm bei Männern und >88 cm bei Frauen, Triglyzeridwerte >150 mg/dl, ein verminderter HDL-C-Spiegel <40 mg/dl bei Männern und <50 mg/dl bei Frauen, Bluthochdruck $>130/85$ mm Hg und ein Nüchternblutzuckerwert >110 mg/dl. (www.nhlbi.nih.gov) Im Vergleich zur EGIR-Definition wurden die Grenzwerte für den Bauchumfang deutlich erhöht. (von 94 cm auf 102 cm bei Männern und von 80 cm auf 88 cm bei Frauen).

Die Insulinresistenz steht auch im Zentrum der Definition der American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) aus dem Jahr 2003. (Einhorn, 2003) Sie wird als ursächlicher Grund für darauf folgende metabolische Störungen angesehen. Es müssen laut AACE folgende Kriterien erfüllt sein, um vom metabolischen Syndrom sprechen zu können:

Eine gestörte Glukosetoleranz und das Vorhandensein zweier oder mehrerer der folgenden Risikofaktoren: Triglyzeride $>150\text{mg/dl}$, verringertes HDL-C (bei Männern $<40\text{mg/dl}$, bei Frauen $<50\text{mg/dl}$) und Bluthochdruck ($\geq 130/85\text{mm Hg}$). (Bloomgarden, 2003)

Eine sehr häufig verwendete Definition der International Diabetes Federation (IDF) beinhaltet einen neuen Aspekt, denn die Festlegung von Bauchumfang- Grenzwerten bei verschiedenen ethnischen Gruppen ermöglicht einen Vergleich von Patienten unterschiedlicher globaler Herkunft. (Alberti et al., 2005; www.idf.org) Die Grenzwerte bei europäischen Männern liegen beispielsweise bei 94cm, während chinesische Männer und Südasiaten einen Bauchumfang von maximal 90cm haben sollten. Neben dem Risikofaktor des erhöhten Bauchumfangs müssen nach der IDF- Definition zusätzlich zwei der folgenden Parameter erfüllt sein: ein Triglyzeridwert $\geq 150\text{mg/dl}$ ($= 1,7\text{mmol/l}$) oder eine medikamentöse Behandlung gegen diese Dyslipidämie, verminderte HDL-C-Spiegel $<40\text{mg/dl}$ ($= 1,03\text{mmol/l}$) bei Männern und $<50\text{mg/dl}$ ($= 1,29\text{mmol/l}$) bei Frauen oder eine spezifische Behandlung gegen die bestehenden abnormen Werte, Bluthochdruck $\geq 130/85\text{mm Hg}$ oder eine Behandlung des Bluthochdrucks, die bereits vor einiger Zeit begonnen wurde, und ein Nüchterblutzuckerwert $\geq 100\text{mg/dl}$ ($= 5,6\text{mmol/l}$) oder ein bereits festgestellter Diabetes Mellitus 2. (Alberti et al., 2005)

4.5.2 Metabolisches Syndrom und HRV

Wie oben beschrieben führten Poliakova et al. (2012) eine Studie an Menschen ohne Diabetes und medikamentöse Behandlung, jedoch mit metabolischem Syndrom durch. Die Autoren ermittelten Korrelationen zwischen HRV- und metabolischen Parametern der Studienteilnehmer. Neben schwachen, aber signifikanten Zusammenhängen zwischen HRV und Übergewicht beziehungsweise Adipositas, konnten zudem auch andere metabolische Messwerte mit der HRV in Verbindung gebracht werden. Die Triglyzerid- Spiegel korrelierten bei der 24h- Messung mit SDANN ($-0,22$; $p<0,01$) und während der Nacht (Mitternacht bis 6:00 Uhr morgens) mit dem LF/HF- Ratio ($0,23$; $p<0,05$). Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 2h- OGTT und dem LF/HF- Ratio ($0,20$; $p<0,01$) bei der 24h- Messung und während der Nacht ($0,20$; $p< 0,05$) ermittelt werden. Des Weiteren wurde eine Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck und SDANN während des Tages (8:00- 20:00 Uhr) ($-0,20$; $p< 0,05$), sowie zwischen Nüchternglukosespiegel und SDNN bei Nacht ($-0,21$; $p< 0,05$) festgestellt. Die Studie von Poliakova et al. verdeutlicht die Problematik des metabolischen Syndroms hinsichtlich der autonomen Aktivität. Sowohl der Körperfettgehalt, als auch andere Risikofaktoren wie Bluthochdruck, erhöhte Nüchternblutglukosewerte oder Triglyzeridwerte beeinflussen die autonome Steuerung des Körpers negativ.

In einer weiteren Studie war es Ziel der Autoren, einen unabhängigen Zusammenhang zwischen glykämischem Status in Form von Nüchtern- Blutglukose- und HbA_{1c}- Wert mit der HRV festzustellen. (Jarczok et al., 2012) An 2441 ProbandInnen zwischen 17 und 65 Jahren mit metabolischem Syndrom wurde eine 24h-HRV-Messung durchgeführt. Das metabolische Syndrom wurde in dieser Studie laut dem „Joint Interim Statement“ zur Harmonisierung des metabolischen Syndroms (Alberti et al., 2009) definiert. Die Autoren konnten nach der statistischen Auswertung zwar schwache, jedoch signifikante ($p < 0,001$) negative Korrelationen zwischen Nüchtern-Blutglukosewerten und sämtlichen HRV-Parametern, aber auch zwischen den HbA_{1c}-Messwerten und einem Großteil der HRV-Kenngrößen ($p < 0,001$ und $p < 0,01$) berechnen. Sowohl ausschließlich parasympathische (RMSSD, HF), als auch parasympathisch- sympathische Messgrößen (SDNN, LF) waren signifikant negativ mit dem glykämischen Status assoziiert (Abb. 25). Zudem konnte zwischen allen HRV- Parametern und sämtlichen Faktoren des metabolischen Syndroms, mit Ausnahme von SDNN bei HDL, ein Zusammenhang festgestellt werden. Die stärksten Zusammenhänge wurden zwischen den HRV-Parametern mit dem Bauchumfang, sowie dem diastolischen Blutdruck beobachtet.

	Glukose (mmol/l)	HbA _{1c} (%)
Teilnehmer (N)	3005	3003
HF (ms ²)	-0,271***	-0,214**
LF (ms ²)	-0,273***	-0,235**
rMSSD (ms)	-0,278***	-0,226**
SDNN (ms)	-0,222***	-0,171***

Abbildung 24: Pearson-Korrelation zwischen Glukose- und HbA_{1c}-Messwerten und HRV-Parametern (nach Jarczok et al., 2012)

Gehi et al. (2009) führten eine Studie mit 144 Zwillingspaaren aus der „Twins Heart Study“ durch, wobei 151 ProbandInnen am metabolischen Syndrom (definiert laut American Heart Association (AHA), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)) litten (52%). Das Durchschnittsalter der StudienteilnehmerInnen lag bei 54 Jahren. Ziel der Autoren war es, einen Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und der autonomen Funktion mit Hilfe einer 24h- HRV- Messung zu überprüfen. Nach der Korrektur diverser Einflussfaktoren (Alter, Rauchstatus, Medikation, körperliche Aktivität und Depression) konnten signifikante Unterschiede in den logarithmierten HRV- Variablen VLF (7,61 vs. 7,84; $p < 0,01$), LF (6,65 vs. 6,91; $p < 0,01$) und Totalpower (9,44 vs. 9,60; $p < 0,05$) zwischen

ProbandInnen mit und jenen ohne metabolischem Syndrom festgestellt werden (siehe Abbildung 26. Dieser Sachverhalt wird grafisch in Abbildung 27 dargestellt. Je mehr Faktoren des metabolischen Syndroms vorhanden sind, desto höher die prozentuale Veränderung der HRV- Parameter (Signifikanz bei VLF, LF und Totalpower).

	Unadjusted				Adjusted*			
	Metabolic Syndrome (n = 151)	No Metabolic Syndrome (n = 137)	% Difference [†]	P Value	Metabolic Syndrome	No Metabolic Syndrome	% Difference [†]	P Value
LnULF	9.06 (8.97–9.16)	9.22 (9.12–9.32)	–14.8	0.02	9.11 (8.79–9.43)	9.24 (8.90–9.58)	–12.2	0.059
LnVLF	7.47 (7.37–7.57)	7.74 (7.64–7.85)	–23.7	<0.001	7.61 (7.29–7.94)	7.84 (7.49–8.19)	–20.5	0.002
LnLF	6.47 (6.34–6.60)	6.83 (6.70–6.97)	–30.2	<0.001	6.65 (6.23–7.07)	6.91 (6.47–7.36)	–22.9	0.005
LnHF	5.26 (5.11–5.41)	5.50 (5.34–5.66)	–21.3	0.02	5.43 (4.95–5.91)	5.59 (5.08–6.10)	–14.8	0.14
LnTP	9.36 (9.27–9.45)	9.55 (9.45–9.64)	–17.3	0.003	9.44 (9.15–9.74)	9.60 (9.28–9.91)	–14.8	0.02

Abbildung 25: Vergleich der HRV-Parameter von ProbandInnen mit und ohne metabolischem Syndrom (Gehi et al., 2009)

Die Autoren verglichen zudem die Anzahl an vorhandenen Risikofaktoren jeweils zusammengehöriger Zwillingspaare und errechneten eine um 8% verringerte VLF ($p=0,03$) beziehungsweise 15% reduzierte LF ($p=0,002$) pro zusätzlichem Risikofaktor. Der VLF-Bereich gibt bekanntlich Auskunft über die parasympathische Aktivität, während die LF eine sympathisch- parasympathische Aktivität zum Ausdruck bringt. Vor allem die VLF spielt als Prädiktor für Mortalität, kardiale und arrhythmiebedingte Todesfälle eine tragende Rolle. Stein et al. (2007) konnten bereits zuvor signifikante Unterschiede zwischen ProbandInnen ohne metabolischem Syndrom und jenen mit mindestens zwei Risikofaktoren hinsichtlich der HRV- Parameter SDNN ($p=0,004$), SDANN ($p= 0,007$), In-Totalpower ($p= 0,013$) und In-ULF ($p= 0,012$) feststellen. Die Anzahl an Risikofaktoren scheint den Autoren zu Folge von großer Bedeutung für die autonome Funktion zu sein.

In einer weiteren aktuellen Studie verglichen Aydin et al. (2013) die autonome Funktion gemeinsam mit der Herzfrequenz-turbulenz (HFT) von ProbandInnen mit und ohne metabolischem Syndrom (MetS). An jeweils 50 StudienteilnehmerInnen mit einem Durchschnittsalter von $57\pm 12,13$ (MetS) und $54,6\pm 10,25$ Jahren (ohne MetS) und einem Geschlechterverhältnis von 59:41 wurde dazu eine 24h- HRV- Messung durchgeführt. Die Definition des MetS erfolgte laut den Richtlinien der NCEP-ATP III (National cholesterol education program-adult treatment panel III). Die MetS- Gruppe wies den Ergebnissen der Autoren zu Folge signifikant verringerte SDNN- ($131,96\pm 49,12\text{ms}$ vs. $174,59\pm 85,83\text{ms}$; $p= 0,03$) und RMSSD-Werte ($78,64\pm 35,22\text{ms}$ vs. $112,73\pm 81,24\text{ms}$; $p= 0,04$) im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Somit konnten auch Aydin et al. einen starken Einfluss des

metabolischen Syndroms auf die sympathisch- parasympathische Balance (SDNN), aber auch auf die ausschließlich parasympathischen Parameter (RMSSD) feststellen.

4.5.3 Zusammenfassung

AutorIn(en)	Jahr/Stu dienteiln ehmer	Parameter									
		SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD	pNN50 (ms)	Total Power (ms)	HF (ms)	LF (ms)	LF/HF- Ratio	RR (ms)	
Aydin et al.	2013	131,96± 49,12 vs. 174,59± 85,83*	n.s.	78,64±35,22 vs. 112,73±81,24*	n.s.	-	-	-	-	-	
Stein et al. (ATPIII) ***	2007	122±1 vs. 132±3 *	111±1 vs. 120±3 *	-	-	InTP: 9.50±0.02 vs. 9.67±0.06 *	-	-	-	-	
Poliakova et al.	2012/97	24h: VAT (-0,25)*, TG (-0,22)* Nacht: WC (-0,22)*, Glukose (-0,21)*	d: WC (0,22)*, DBP (-0,20)* n: WC (0,32)**	24h: %Fett (-0,20)* d:: %Fett (-0,27)**	24h: %Fett (-0,20)* d: %Fett (- 0,20)*	-	24h: %Fett (- 0,23)* d: %Fett (- 0,27)** (ms ²)	24h: VAT (- 0,20)* d: %Fett (-0,27)** (ms ²)	24h: 2hOGTT (0,20)* n: 2hOGTT (0,20)*, TG (0,23)*	-	
Jarczok et al.	2012	TG (-0,183)**, BU (- 0,211)**, SBP (- 0,121)**, DBP (- 0,220)**, HDL (n.s.)	-	TG (-0,222)**, BU (- 0,332)**, SBP (- 0,203)**, DBP (- 0,327)**, HDL (0,070)**	-	-	TG (-0,22)**, BU (- 0,341)**, SBP (- 0,219)**, DBP (- 0,331)**, HDL (0,079)**	TG (-0,177)**, BU (-0,243)**, SBP (-0,179)**, DBP (-0,219)**, HDL (0,045)*	-	-	
Gehi et al.	2009	-	-	-	-	InTP: 9,44 vs. 9,60 *	n.g.	InLF: 6,65 vs. 6,91 *; LF pro Risikofaktor reduziert	-	-	

Tabelle 8: Einfluss des metabolischen Syndroms auf die HRV-Parameter der Zeit- und Frequenz-Domain (Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe; * p<0,05, ** p<0,01; n.s. = nicht signifikant; - = keine Daten erhoben; ATP = Definition des MetS nach Adult Treatment Panel III; d= Tag, n = Nacht, 24h = 24 Stunden; VAT = viszerales Fettgewebe; TG = Triglyzeride; DBP = diastolischer Blutdruck; %Fett = prozentualer Körperfettgehalt; 2hOGTT = 2 Stunden oraler Glukosetoleranztest, ***= Vergleich von mind. 2 vs. 0 Risikofaktoren)

Da die HRV aktuellen Studien zu Folge für Diabetes Mellitus, Bluthochdruck und Adipositas als guter Prädiktor dienen kann, überrascht auch dessen mögliche Vorhersagekraft beim metabolischen Syndrom kaum, stellt dieses doch ein Cluster oben erwähnter Risikofaktoren dar. Aydin et al. (2013) stellten signifikante Unterschiede zwischen zwei Untersuchungsgruppen mit und ohne metabolischem Syndrom hinsichtlich der HRV-Messgrößen SDNN und rMSSD, was auf einen Einfluss auf die sympathisch-parasympathische, als auch ausschließlich parasympathische Aktivität schließen lässt. Korrelationsstudien bekräftigen den Zusammenhang diverser Risikofaktoren und HRV-Parametern. Es wurden dabei schwach negative, jedoch signifikante Korrelationen zwischen sämtlichen HRV-Messwerten und der Nüchternblutglukose, sowie zwischen HbA1c und den Parameter HF, LF, rMSSD und SDNN festgestellt. (Jarczok et al., 2012) Poliakova et al. (2012) ermittelten in ihrer Studie ebenfalls schwache, aber signifikante Zusammenhänge zwischen dem Triglyzeridspiegel und SDANN und LF/HF- Ratio (bei Nacht), zwischen der 2hOGG und dem LF/HF-Ratio, dem diastolischen Blutdruck und SDANN (am Tag) und dem Nüchternblutglukosespiegel und der SDNN (bei Nacht). Somit wurden nicht nur ausschließlich parasympathische, sondern auch sympathisch-parasympathische Messgrößen durch metabolische Risikofaktoren beeinflusst. Zudem scheint die Anzahl an Risikofaktoren für den Einfluss auf die autonome Aktivität eine entscheidende Rolle zu spielen. Geli et al. (2009) konnten zum einen signifikante Unterschiede zwischen den logarithmierten HRV-Parametern Totalpower, LF und VLF (Auskunft über parasympathische Aktivität) bei ProbandInnen mit und ohne metabolischem Syndrom feststellen und zum anderen eine Abhängigkeit der Verringerung von VLF und LF von vorhandenen Risikofaktoren eruieren. Stein et al. (2007) konnten bereits einige Jahre zuvor einen signifikanten Zusammenhang zwischen den HRV-Parametern SDNN, SDANN, ln-Totalpower und ln-VLF und der Anzahl vorhandener Risikofaktoren beim metabolischen Syndrom feststellen, indem eine Kontrollgruppe ohne Risikofaktoren mit einer Untersuchungsgruppe mit mindestens zwei Risikofaktoren verglichen wurde.

4.6 Chronische Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz (CHI) entsteht aus einer Reihe kardiovaskulärer Erkrankungen, wobei Hypertonie und Diabetes als wichtige Ursachen angesehen werden. (Pichler, 1999) Sie steht somit in enger Verbindung mit den oben behandelten metabolischen Erkrankungen und betrifft vorwiegend ältere Personen. Da die Lebenserwartung unserer Gesellschaft noch immer stetig am steigen ist, wird die CHI in den nächsten Jahren weiter zunehmen, weshalb ihr im Folgenden ein eigenständiges Kapitel gewidmet werden soll.

4.6.1 Definition und Ätiologie

Aus pathophysiologischer Sicht wird die chronische Herzinsuffizienz als „das Unvermögen des Herzens, bei normalen Füllungsdrücken die Körperperipherie ausreichend mit Blut – Sauerstoff und Substraten – zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder bei Belastung sicherzustellen“, definiert (Bauriedel et al., 2005)

Die Prävalenz und Inzidenz bei der chronischen Herzinsuffizienz hängt stark vom Alter ab, sodass weniger als 1% der Menschen zwischen 45 und 55 Jahren, 2-5% zwischen 65 und 75 Jahren und beinahe 10% der über 80-Jährigen daran leiden. (Hoppe und Erdmann, 2001)

Die koronare Herzerkrankung stellt mit 54-70% die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz in den Industriestaaten dar, während bei 9-20% eine isolierte arterielle Hypertonie und bei 18-28% die idiopathische Kardiomyopathie als Krankheitsgründe vorausgehen. (Hoppe und Erdmann, 2001)

Neben der funktionellen Klassifikation durch die New York Heart Association (1964), welche die Patienten je nach Belastungsfähigkeit in vier Stadien (Herzerkrankung ohne Symptomatik bis Herzerkrankung mit Beschwerden bereits in Ruhe) einteilt, führt die American Heart Association (AHA) eine Einteilung der Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz basierend auf der Pathogenese und des Fortschritts der Krankheit, aber auch der Risikoeinschätzung vor Eintreten der chronischen Herzinsuffizienz durch. (Hunt et al., 2001) Abbildung 29 verdeutlicht den Prozess der Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz ausgehend von diversen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes oder dem Rauchverhalten. (Siegenthaler, 2013) Diese führen in Stadium 1 (= hohes Risiko für eine HI ohne strukturelle Herzerkrankung oder Symptome) über die gefürchtete Atherosklerose zur koronaren Herzkrankheit und Ischämie. In Stadium 2 (= strukturelle Herzerkrankung ohne Symptome einer Herzinsuffizienz) kommt es zu Plaquerupturen und Thrombosen und infolge dessen zu Infarkten, welche in Stadium 3 (= strukturelle Herzerkrankung mit vorherrschenden oder ehemals vorherrschenden Symptomen einer Herzinsuffizienz) in einer Verminderung der

Kontraktilität, Dilatation und „Remodeling“ mündet. Patienten, die beispielweise nicht auf medikamentöse Behandlung ansprechen, werden Stadium 4 (= therapierefraktäre Herzinsuffizienz, welche spezielle Interventionen erfordert) zugeteilt.

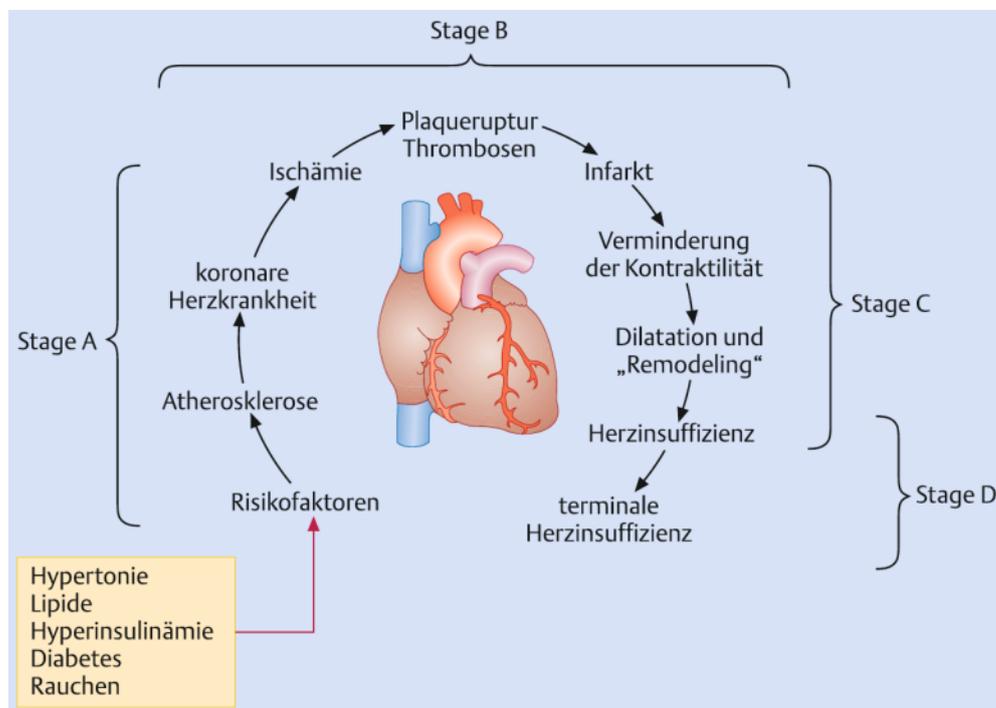


Abbildung 26: Stadien der chronischen Herzinsuffizienz nach AHA (Siegenthaler, 2013)

4.6.2 Chronische Herzinsuffizienz und HRV

Forschungsarbeiten beschäftigen sich bereits seit über zwei Jahrzehnten mit dem Zusammenhang zwischen Erkrankungen des Herzens und der autonomen Aktivität. Auf der Suche nach Studien, welche die autonome Funktion von Gesunden mit jener von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verglichen, konnten jedoch keine aktuellen Studienergebnisse ermittelt werden. Eine der ersten Untersuchungen zur Thematik führten Saul et al. (1988) durch. Die Forscher verglichen mit Hilfe einer 24-Stunden-HRV-Messung die autonome Funktion von 25 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit jener einer gesunden Kontrollgruppe (n=21). Das Durchschnittsalter der Patientengruppe (Stadium 3 und 4 nach NYHA) lag bei 56 Jahren und das der Kontrollgruppe bei 54 Jahren. Nach der statistischen Auswertung der Ergebnisse kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Studienteilnehmer mit chronischer HI eine signifikant verringerte HF ($0,5 \pm 0,8$ vs. $2,3 \pm 2,1$; $p < 0,01$), LF ($3,0 \pm 3,1$ vs. $15,1 \pm 11,0$; $p < 0,01$) und RR (702 ± 112 vs. 770 ± 61 ; $p < 0,05$) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe besaßen. Somit scheint auch die chronische Herzinsuffizienz einerseits die parasympathische Aktivität zu reduzieren und andererseits die

sympathische Aktivität zu erhöhen, wodurch eine autonome Dysbalance entstehen kann. Die verringerte HRV bei Menschen mit chronischer HI konnte in einer anderen Studie durch die Analyse eines 24-Stunden-RR-Histogramms (356 ± 102 vs. 757 ± 156 ms; $p < 0.001$) belegt werden, weshalb die Autoren auf eine Reduktion der parasympathischen Aktivität schlossen. (Casolo et al., 1989)

Auch Bigger et al. (1995) verglichen die HRV von StudienteilnehmerInnen mit chronischer HI (Gruppe 1, $n=278$) und jener von gesunden ProbandInnen (Gruppe 2, $n=274$). Zusätzlich untersuchten die Autoren eine dritte Gruppe bestehend aus Menschen mit akutem Herzinfarkt ($n=684$). Nach Auswertung der 24-Stunden-HRV-Messung stellten Bigger und seine Arbeitsgruppe eine signifikant verringerte HRV zwischen den Gruppen 1 und 2 fest (834 ± 135 vs. 817 ± 103 ; $p < 0,05$). Zudem waren die Zeit-Domain-Parameter SDNN, SDNN, SDANN, aber auch die Frequenz-Domain-Messwerte Totalpower, ULF, lnVLF, lnHF, lnLF, sowie die lnLF/HF in Gruppe 2 signifikant reduziert. In Gruppe 3 traten noch höhere Signifikanzen als in Gruppe 2 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf.

HRV als Prädiktor für Mortalität bei chronischer HI

Einige Studien untersuchten zudem die HRV bei Probanden mit chronischer Herzinsuffizienz und dessen Eignung als Prädiktor für kardiale Todesfälle in ebendieser Patientengruppe. Eine 159 Probanden mit chronischer HI umfassende Studie deutet auf ein signifikant erhöhtes relatives Risiko dieser Patientengruppe hin, eines Todes kardialer Ursache zu sterben. (Szabo et al., 1997) Eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 0,27$ nimmt dabei mit einem 2,8-fach erhöhten Risiko ($p=0,001$) noch vor einem pNN50 $< 2,00\%$ mit einem relativen Risiko von 2,1 ($p=0,001$) den Prädiktor mit der stärksten Aussagekraft ein. Ein SDNN < 108 ms ergab ein relatives Risiko von 1,5, wobei dieses Ergebnis mit einem p-Wert von 0,05 knapp nicht mehr signifikant ausfiel.

Nolan et al. (1998) erhielten in ihrer 482 ± 161 Tage dauernden Follow-up-Studie ($n=433$) signifikant erhöhte jährliche Mortalitätsraten in der ProbandInnen-Gruppe mit einer SDNN < 50 ms (514%) im Vergleich zu den beiden Vergleichsgruppen (SDNN > 100 ms: 5,5% und SDNN 50-100ms: 12,7%).

Bilchik et al. (2002) verglichen anhand der SDNN die Mortalitätsrate von 179 ProbandInnen mit chronischer HI, welche in zwei Gruppen (Gruppe 1 mit SDNN $< 63,3$ ms und Gruppe 2 mit SDNN $> 63,3$ ms) geteilt wurden. Nach der Analyse der 24-Stunden-HRV-Messung kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Studienteilnehmer der Gruppe 1 ein 3,72-faches Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Gruppe 2 besaßen. Jenes des plötzlichen Todes lag bei einem 2,4-fachen Wert. Eine Erhöhung des SDNN um 10ms führte Bilchik et al. zu Folge zu

einer 20%igen Reduktion des Mortalitätsrisikos. Ponikowski et al. (1997) konnten in ihrer Studie (n=102) an TeilnehmerInnen mit chronischer HI sympathische Parameter als Prädiktoren für kardiale Todesfälle eruieren. So wurden SDNN ($p=0.002$), SDANN ($p=0.001$), SD ($p=0.016$), und LF ($p=0.003$) bei verstorbenen ProbandInnen im Vergleich zur noch lebenden Kontrollgruppe signifikant reduziert. Außerdem wurde eine $SDNN < 100ms$ signifikant mit dem Herztod in Verbindung gebracht ($p < 0,01$).

Eine weitere Studie von Bonaduce et al. (1999) verdeutlicht durch ihre Ergebnisse, dass die HRV-Parameter als gute Prädiktoren für die Mortalität dienen können. In der Zeit-Domain waren mit Ausnahme der rMSSD alle Parameter (SDNN, SDNNi, SDANNi, und pNN50) in der Gruppe der ProbandInnen mit chronischer HI, welche verstarben, signifikant reduziert, wenn die überlebenden Studienteilnehmer als Kontrollgruppe herangezogen werden. Auch in der Frequenz-Domain wurden signifikant verringerte Werte festgestellt: lnULF ($p < 0,05$), lnVLF ($p < 0,01$) und LF/HF-Ratio ($p < 0,01$).

In einer Follow-up-Studie über 13 Jahre wurde die HRV als Langzeitprädiktor für den kardiovaskulären Tod an 90 StudienteilnehmerInnen ($60,5 \pm 8,0$ Jahre) untersucht. (Smilde et al., 2009) Diese wurden in die Stadien 2 und 3 laut NYHA eingeteilt. Während des Untersuchungszeitraums starben 52% der Teilnehmer, wobei die Totalpower neben einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $< 30\%$ als wichtiger unabhängiger Risikomarker diente.

4.6.3 Zusammenfassung

AutorIn(en)	Jahr/Studien- teilnehmer	Parameter									
		SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD	pNN50 (ms)	Total Power (ms)	HF (ms)	LF (ms)	LF/HF- Ratio	RR (ms)	
Saul et al.	1988/46	-	-	-	-	-	0.5 ± 0.8 vs. 2.3 ± 2.1**	3.0 ± 3.1 vs. 15.1 ± 11.0**	n.s.	702 ± 112 vs. 770 ± 62*	
Bigger et al.	1995/452	112±40 vs. 141±39*	Index: 99±38 vs. 127±35*	n.s.	n.s.	n.s.; log: 9.31 ±0.77 vs. 9.83±0.51*	n.s.; log: 4.69±1.08 vs. 5,05±0,83*	n.s.; log: 5.75±1.07 vs. 6.45±0.68*	n.s.; log: 1.07±0.67 vs. 1.41±0.51*	834±135 vs. 817±103*	

Tabelle 9: Vergleich der HRV-Parameter zwischen Patienten mit chronischer HI und gesunden Probanden (* = p<0,05; ** = p<0,01; n.s. = nicht signifikant; - = keine Daten erhoben)

Die HRV kann einer Vielzahl an Studien zu Folge als guter Prädiktor für kardiale Ereignisse bei Menschen mit CHI dienen. (Smilde et al., 2009; Bilchik et al., 2002; Bonaduce et al., 1999; Szabo et al., 1997; Ponikowski et al., 1997) Die Datenlage zur Vorhersagekraft von HRV-Parametern zur Identifikation der CHI erscheint aus heutiger Sicht jedoch unzureichend und nicht zufriedenstellend, denn es konnten nur zwei Studien ermittelt werden, welche die HRV von kranken Personen mit einer gesunden Kontrollgruppe durch eine 24-Stunden-HRV-Messung verglich. (Saul et al., 1988; Bigger et al., 1995) Zwar wurden dabei zum Großteil signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der sympathisch-parasympathischen Aktivität (SDNN, SDANNi und logLF) festgestellt, eine signifikant unterschiedliche parasympathische Aktivität konnte jedoch nur durch Ermittlung der HF bewiesen werden, während rMSSD und pNN50 in beiden Gruppen ähnliche Werte aufwiesen. Die Anzahl der Studien ist schlicht zu gering, um der 24-Stunden-HRV-Messung die Funktion als Prädiktor für die CHI anzumuten. Allerdings kann aufgrund der großen Zahl an Mortalitätsstudien und der darin ermittelten eingeschränkten autonomen Funktion von Patienten mit CHI die 24-Stunden-HRV-Messung als guter Prädiktor angesehen werden.

4.7 Unterscheidung von metabolischen Erkrankungen anhand der HRV

In der vorliegenden Arbeit konnte die HRV als potenter Prädiktor für die metabolischen Erkrankungen Diabetes Mellitus, Bluthochdruck, Adipositas, das metabolische Syndrom und chronische Herzinsuffizienz untersucht werden. In diesem Kapitel soll nun versucht werden, die soeben genannten Krankheiten anhand der unterschiedlichen HRV-Parameter zu unterscheiden. Dazu werden die in den Studien erhaltenen Werten aus der Zeit- als auch Frequenz-Domain verglichen und in Tabelle 10 zusammengefasst.

Rasic-Milotinovic et al. (2008) verglichen in ihrer Studie die autonome Funktion von ProbandInnen mit metabolischem Syndrom (n=15) und Diabetes Mellitus (n=17) beziehungsweise einer gesunden Kontrollgruppe (n=15) mit Hilfe einer 24-Stunden-HRV-Messung. Dabei konnten zwischen den beiden Patientengruppen mit Ausnahme der VLFIn, welche in der Diabetesgruppe signifikant verringert war, keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Ein Blick auf Tabelle 30 verrät, dass eine Analyse der Daten aufgrund der verwendeten unterschiedlichen Maßzahlen sehr schwierig durchzuführen ist. Es wurden nur jene Messwerte der HRV-Parameter verglichen, welche dieselben Maßzahlen aufwiesen (zumeist in Millisekunden). Diese werden in der Tabelle in Klammer nach dem Namen des HRV-Parameters angeführt. Der zweite erschwerende Grund für die Durchführung einer aussagekräftigen Überprüfung der Daten auf Unterschiede lag in der relativ geringen Studienzahl. So lag diese zwischen 2 und 7 Studien pro Themengebiet, wobei in einigen Fällen keine signifikanten Ergebnisse oder - vorlagen. Außerdem wurden ausschließlich Studien mit Erwachsenen verglichen, da die HRV, wie zu Beginn erwähnt, stark altersabhängig ist und infolge dessen Verfälschungen möglich gewesen wären.

Zeit-Domain-Parameter

SDNN (ms): In vier Studien zum Thema Diabetes Mellitus lag die SDNN der ProbandInnen zwischen 89,6 und 110ms (Kontrollgruppen: 121-176,6ms). Bei einer Studie zur Thematik Bluthochdruck wurde ein Messwert von 79 ± 34 ms (Kontrollgruppen: 141 ± 25 ms) ermittelt und zur Adipositas konnte in einer Studie ein Wert von 107 ± 6 ms (Kontrollgruppe: 139 ± 10 ms) festgestellt werden. Auch die Messwerte aus zwei Studien zum metabolischen Syndrom (122-131,96ms) und einer zur chronischen Herzinsuffizienz (112 ± 40 ms) fanden sich im Bereich der anderen metabolischen Erkrankungen, weshalb die SDNN nicht als selektiver Parameter zur Unterscheidung der Krankheiten geeignet erscheint.

SDANN (ms): Es konnten drei Studien zum Thema Diabetes Mellitus (81-99ms), eine Bluthochdruck-Studie (78 ± 11), aber keine Studie zur Thematik Adipositas mit der Maßzahl Millisekunden eruiert werden. Bei den anderen handelt es sich um Korrelationsstudien oder die Ergebnisse wurden in logarithmierter Form dargereicht, wodurch sie mit den erhaltenen Werten der vorausgehenden Studien nicht vergleichbar waren. Jeweils eine Studie behandelte das metabolische Syndrom (111 ± 1 ms) und die chronische HI (99 ± 38 ms). Erneut liegt eine geringe Anzahl an Studien vor, die einen aussagekräftigen Vergleich der Werte schwer zulässt. Allerdings liegen die erhaltenen Messdaten allesamt in einem sehr ähnlichen Bereich, weshalb erneut der Verdacht nahe liegt, dass es durch die SDANN nicht möglich ist, zwischen ProbandInnen mit unterschiedlichen metabolischen Erkrankungen zu unterscheiden.

rMSSD (ms): Der die parasympathische Aktivität anzeigende Parameter rMSSD lag in drei Studien Diabetes Mellitus betreffend zwischen 18,2 und 32,78ms und in einer Bluthochdruck-Studie bei 21 ± 4 ms, also in ebendiesem Bereich. Zum Thema Adipositas konnten erneut - für Erwachsene in derselben Maßzahl ermittelt werden, jedoch für das metabolische Syndrom ($78,64 \pm 35,22$ ms). Aufgrund des Einzelfalls und der großen Standardabweichung sollte jedoch von einem voreiligen Schluss, das metabolische Syndrom aufgrund der höheren rMSSD von den anderen metabolischen Erkrankungen unterscheiden zu können, gewarnt werden. Die chronische HI konnte mit der rMSSD nicht signifikant eruiert werden beziehungsweise wurde diese in einer anderen Studie nicht ermittelt.

pNN50: Ein weiterer Parameter der Zeit-Domain, der Auskunft über die parasympathische Aktivität gibt, stellt pNN50 dar. Er lag bei drei Diabetes- Studien zwischen 2-2,9% und in einer Studie zum Thema Bluthochdruck bei 3,8%. Studien zu den anderen metabolischen Erkrankungen konnten entweder keine signifikanten Ergebnisse zeigen, hatten keine Daten dazu erhoben oder waren keine Untersuchungen an Erwachsenen.

Frequenz-Domain-Parameter

Totalpower (ln): Zum Vergleich der Totalpower wurde die logarithmierte Form gewählt, da nur diese in den verschiedenen Studien verwendet wurde. Die Messwerte der lnTP lagen bei den Studien zu Diabetes Mellitus bei 9.30 ± 0.05 (1 Studie), zu Adipositas bei 3.50 ± 0.24 (1 Studie), zum metabolischen Syndrom bei 9.44-9.5 (1 Studie) und zur chronischen Herzinsuffizienz bei 9.31 ± 0.77 (1 Studie), während für die Ermittlung des Parameters in den Bluthochdruck-Studien andere Messgrößen (ms^2/HZ) verwendet beziehungsweise keine signifikanten Ergebnisse erreicht wurden. Zusammenfassend kann aufgrund der geringen

Studienanzahl und der damit verbundenen kleinen Menge an vergleichbaren Messdaten die Totalpower nicht als Unterscheidungsmerkmal der metabolischen Erkrankungen dienen.

High-Frequency (HF), low-frequency (LF), LF/HF-Ratio: Ein Blick auf Tabelle 8 verrät, dass die Unterscheidung der metabolischen Erkrankungen aufgrund der Frequenz-Domain-Parameter HF und LF, sowie der LF/HF-Ratio erneut wegen der verschiedenen Messgrößen und der sehr geringen verwendbaren Werte nicht möglich ist.

RR (ms): Die RR-Intervalle sollten beim gesunden Menschen wie zu Beginn beschrieben um 817 ± 103 liegen. (Bigger et al., 1995) Bei einer Studie zu Diabetes Mellitus wurde ein Wert von 737 ± 62 ms ermittelt, bei einer adipösen Versuchsgruppe 806 ± 15 ms und bei der chronischen Herzinsuffizienz bewegten sich die Messwerte zwischen 702 und 834ms. Diese Messwerte bewegen sich somit in einem sehr ähnlichen Bereich. Während der Literaturrecherche konnten keine Studien über Bluthochdruck oder metabolisches Syndrom gefunden werden, in denen die RR-Intervalle berechnet wurden. Deshalb erscheint auch in diesem Fall eine Unterscheidung der Krankheiten auf Basis der RR als unmöglich.

Metabolische Erkrankung	Studienzahl	Parameter								
		SDNN	SDANN (ms)	RMSSD(ms)	pNN50 (%)	Total Power (ms)	HF (ms)	LF (ms)	LF/HF- Ratio	RR (ms)
Diabetes Mellitus 2	6	n.s. (1x) 89,6-110 vs. 121-176,6 (4x) - (1x)	n.s. (1x) 81-99 vs. 106- 135,4 (3x) - (2x)	n.s. (1x) 18,2-32,78 vs. 27-36,75 (3x) - (2x)	n.s. (2x) 2-2,9 vs. 5,2- 8,8 (2x) - (2x)	n.s. (1x) 21.1 ± 12.1 vs. 37.4 ± 9.6 (1x) ln: 9.30 ± 0.05 vs. 9.50 ± 0.03 (1x) 317,3±96,7 vs. 3798,6±758,6 msec ² /Hz (1x) - (2x)	n.s. (1x) 6.9-531.78 vs. 13.5-436.68 (2x) 17,9 ± 3,4 vs. 446,8 ± 102,4 msec ² /Hz (1x) - (2x)	n.s. (1x) 12,7 ± 8,3 vs. 24,2 ± 6,4 (1x) 18,6 ± 3,1 vs. 692,8 ± 202,7msec ² /Hz (1x) 5.61-469 vs. 5.89- 731ms ² (2x) - (1x)	n.s. (4x) - (2x)	n.s. (2x) - (3x) 737±62 vs. 789±102 (1x)
Bluthochdruck	5	79 ± 34 vs. 141 ± 25 (+1K) - (3x)	78 ± 11 vs. 126 ± 22 (+1K) - (3x)	21 ± 4 vs. 32 ± 5 (+1K) - (3x)	3.8 vs. 8.2 (+1K) - (3x)	n.s. (1x) 8392 (4065) vs. 16275 (5330) ms ² /HZ (1x) - (3x)	N.s. (1x) 0,28-34,63 vs. 0,35-37,72 nu (2x) 582.3(518.9) vs. 750.1 (582.9) ms ² /HZ - (1x)	n.s. (1x) 0,71-38,12 vs. 0,64- 33,79 nu (2x) 572 vs. 731 ms ² (1x) - (1x)	n.s. (2x) - (1x) 1,28-3,39 vs. 0,91- 2,23	- (5x)
Adipositas	7	n.s. (1x) Korr. (2x) logSDNN: 2.08±0.11 vs. 2.14±0.11 107 ± 6 vs. 139 ± 10 (1x) - (2x)	Korr. und log. (2x) 101.8±25.1 vs. 122±22 (K) vs. - (4x)	Korrel. (2x) 25 ± 2 vs. 33 ± 3 (1x) 73.2±37.4 vs. 89±45 (K) - (2x) n.s. (1x)	n.s. (1x) 26.8±16.4 vs. 34±13% (K) Korrel. (1x) - (4x)	logTP: 3.50±0.24 vs. 3.61±0.25 - (6x)	n.s. (2x) 2,07±0,12 vs. 2,43±0,11ms ² (1x) HFnu: 35.69±3.3 vs. 47.3±3.7ms (+1K) Korr. (1x) - (1x)	n.s. (2x) 2,36±0,08 vs. 2,73±0,08ms ² (1x) 2.23±0.31 vs. 2.31±0.34 (+1K) Korr. (1x) - (1x)	n.s. (2x) - (1x) 1.6±0.7 vs. 1.12±0.56 (K) - (4x)	806 ± 15 vs. 1017 ± 42 (1x) K (1x) - (5x)
Metabolisches Syndrom	5	122-131,96 vs. 132-174,59 (2x) Korr. (2x) - (1x)	n.s. (1x) 111 ± 1 vs. 120 ± 3 (1x) Korr. (1x) - (2x)	78,64±35,22 vs. 112,73±81,24 (1x) Korrel. (2x) - (2x)	n.s. (1x) Korrel. (1x) - (3x)	lnTP: 9.44-9.5 vs. 9.60-9.67 (2x) - (3x)	n.s. (1x) Korr. (2x) - (2x)	lnLF: 6,65 vs. 6,91ms Korr. (2x) - (2x)	Korr. (1x) - (4x)	- (5x)
Chronische Herzinsuffizienz	2	112±40 vs. 141±39 (1x) - (1x)	SDNN: 99±38 vs. 127±35 (1x) - (1x)	n.s. (1x) - (1x)	n.s. (1x) - (1x)	log: 9.31 ±0.77 vs. 9.83±0.51 (1x) - (1x)	0.5-4.69 vs. 2.3- 5.05 (2x)	3.0-5.75 vs. 6.45- 15.1 (2x)	n.s. (1x) log: 1.07±0.67 vs. 1.41±0.51	702-834 vs. 770- 817 (2x)

Tabelle 10: Vergleich der HRV-Parameter bei metabolischen Erkrankungen (Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe; * p<0,05, ** p<0,01; n.s. = nicht signifikant; - = keine Daten erhoben; Korr. = Korrelationsstudie; K = Studie an Kindern)

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Magisterarbeit beschäftigt sich mit der Vorhersagekraft der 24-Stunden-Herzfrequenzvariabilität zur Feststellung der metabolischen Erkrankungen Diabetes Mellitus 2, Hypertonie, Adipositas, metabolisches Syndrom und chronische Herzinsuffizienz. Aufgrund der erhaltenen Studienergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass die Gegenwart einer dieser Krankheiten eine Störung der autonomen Funktion zur Folge hat.

Bei Diabetes Mellitus 2 konnte sowohl eine reduzierte parasympathische, als auch ein verringerte sympathisch-parasympathische Aktivität der Patienten beobachtet werden. (Kudat et al. (2007), Percciacante et al. (2006); Stein et al. (2007); Istenes et al. (2014)) Die Auswirkungen können schwerwiegend sein und nicht-willentlich gesteuerte Körperfunktionen wie beispielsweise die Verdauung, die Herztätigkeiten oder den Stoffwechsel beeinträchtigen. Gemeinsam mit Hypertonie scheint Diabetes Mellitus zudem einen additiven Effekt auf die HRV zu haben. (Istenes et al., 2014) Stein et al. (2007), aber auch Rodriguez-Colon et al. (2010) stellten zudem Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz, erhöhtem Blutglukosespiegel und verringerten HRV-Parametern fest. Somit rückt die Prävention von Diabetes Mellitus 2 einmal mehr in den Vordergrund, um dessen Entstehung erst gar nicht zu ermöglichen.

Hypertonie scheint Studien zu Folge zu ähnlichen Auswirkungen auf die autonome Funktion zu führen wie Diabetes Mellitus 2. Auch Patienten mit Bluthochdruck wiesen signifikant verringerte parasympathische und sympathisch-parasympathische Parameter auf. (Yue et al., 2014) Präventionsmaßnahmen gegen Hypertonie sollten in Hinblick auf eine gesunde autonome Körperfunktion an erster Stelle stehen, denn bereits bei hoch-normalen Blutdruckwerten treten Veränderungen der HRV auf. (Doğru et al. 2010) Außerdem können bereits Kinder von einer autonomen Funktionsstörung durch Bluthochdruck betroffen sein, wodurch es zu einer sympathischen Überfunktion kommen kann. (Havlicekova et al., 2009) Außerdem wird ein gestörter 24-Stunden-Rhythmus bei hypertonen Kindern vermutet und von Xie et al. (2013) belegt.

Adipositas-Patienten wurden in einer Vielzahl an Studien aufgrund eines erhöhten Bauchumfangs, sowie erhöhter Körperfettmassen mit einer Störung der autonomen Funktion in Verbindung gebracht. (Poliakova et al. 2012; Ntougou- Assoumou et al., 2011; Windham et al., 2013) Der BMI scheint dabei eine geringere Rolle zu spielen. Erneut konnten schwerwiegende Veränderungen der HRV auch bei Kindern festgestellt werden. (Taşçılar et al., 2011)

Wenig überraschend erscheint die große Fähigkeit der Prädiktion des metabolischen Syndroms durch die HRV, da sich dieses aus den oben genannten Risikofaktoren beziehungsweise Erkrankungen zusammensetzt. Erneut konnte eine Reduktion der parasympathischen und sympathisch-parasympathischen Aktivität ermittelt werden. Aydin et al. (2013) Ein äußerst wichtiger Risikofaktor stellt ein hoher Blutzuckerwert dar. Einige Studien konnten Korrelationen zwischen dem Blutglukoselevel und einigen HRV-Parametern feststellen. (Jarczok et al., 2012; Poliakova et al., 2012) Zudem spielt die Anzahl an vorhandenen Risikofaktoren beim metabolischen Syndrom eine entscheidende Rolle für die Funktion des autonomen Systems. (Gehi et al., 2009; Stein et al., 2007)

Bei PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz stellt die HRV einen sehr guten Prädiktor für kardiale Ereignisse und Mortalität dar. (Smilde et al., 2009; Bilchik et al., 2002; Bonaduce et al., 1999; Szabo et al., 1997; Ponikowski et al., 1997) Es konnten jedoch ausschließlich zwei Studien ermittelt werden, welche die HRV von kranken Personen mit jener einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. (Saul et al., 1988; Bigger et al., 1995) Die sympathisch-parasympathische Aktivität war dabei signifikant reduziert (SDNN, SDANNi und logLF), HF war jedoch der einzige parasympathische Parameter, welcher signifikant verringert war. Der Einfluss der CHI auf die autonome Funktion sollte mit Hilfe von 24-Stunden-HRV-Messungen in weiteren Studien untersucht werden, um endgültige und sichere Aussagen zur Vorhersagekraft der HRV treffen zu können.

Die Unterscheidung der metabolischen Erkrankungen anhand der HRV-Parameter war nach Analyse der vorliegenden Studien nicht möglich. Zum einen wurden unterschiedliche Messgrößen bei der Auswertung verwendet, sodass ein Vergleich der Ergebnisse nicht möglich war und zum anderen war die Anzahl an Studien relativ gering. Rasic-Milotinovic et al. (2008) verglichen in ihrer Studie die HRV von PatientInnen mit Diabetes Mellitus und metabolischem Syndrom und kamen zu dem Schluss, dass sich die HRV-Parameter- mit Ausnahme der VLFIn- in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden. Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um diese Erkenntnisse zu bestätigen und einen ausführlichen Vergleich durchführen zu können.

6 Literaturverzeichnis

- Alberti, K. G. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059-1062.
- Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic Medicine*, 23(5), 469-480.
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., ... & Smith, S. C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
- Alwan, A. (2011). Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization.
- American Diabetes Association. (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 36(Supplement 1), S67-S74.
- Appell, H. J., & Stang-Voss, C. (2008). Funktionelle Anatomie der Organsysteme. *Funktionelle Anatomie: Grundlagen sportlicher Leistung und Bewegung*, 123-165.
- Balcioğlu, S., Arslan, U., Türkoğlu, S., Özdemir, M., & Çengel, A. (2007). Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *The American journal of cardiology*, 100(5), 890-893.
- Barthélémy, J. C., Pichot, V., Dauphinot, V., Celle, S., Laurent, B., Garcin, A., ... & Roche, F. (2009). Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. *Neuroepidemiology*, 29(1-2), 18-28.
- Baur, D. M., Klotsche, J., Hamnvik, O. P. R., Sievers, C., Pieper, L., Wittchen, H. U., ... & Mantzoros, C. S. (2011). Type 2 diabetes mellitus and medications for type 2 diabetes mellitus are associated with risk for and mortality from cancer in a German primary care cohort. *Metabolism*, 60(10), 1363-1371.
- Bauriedel, G., Skowasch, D., & Lüderitz, B. (2005). Die chronische Herzinsuffizienz. *Deutsches Ärzteblatt*, 102, 592-601.
- Bazett, H. C. (1920). An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*, 7, 353-370.
- Ben, Q., Xu, M., Ning, X., Liu, J., Hong, S., Huang, W., ... & Li, Z. (2011). Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer*, 47(13), 1928-1937.
- Bigger, J. T., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Schneider, W. J., & Stein, P. K. (1995). RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*, 91(7), 1936-1943.
- Bilchick, K. C., Fetis, B., Djoukeng, R., Gross Fisher, S., Fletcher, R. D., Singh, S. N., ... & Berger, R. D. (2002). Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *The American journal of cardiology*, 90(1), 24-28.
- Bonaduce, D., Petretta, M., Marciano, F., Vicario, M. L., Apicella, C., Rao, M. A., ... & Volpe, M. (1999). Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *American heart journal*, 138(2), 273-284.
- Bundesärztekammer, K. B. (2013). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, et al.(eds.): Nationale Versorgungsleitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes. Kurzfassung. Berlin.
- Casolo, G., Balli, E., Taddei, T., Amuhasi, J., & Gori, C. (1989). Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *The American journal of cardiology*, 64(18), 1162-1167.

- Chen X und Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117(25): 3171-80.
- Cohen, M., Syme, C., McCrindle, B. W., & Hamilton, J. (2013). Autonomic nervous system balance in children and adolescents with craniopharyngioma and hypothalamic obesity. *European Journal of Endocrinology*, 168(6), 845-852.
- Doğru, M. T., Şimşek, V., Şahin, Ö., & Özer, N. (2010). Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels. *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi: Türk Kardiyoloji Derneğinin yayın organıdır*, 38(3), 182.
- Eller-Berndl, D. (2010). *Herzratenvariabilität*. Verlagshaus der Ärzte.
- Esperer, H. D., Esperer, C., & Cohen, R. J. (2008). Cardiac arrhythmias imprint specific signatures on Lorenz plots. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 13(1), 44-60.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491– 498.
- Gawrik, W. (2010). Adipositas bei Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter. Adipositas- Online: Zugriff am 4.6.2014: <http://www.adipositas-online.info/index.php/home/5-fachleute/45-adipositas-bei-kraniopharyngeom-im-kindes-und-jugendalter?format=pdf>
- Gehring, M. (2007). Beeinflussung der Berechnung der heart rate turbulence durch die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen (Doctoral dissertation).
- Gesundheitsbericht des Bundes (2006). *Gesundheit in Deutschland*. Berlin, Robert Koch-Institut, 224.
- Goldstein, L. B., Bushnell, C. D., Adams, R. J., Appel, L. J., Braun, L. T., Chaturvedi, S., ... & Pearson, T. A. (2011). on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, and Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Stroke*, 42(2), 517-584.
- Grote, V. A., Becker, S., & Kaaks, R. (2010). Diabetes mellitus type 2—an independent risk factor for cancer?. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 118(01), 4-8.
- Hagen, B., Altenhofen, L., Blaschy, S., Groos, S., Kretschmann, J., & Schmidt, A. (2010). Qualitätssicherungsbericht 2009 Disease-Management-Programme in Nordrhein. Bericht, Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung, Düsseldorf.
- Harvey, A. E., Lashinger, L. M., & Hursting, S. D. (2011). The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1229(1), 45-52.
- Häring, H. U., Gallwitz, B., Müller-Wieland, D., & Usadel, K. H. (2011). *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag.
- Havlíčková, Z., Tonhajzerová, I., Jurko Jr, A., Jesenák, M., Durdík, P., Nosál, S., ... & Bánovcin, P. (2009). Cardiac autonomic control in adolescents with primary hypertension. *European journal of medical research*, 14(Suppl 4), 101.
- He, F., Shaffer, M. L., Li, X., Rodriguez-Colon, S., Wolbrette, D. L., Williams, R., ... & Liao, D. (2011). Individual-level PM2. 5 exposure and the time course of impaired heart rate variability: the APACR Study. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 21(1), 65-73.
- Heidenreich, P. A., Trogon, J. G., Khavjou, O. A., Butler, J., Dracup, K., Ezekowitz, M. D., ... & Woo, Y. J. (2011). Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States a policy statement from the American heart association. *Circulation*, 123(8), 933-944.
- Hellmich, S., & Hellmich, B. (2011). *Mündliche Prüfung Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag.
- Hermida, R. C., Ayala, D. E., Mojón, A., & Fernández, J. R. (2013). Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level-the “normotensive non-dipper” paradox. *Chronobiology international*, 30(1-2), 87-98.
- Herzratenvariabilität. HRV-Technik. Zugriff am 6.Juli 2014 unter <http://www.hrv.cc/hrv/index.php/hrv-technik>

- Hon, E. H., & Lee, S. T. (1963). ELECTRONIC EVALUATION OF THE FETAL HEART RATE. VIII. PATTERNS PRECEDING FETAL DEATH, FURTHER OBSERVATIONS. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 87, 814.
- Hoppe, U. C., & Erdmann, E. (2001). Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie–Herz- und Kreislaufforschung. Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. *Zeitschrift für Kardiologie*, 90(3), 218-237.
- Horn, F. (2009). *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium*. Georg Thieme Verlag.
- Houseknecht, K. L., Baile, C. A., Matteri, R. L., & Spurlock, M. E. (1998). The biology of leptin: a review. *Journal of animal science*, 76(5), 1405-1420.
- Hunt, S. A., Baker, D. W., Chin, M. H., Cinquegrani, M. P., Feldman, A. M., Francis, G. S., ... & Smith, S. C. (2001). ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*, 104(24), 2996-3007.
- Istenes, I., Körei, A. E., Putz, Z., Németh, N., Martos, T., Keresztes, K., ... & Kempler, P. (2014). Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 30(4), 305-312.
- Jarczok, M. N., Li, J., Mauss, D., Fischer, J. E., & Thayer, J. F. (2013). Heart rate variability is associated with glycemic status after controlling for components of the metabolic syndrome. *International journal of cardiology*, 167(3), 855-861.
- Jensen-Urstad, K., Storck, N., Bouvier, F., Ericson, M., Lindbland, L. E., & Jensen-Urstad, M. (1997). Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiologica Scandinavica*, 160(3), 235-241.
- Kahle, W. (2009). *Taschenatlas Anatomie: Nervensystem und Sinnesorgane (Vol. 3)*. M. Frotscher (Ed.). Georg Thieme Verlag.
- Kaplan, N. M. (1989). The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of internal medicine*, 149(7), 1514-1520.
- Karason, K., Mølgaard, H., Wikstrand, J., & Sjöström, L. (1999). Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *The American journal of cardiology*, 83(8), 1242-1247.
- Kay, S. M., & Marple Jr, S. L. (1981). Spectrum analysis—a modern perspective. *Proceedings of the IEEE*, 69(11), 1380-1419.
- Kerner, W., Brückel, J., Böhm, B. O., Scherbaum, W. A., Lauterbach, K. W., & Joost, H. G. (2012). Definition, klassifikation und diagnostik des diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 7(S 02), S84-S87.
- Kilpeläinen, T. O., Qi, L., Brage, S., Sharp, S. J., Sonestedt, E., Demerath, E., ... & Jansson, J. O. (2011). Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS medicine*, 8(11), e1001116.
- Klinge, R. (2011). *Das Elektrokardiogramm: Leitfaden für Ausbildung und Praxis*. Georg Thieme Verlag.
- Kudat, H., Akkaya, V., Sozen, A. B., Salman, S., Demirel, S., Ozcan, M., ... & Guven, O. (2006). Heart rate variability in diabetes patients. *Journal of international medical research*, 34(3), 291-296.
- Kylin, E. (1923). Studien ueber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamiesyndrom. *Zentralblatt für innere Medizin*, 44, 105-127.
- Langley, J. N. (1903). The autonomic nervous system. *Brain*, 26(1), 1-26.
- Leake, C. D. (1962). The historical development of cardiovascular physiology. *Handbook of Physiology: Circulation*, 1, 11-22.

- Li, J., & Siegrist, J. (2012). Physical activity and risk of cardiovascular disease—a meta-analysis of prospective cohort studies. *International journal of environmental research and public health*, 9(2), 391-407.
- Li, J., & Shi, Q. (2013). The Incidence of Neuropathy in the Seniors (≥ 65 Year old) with and without Diabetes, a Population Study (P01. 124). *Neurology*, 80, 1071.
- Li, K., Hüsing, A., & Kaaks, R. (2014). Lifestyle risk factors and residual life expectancy at age 40: a German cohort study. *BMC medicine*, 12(1), 59.
- Liao, D., Shaffer, M. L., Rodriguez-Colon, S., He, F., Li, X., Wolbrette, D. L., ... & Cascio, W. E. (2010). Acute adverse effects of fine particulate air pollution on ventricular repolarization. *Environmental health perspectives*, 118(7), 1010.
- Liebl, A., Neiß, A., Spannheimer, A., Reitberger, U., Wagner, T., & Görtz, A. (2001). Kosten des Typ-2-diabetes in deutschland. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 126(20), 585-589.
- Löllgen, H. (1999). Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*, 96(31-32), 45.
- Lumeng, C. N., & Saltiel, A. R. (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*, 121(6), 2111-2117.
- Malik, M., & Camm, A. J. (1995). *Heart rate variability*. Armonk, NY.
- Malik, M., Bigger, J. T., Camm, A. J., Kleiger, R. E., Malliani, A., Moss, A. J., & Schwartz, P. J. (1996). Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European heartjournal*, 17(3), 354-381.
- Mancia, G., Redon, J., Narkiewicz, K., Nilsson, P. M., Burnier, M., Viigimaa, M., ... & Belgium, P. V. D. B. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 34, 2159-2219.
- Martini, G., Riva, P., Rabbia, F., Molini, V., Ferrero, G. B., Cerutti, F., ... & Veglio, F. (2001). Heart rate variability in childhood obesity. *Clinical Autonomic Research*, 11(2), 87-91.
- Maser, R. E., Mitchell, B. D., Vinik, A. I., & Freeman, R. (2003). The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes a meta-analysis. *Diabetes care*, 26(6), 1895-1901.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.
- May, O., & Arildsen, H. (2011). Long-term predictive power of heart rate variability on all-cause mortality in the diabetic population. *Acta diabetologica*, 48(1), 55-59.
- McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., ... & Lamin, H. A. B. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 33(14), 1787-1847.
- Middeke, M. (2004). *Arterielle Hypertonie: Empfohlen von der Deutschen Hochdruckliga/Deutsche Hypertonie Gesellschaft*. Georg Thieme Verlag.
- Molfino, A., Fiorentini, A., Tubani, L., Martuscelli, M., Fanelli, F. R., & Laviano, A. (2009). Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability. *European journal of clinical nutrition*, 63(10), 1263-1265.
- Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., ... & Eisenberg, M. J. (2010). The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(14), 1113-1132.
- Mozumdar, A., & Liguori, G. (2011). Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among US adults: NHANES III to NHANES 1999–2006. *Diabetes care*, 34(1), 216-219.
- Müller, H. L. (2011). Consequences of craniopharyngioma surgery in children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1981-1991.

- New York Heart Association. (1964). Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. Little, Brown.
- Niskanen, J. P., Tarvainen, M. P., Ranta-Aho, P. O., & Karjalainen, P. A. (2004). Software for advanced HRV analysis. *Computer methods and programs in biomedicine*, 76(1), 73-81.
- Nolan, J., Batin, P. D., Andrews, R., Lindsay, S. J., Brooksby, P., Mullen, M., ... & Fox, K. A. (1998). Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). *Circulation*, 98(15), 1510-1516.
- Österreichische Diabetes Gesellschaft. Was ist Diabetes? Zugriff unter: <http://www.oedg.org/diabetes.html>.
- Paulev, PE. & Zubieta- Calleja Gustavo (2004). Textbook in Medical Physiology And Pathophysiology Essentials and clinical problems, 2. Edition.
- Perciaccante, A., Fiorentini, A., Paris, A., Serra, P., & Tubani, L. (2006). Circadian rhythm of the autonomic nervous system in insulin resistant subjects with normoglycemia, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus. *BMC cardiovascular disorders*, 6(1), 19.
- Pichler, M. (1999). Epidemiologie, Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*, 6(12), 604-606.
- Pieterse, C., Schutte, R., & Schutte, A. E. (2014). Autonomic activity and leptin in Africans and whites: the SABPA study. *Journal of hypertension*, 32(4), 826-833.
- Poanta, L., Porojan, M., & Dumitrascu, D. L. (2011). Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, 48(3), 191-196.
- Poliakova, N., Després, J. P., Bergeron, J., Alméras, N., Tremblay, A., & Poirier, P. (2012). Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men. *Metabolism*, 61(9), 1270-1279.
- Ponikowski, P., Anker, S. D., Chua, T. P., Szelemej, R., Piepoli, M., Adamopoulos, S., ... & Coats, A. J. (1997). Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, 79(12), 1645-1650.
- Ramaekers, D., Ector, H., Aubert, A. E., Rubens, A., & Van de Werf, F. (1998). Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective?. *European Heart Journal*, 19(9), 1334-1341.
- Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
- Rodríguez-Colón, S. M., Li, X., Shaffer, M. L., He, F., Bixler, E. O., Vgontzas, A. N., ... & Liao, D. (2010). Insulin resistance and circadian rhythm of cardiac autonomic modulation. *Cardiovasc Diabetol*, 9, 85.
- Rydén, L., Grant, P. J., Anker, S. D., Berne, C., Cosentino, F., Danchin, N., ... & Baranova, E. (2013). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*, 34(39), 3035-3087.
- Saul, J. P., Arai, Y., Berger, R. D., Lilly, L. S., Colucci, W. S., & Cohen, R. J. (1988). Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *The American journal of cardiology*, 61(15), 1292-1299.
- Scuteri, A., Laurent, S., Cucca, F., Cockcroft, J., Cunha, P. G., Mañas, L. R., ... & Nilsson, P. M. (2014). Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *European journal of preventive cardiology*, 2047487314525529.
- Saykrs, B. M. (1973). Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*, 16(1), 17-32.
- Schmidt, R. F., & Birbaumer, N. (2006). *Biologische Psychologie*. Springer.

- Schott, S., Schneeweiss, A., & Sohn, C. (2010). Breast cancer and diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 118(10), 673-677.
- Schubert, L. (2013, 30.Jänner). Prävention des Diabetes Mellitus Typ2. Zugriff am 10.Juli 2014 unter <http://www.uniklinikum-dresden.de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/mk3/klinische-abteilungen/diabetologie/pravention-des-diabetes-mellitus-typ-2>
- Schuster, H. P., & Trappe, H. J. (Eds.). (2005). *EKG-Kurs für Isabel*. Georg Thieme Verlag.
- Schwegler, J. S., & Lucius, R. (2011). *Der Mensch-Anatomie und Physiologie*. Georg Thieme Verlag.
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 87(1), 4-14.
- Siegenthaler, W. (2013). *Klinische pathophysiologie*. Georg Thieme Verlag.
- Silverthorn, D. U., & Weber, W. M. (2009). *Physiologie*. Pearson Deutschland GmbH.
- Slany, J., Hitzemberger, G., Zweiker, R., Mayer, G., Rosenkranz, A. R., Watschinger, B., & Wenzel, R. (2010). Praktische Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH) zur Arzt-, Selbst- und ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung. *Journal für Hypertonie-Austrian Journal of Hypertension*, 12(4), 13-20.
- Smilde, T. D., van Veldhuisen, D. J., & van den Berg, M. P. (2009). Prognostic value of heart rate variability and ventricular arrhythmias during 13-year follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *Clinical research in cardiology*, 98(4), 233-239.
- Sørensen, T. I., Echwald, S., & Holm, J. C. (1996). Leptin in obesity. *BMJ: British Medical Journal*, 313(7063), 953.
- Statistik Austria. (2013, 29.Juli). Todesursachen in Österreich 2012. Zugriff am 10.März 2014 unter https://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_ausgewaehte/index.html.
- Steffers, G., & Credner, S. (2011). *Allgemeine Krankheitslehre und Innere Medizin für Physiotherapeuten*. Georg Thieme Verlag.
- Stein, P. K., Barzilay, J. I., Domitrovich, P. P., Chaves, P. M., Gottdiener, J. S., Heckbert, S. R., & Kronmal, R. A. (2007). The relationship of heart rate and heart rate variability to nondiabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: The Cardiovascular Health Study. *Diabetic medicine*, 24(8), 855-863.
- Suarez, G. A., Clark, V. M., Norell, J. E., Kottke, T. E., Callahan, M. J., O'Brien, P. C., ... & Dyck, P. J. (2005). Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(2), 240-245.
- Szabó, B. M., van Veldhuisen, D. J., van der Veer, N., Brouwer, J., De Graeff, P. A., & Crijns, H. J. (1997). Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, 79(7), 978-980.
- Sztajzel, J., Golay, A., Makoundou, V., Lehmann, T. N. O., Barthassat, V., Sievert, K., ... & Bobbioni-Harsch, E. (2009). Impact of body fat mass extent on cardiac autonomic alterations in women. *European journal of clinical investigation*, 39(8), 649-656.
- Tarvainen, M. P., Niskanen, J. P., Lipponen, J. A., Ranta-Aho, P. O., & Karjalainen, P. A. (2014). Kubios HRV—Heart rate variability analysis software. *Computer methods and programs in biomedicine*, 113(1), 210-220.
- Tarvainen, M. P., Georgiadis, S.D., Ranta-Aho, P.O. & P.A.Karjalainen, Time-varying analysis of heart rate variability signals with Kalman smoother algorithm, *Physiol. Meas.* 27(3) (2006) 225–239.
- Taşçılar, M. E., Yokuşoğlu, M., Boyraz, M., Baysan, O., Köz, C., & Dündaröz, R. (2011). Cardiac autonomic functions in obese children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 3(2), 60.
- Task Force of the European Society of Cardiology, & Task Force of the European Society of Cardiology. (1996). the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability:

- standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 93(5), 1043-1065.
- Tavernier, B., & Jeanne, M. (2014). Heart Rate Variability. In *Monitoring Technologies in Acute Care Environments* (pp. 109-115). Springer New York.
- Thayer, J. F., Yamamoto, S. S., & Brosschot, J. F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology*, 141(2), 122-131.
- Thurneysen, A. (Ed.). (2009). *Kontraste in der Medizin: zur Dialektik gesundheitlicher Prozesse* (Vol. 12). Peter Lang.
- Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R., & Atkinson, M. (1998). Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(3), 593-601.
- Umpierre, D., Ribeiro, P. A., Kramer, C. K., Leitão, C. B., Zucatti, A. T., Azevedo, M. J., ... & Schaan, B. D. (2011). Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 305(17), 1790-1799.
- Vague, J. (1947). Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Presse Med*, 30, 339-340.
- Vucenik, I., & Stains, J. P. (2012). Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1271(1), 37-43.
- Wabitsch, M., Moss, A., Denzer, C., & Fischer-Posovsky, P. (2012). Das metabolische Syndrom. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 160(3), 277-292.
- Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*, 27(6), 1487-1495.
- Watschinger, B., Arbeiter, K., Auer, J., Drexel, H., Eber, B., Fasching, P., ... & Zweiker, R. (2013). Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). *Journal of Hypertension*, 17(3), 99-108.
- Windham, B. G., Fumagalli, S., Ble, A., Sollers, J. J., Thayer, J. F., Najjar, S. S., ... & Ferrucci, L. (2012). The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *Journal of obesity*, 2012.
- Withrow, D., & Alter, D. A. (2011). The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obesity reviews*, 12(2), 131-141.
- Wolf, M. M., Varigos, G. A., Hunt, D., & Sloman, J. G. (1978). Sinus arrhythmia in acutemyocardialinfarction. *The Medical Journal of Australia*, 2(2), 52-53.
- World Health Organization. (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation.
- World Health Organization. (2011). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation.
- World Health Organization (2014). Obesity and overweight. Zugriff am 26.5.2014 unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Xhyheri, B., Manfrini, O., Mazzolini, M., Pizzi, C., & Bugiardini, R. (2012). Heart rate variability today. *Progress in cardiovascular diseases*, 55(3), 321-331.
- Xie, GL., Wang, J., Zhou, J., Xu, H., Sun, JH., & Yang, SR. (2013). Association of High Blood Pressure with Heart Rate Variability in Children. *Iranian journal of pediatrics*, 23(1), 37.
- Yue, W. W., Yin, J., Chen, B., Zhang, X., Wang, G., Li, H., ... & Jia, R. Y. (2014). Analysis of Heart Rate Variability in Masked Hypertension. *Cell biochemistry and biophysics*, 1-4.
- Zahorska-Markiewicz, B., Kuagowska, E., Kucio, C., & Klin, M. (1993). Heart rate variability in obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 17(1), 21-23.

- Ziegler, D., Keller, J., Maier, C., & Pannek, J. (2012). Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 7(S 02), S88-S98.
- Zulfiqar, U., Jurivich, D. A., Gao, W., & Singer, D. H. (2010). Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *The American journal of cardiology*, 105(8), 1181-1185.

Kurzzusammenfassung

Metabolische Erkrankungen (MEs) stellen vor allem in den Industriestaaten eine große Herausforderung dar, weil sie Schmerz und Leid bei den betroffenen Patienten auslösen und eine schwere wirtschaftliche Last für das Gesundheitssystem sind. In der vorliegenden Masterarbeit wird mit Hilfe einer umfassenden Literaturrecherche hermeneutisch untersucht, ob Diabetes Mellitus Typ 2 (DM2), Hypertonie, Adipositas, das metabolische Syndrom (MetS) und die chronische Herzinsuffizienz (CHI) auf nicht-invasive Weise durch die 24-Stunden-Herzfrequenzvariabilitätsmessung (24h-HRV) festgestellt werden können. Dabei zeigt sich, dass Patienten mit DM2 aber auch dem MetS signifikant reduzierte parasympathische (pNN50, rMSSD und HF) und sympathisch-parasympathische Parameter (SDNN, LF) aufweisen. Ähnlich verhalten sich diese bei Bluthochdruck-Patienten, wobei von einem additiven Effekt von DM2 und Hypertonie ausgegangen wird. Bei der Adipositas spielt vor allem der Körperfettgehalt eine entscheidende Rolle und bewirkt eine autonome Dysbalance, auch bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen. Die CHI löst ebenfalls eine autonome Funktionsstörung aus. Die 24h-HRV-Messung besitzt daher als nicht-invasive Methode eine gute Vorhersagekraft für die in der Arbeit behandelten MEs.

Summary

Metabolic diseases (MDs) are a challenge in industrial countries, because they lead to pain of the affected patients on the one hand and to a heavy economical burden on the health care system on the other hand. Aim of the presented master's thesis was to evaluate hermeneutically whether the non-invasive method of the 24-hours-heart rate variability (24h-HRV) enables the determination of Diabetes Mellitus type 2 (DM2), hypertension, obesity, the metabolic syndrome (MetS) and chronic heart failure (CHI). The results of the investigation suggest significantly reduced parasympathetic (pNN50, rMSSD und HF) and sympathetic-parasympathetic parameters (SDNN, LF) in DM2-patients and also in patients with MetS. Patients with hypertension showed similar data, but additive effects of DM2 and hypertension were observed. In obese persons the body fat mass plays an important role for an autonomic dysbalance. These effects have also been found in adipose and obese children and adolescents. CHI did also lead to autonomic disturbances. Summarizing the 24h-HRV may serve as a good non-invasive method to predict MEs treated in this master's thesis.

6.1 Eigenhändig unterfertigte Erklärung

„Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit *selbstständig verfasst habe* und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit wurde daher weder an einer anderen Stelle eingereicht (z.B. für andere Lehrveranstaltungen) noch von anderen Personen (z.B. Arbeiten von anderen Personen aus dem Internet) vorgelegt.“



Lebenslauf

Name: Christian Paumann
Staatsbürgerschaft: Österreich
Religionsbekenntnis: römisch-katholisch

Schulbildung:

2012- dato	Universität Wien- Magister- und Masterstudium Sportwissenschaften und Ernährungswissenschaften
2008-2012	Universität Wien- Bakkalaureatsstudien Sportwissenschaften und Ernährungswissenschaften
2007-2008	Zivildienst- Rotes Kreuz Scheibbs
1999-2007	Bundesgymnasium/Bundesrealgymnasium Wieselburg/Erlauf
1995-1999	Volksschule Scheibbs