Medizinischen Klinik und Poliklinik I
LMU Klinikum
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Steffen Massberg

EKG-basierte Biomarker als Maß des kardialen autonomen Tonus in einer Bevölkerungsstichprobe

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Felix Wenner
aus
München
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Axel Bauer
Mitberichterstatter:	PD Dr. Peter Steinbigler Prof. Dr. Eva Grill
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. Konstantinos Rizas
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	02.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis **6**

Tabellenverzeichnis **7**

Formel-Verzeichnis **8**

Notiz zur Gleichberechtigung aller Geschlechter **9**

1 Einleitung **10**

1.1 Hintergrund **10**

1.2 Zeitreihenanalysen aus EKG-Signalen als Marker des autonomen Tonus am Herzen **11**

1.3 Konventionelle EKG-basierte Autonomietestungen: die HRV-Parameter **12**

1.3.1 Zeitbasierte HRV-Parameter 14

1.3.1.1 Standard Deviation of the Normal-to-Normal interval (SDNN) 14

1.3.1.2 Standard Deviation of the Average Normal-to-Normal interval (SDANN) 14

1.3.1.3 Root of Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal intervals (RMSSD) 14

1.3.1.4 NN50 und pNN50 15

1.3.1.5 HRV-Index 15

1.3.2 Frequenzbasierte HRV-Parameter 15

1.4 Moderne EKG-basierte autonome Funktionstestungen **16**

1.4.1 Deceleration Capacity (DC) 17

1.4.2 Periodic Repolarization Dynamics (PRD) 18

1.5 Referenzwerte EKG-basierter Biosignalanalysen **20**

1.6 Ziele der Arbeit **23**

2 Material und Methoden 24

2.1 Patientenkollektiv und Studienaufbau 24

2.2 Erhebung und Auswertung der Elektrokardiogramme 27

2.3 Berechnung EKG-basierter Biomarker 28

2.3.1 Berechnung der klassischen HRV-Parameter 28

2.3.2 Berechnung der DC 28

2.3.3 Berechnung der PRD 31

2.4 Endpunkte 34

2.5 Statistische Auswertungen 34

3 Ergebnisse 36

3.1 Patientencharakteristik und Mittelwerte erhobener EKG-basierter Biomarker 36

3.2 Korrelation EKG-basierter Biomarker mit Alter 39

3.3 Korrelationen EKG-basierter Biomarker mit Geschlecht 41

3.4 Korrelationen EKG-basierter Biomarker zueinander 42

3.5 Kontinuierliche Mortalitätsprädiktion gängiger HRV-Parameter 44

3.6 Mortalitätsprädiktion von DC und PRD 45

4 Diskussion 53

4.1 Mittelwerte der HRV-Parameter und der PRD 53

4.1.1 Mittelwerte der klassischen zeitbasierten HRV-Parameter 53

4.1.2 Mittelwerte der klassischen frequenzbasierten HRV-Parameter 54

4.1.3 Mittelwert der DC 54

4.1.4 Mittelwert der PRD 54

4.2 Korrelation EKG-basierter Biomarker mit Alter und Geschlecht 55

4.3 Korrelation EKG-basierter Biomarker zueinander 56

4.4 Mortalitätsprädiktion der HRV-Parameter 57

4.5 Mortalitätsprädiktion von DC und PRD 57

4.6 Einschränkungen 58

4.7 Ausblick 59

4.7.1 DC und PRD in klinischer Anwendung 59

4.7.2 Wiederholte Risiko-Bewertung im zeitlichen Verlauf 59

5 Zusammenfassung 60

6 Literaturverzeichnis 62

7 Abkürzungsverzeichnis 66

8 Lebenslauf 68

9 Eidesstattliche Versicherung 69

10 Danksagung 70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung frequenzbasierter HRV-Parameter 16
Abbildung 2: Patientenkollektiv 26
Abbildung 3: Berechnung der DC im PRSA-Verfahren 30
Abbildung 4: Berechnung der PRD 33
Abbildung 5: Alters-Histogramm 36
Abbildung 6: Kontinuierliche Mortalitätsprädiktion der DC im zeitlichen Verlauf 46
Abbildung 7: Kontinuierliche Mortalitätsprädiktion der PRD im zeitlichen Verlauf 47
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität in anhand der DC eingeteilten Risikogruppen 51
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität in anhand der PRD eingeteilten Risikogruppen 52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter der HRV (*Heart Rate Variability*) im Überblick 13
Tabelle 2: DC und PRD im Überblick 17
Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen gängiger HRV-Parameter und der PRD aus relevanten Studien 21
Tabelle 4: Patientencharakteristik 37
Tabelle 5: Endpunkte 39
Tabelle 6: Mittelwerte gängiger HRV-Parameter und der PRD in unterschiedlichen Altersgruppen 40
Tabelle 7: Mittelwerte gängiger HRV-Parameter und der PRD aufgeteilt nach Geschlecht 41
Tabelle 8: Korrelationen von mittlerer Herzfrequenz, HRV-Parametern und PRD zueinander 43
Tabelle 9: Kontinuierliche Mortalitätsprädiktion gängiger HRV-Parameter (univariat) 44
Tabelle 10: Kontinuierliche Mortalitätsprädiktion von PRD und DC (multivariat) 48
Tabelle 11: Univariate Assoziation von Hochrisiko- und Intermediär-Risikobereichen der PRD und der DC mit der 5-Jahres-Mortalität, 6-Jahres-Mortalität und 7-Jahres-Mortalität 50

Formel-Verzeichnis

Gleichung 1: Berechnung der DC aus dem PRSA-Signal 28
Gleichungen 2 und 3: Berechnung des gewichteten Azimut (*Weight-Averaged Azimuth*, WAA) und der gewichteten Elevation (*Weight-Averaged Elevation*, WAE) 32
Gleichung 4: Berechnung von dT° mittels Skalarprodukt 32

Notiz zur Gleichberechtigung aller Geschlechter

In der folgenden Arbeit wird zur leichteren Lesbarkeit meist die maskuline Form personenbezogener Substantive oder Pronomen verwendet. Dies soll geschlechtsneutral verstanden werden und schließt sprachlich jegliche Geschlechtsidentifikation mit ein.

Wird bei wissenschaftlichen Analysen eine Unterscheidung von weiblichem und männlichem Geschlecht vorgenommen, so bezieht sich dies allein auf die biologische Dimension des Geschlechtsbegriffes.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Der britische Physiologe John Newport Langley führte 1898 den Begriff des autonomen Nervensystems ein und beschrieb dieses in wesentlichen Punkten bereits so, wie es auch heute noch Gültigkeit hat [1]. Die Idee eines unwillkürlich tätigen, unabhängigen Teils des Nervensystems, welches die meisten Körperfunktionen steuert und koordiniert, findet sich jedoch bereits bei Galen von Pergamon im zweiten Jahrhundert nach Christus. Zu diesen Körperfunktionen zählte man auch bereits die Funktion des Herzens. Auch der Einfluss dieser unabhängigen Nervenstrukturen auf die kardiovaskuläre Mortalität war bereits früh Gegenstand experimenteller Forschung [2].

In den 1960er Jahren kam man von der damals vornehmlich vaskulär-anatomischen Sichtweise auf die Pathogenese der koronaren Herzkrankheit ab. Man betrachtete zunehmend aus heutiger Sicht selbstverständliche Ansätze wie gesellschaftlich bedingte Risikofaktoren sowie die Fragestellung nach dem Sauerstoffhaushalt der Herzmuskelzellen im Allgemeinen. Raab ging dabei besonders auf die entscheidende Rolle des autonomen Nervensystems, insbesondere der sympathischen Aktivität am Herzen, ein [3]. Durch ihre positiv inotrope und chronotrope Wirkung wird ein überproportionaler Sauerstoffverbrauch begünstigt, der zu einer ungenügenden Zellversorgung führt. Die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus stellt also einen essentiellen Ansatz in der Prävention der ischämischen Herzkrankheit dar; physischer und emotionaler Stress als sympathische Stimuli gelten längst als kardiovaskuläre Risikofaktoren [4, 5].

Aus experimentellen Studien war der Einfluss der autonomen Aktivität auf die Funktion des Herzens und durch die Blockade des sympathischen Ganglion stellatum sogar eine Interventionsmöglichkeit in diesem Gebiet bekannt. Ohne eine direkte, invasive, im klinischen Alltag nicht praktikable Ableitung der Nervenaktivität war es jedoch nicht möglich die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus abzubilden [6-9].

Ewing et al. versuchten sich den Einfluss des autonomen Nervensystems am Herzen zur nicht-invasiven Detektion autonomer Neuropathie bei Diabetes-Patienten zu Nutze zu machen. Sie entwickelten eine Reihe von Bedside-Tests, welche unter anderem die Herzfrequenz als Merkmal des unbewussten Nervensystems betrachteten. Die Herzfrequenz ist das Produkt der spontanen Sinusknotenentladungsfrequenz, welche wiederum durch Parasympathikus- und Sympathikusaktivität bestimmt wird. Daher erlaubt die Herzfrequenz beziehungsweise die Änderung der Herzfrequenz im zeitlichen Verlauf eine valide Aussage der autonomen Funktion auf der Ebene des Sinusknotens. Anhand eines einzelnen Testes gelang es jedoch nicht, die Ausprägung einer Neuropathie zu charakterisieren [10].

Eine Verbindung zwischen Änderungen der Herzfrequenz und einer erhöhten Mortalität wurde erstmals 1978 gezeigt. Wolf et al. stellten fest, dass Patienten mit einem akuten

Myokardinfarkt, die bei Krankenhausaufnahme eine Sinusarrhythmie aufwiesen, seltener im Krankenhaus verstarben als Patienten, die bei Aufnahme keine Sinusarrhythmie zeigten. Die Autoren definierten dabei eine Sinusarrhythmie über die Varianz der Herzschlag-Intervalle und legten im Grunde damit bereits die klinische Relevanz der Herzschlagvariabilität (*Heart Rate Variability*, HRV) dar. Eine Quantifizierung ihrer Beobachtungen fehlte jedoch [11].

Der weitere Versuch, EKG-basierte Biosignale zur nicht-invasiven, einfachen und schnellen Messung der autonomen Aktivität beziehungsweise einer autonomen Dysfunktion am Herzen zu entwickeln und somit Möglichkeiten der Identifikation von kardiovaskulären Risiko-Patienten zu etablieren, führte zu der Definition zahlreicher Herzschlagvariabilitätsparameter. Seit Ende der 1980er Jahre gelten Parameter der HRV als unabhängige Prädiktionsparameter für Patienten nach akutem Herzinfarkt, jedoch auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen [12-14].

Neben den klassischen HRV-Parametern wurden in der Folge neue HRV-basierte Parameter wie die Dezelerationskapazität des Herzens (*Deceleration Capacity*, DC) beschrieben, die aufgrund konzeptionell anderer mathematischer Ansätze Vorteile bietet [15]. Ein weiterer moderner, EKG-basierter Autonomieparameter des Herzens ist die *Periodic Repolarization Dynamics* (PRD), die nicht wie die HRV-Parameter auf der Betrachtung der Herzschlagvariabilität, sondern auf Veränderungen der T-Wellen als Korrelat der Repolarisation des Herzens beruht [16].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit klassischen sowie den zwei genannten neueren EKG-basierten Markern des autonomen Tonus am Herzen und deren Verteilung und Beschreibung in einer systematischen Bevölkerungsstichprobe.

1.2 Zeitreihenanalysen aus EKG-Signalen als Marker des autonomen Tonus am Herzen

EKG-Signale allgemein bieten eine Vielzahl von Informationen. Zur Testung des autonomen Tonus am Herzen liegt der Fokus auf dynamischen Parametern im Sinne von Zeitreihenanalysen. Dies gilt sowohl für konventionelle als auch modernere Biomarker. Die klassischen Parameter der HRV und die neuere DC betrachten die Zeitreihe aufeinanderfolgender RR-Intervalle, also der Intervalle zwischen den R-Zacken aufeinanderfolgender Normalschläge im EKG [14, 15]. Die PRD hingegen stellt keinen Parameter der Herzschlagvariabilität dar. Ihr liegt die zeitliche Abfolge von Winkeländerungen aufeinanderfolgender T-Wellen-Vektoren (dT°) zugrunde [16].

Parameter, die auf Grundlage zeitlich geordneter Messdaten berechnet werden, sind stets durch die Dauer der zugrundeliegenden Messung und die damit direkt verbundene Länge der Zeitreihe beeinflusst. Zunächst leitete man Marker des autonomen Tonus vor Allem aus 24-Stunden Langzeit EKGs ab, in welchen typischerweise Schwankungen abhängig von Tag und Nacht enthalten sind. Im klinischen Alltag erscheinen jedoch kürzere Messungen als

deutlich praktikabler. Bei diesen fallen jedoch einzelne Ausschläge, Störeinflüsse und die Messumstände mehr ins Gewicht als bei Langzeitmessungen. Beim Erheben von EKG-Signalen zur Bestimmung von Biomarkern als Tests des autonomen Tonus am Herzen muss also stets ein Kompromiss zwischen Praktikabilität und dem damit verbundenen Verlust von Informationen und einer langen Aufzeichnungsdauer eingegangen werden. Die Ergebnisse erhobener Biomarker müssen unter der Berücksichtigung der Aufzeichnungsdauer interpretiert werden [14].

1.3 Konventionelle EKG-basierte Autonomietestungen: die HRV-Parameter

Um den Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Vulnerabilität und dem Tonus des autonomen Nervensystems abzubilden, eignen sich einige Zeitreihenanalyseverfahren, welche auf der Analyse der HRV aus EKG-Signalen basieren.

Betrachtet werden die Herzschlag-zu-Herzschlag-Intervalle (RR-Intervalle), deren Dauer und Variabilität dem Einfluss des autonomen Nervensystems auf den Sinusknoten unterliegt. Die verschiedenen HRV-Parameter zeigen also Mischbilder der Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus, wobei letzterer oft im Vordergrund steht. Erniedrigte Werte der einzelnen Parameter gehen mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einher [14].

Unterschieden werden zeit- und frequenzbasierte Berechnungsmethoden. Die HRV-Parameter der Zeit-Domäne basieren dabei auf mathematisch relativ einfachen Anwendungen, wie der Bestimmung von Standardabweichungen und Mittelwerten der Herzschlag-zu-Herzschlag-Intervalle. Bei frequenzbasierten Analysen wird das Zeitreihensignal der Herzfrequenz als Summe von Schwingungen unterschiedlicher Frequenz betrachtet und die Leistung, oder Power, in bestimmten Frequenzbereichen gemessen [14, 17].

Eine Übersicht über wichtige klassische HRV-Parameter gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Parameter der HRV (*Heart Rate Variability*) im Überblick

Parameter	Beschreibung	Einheit	Relevante Studie, Jahr
SDNN	Standardabweichung aller Normalschlag-zu-Normalschlag-Intervalle (*Standard Deviation of the Normal-to-Normal interval)*	ms	Kleiger et al. [12] 1987
SDANN	Standardabweichung des mittleren Normalschlag-zu-Normalschlag-Intervalles eines 5-minütigen Abschnittes der gesamten EKG-Aufzeichnung (*Standard Deviation of the Average Normal-to-Normal interval*)	ms	
RMSSD	Wurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender Normalschlagintervalle (*Root of Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal intervals*)	ms	Bigger et al. [18] 1992
NN50	Anzahl der Normalschlag-zu-Normalschlag-Differenzen von mehr als 50 ms	Anzahl	Ewing et al. [19] 1984
pNN50	Anteil der NN50 an allen Normalschlag-zu-Normalschlag-Intervallen	%	
HRV-Index (HRVi)	Herzfrequenzvariabilität berechnet aus dem Verteilungshistogramm aller Schlag-zu-Schlag-Intervalle	-	Fei et al. [20] 1996
High Frequency (HF)	Power der Herzfrequenz-Oszillation im Bereich von 0,15 bis 0,4 Hz	ms^2	Bigger et al. [17] 1992
Low Frequency (LF)	Power der Herzfrequenz-Oszillation im Bereich von 0,04 bis 0,15 Hz		
Very Low Frequency (VLF)	Power der Herzfrequenz-Oszillation im Bereich von 0,003 bis 0,04 Hz		
Ultra Low Frequency (ULF)	Power der Herzfrequenz-Oszillation im Bereich von unter 0,003 Hz		

1.3.1 Zeitbasierte HRV-Parameter

1.3.1.1 Standard Deviation of the Normal-to-Normal interval (SDNN)

Die Standardabweichung aller Normalschlag-zu-Normalschlag-Intervalle über 24 Stunden (*Standard Deviation of the Normal-to-Normal interval,* SDNN) stellt einen klassischen zeitbasierten Parameter der HRV dar.

Bereits 1987 konnten Kleiger et al. zeigen, dass eine verminderte SDNN bei 808 Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt mit einer erhöhten Mortalität korrelierte. Patienten mit einer SDNN von weniger als 50 ms hatten dabei im Vergleich zu Patienten mit einer SDNN von größer als 100 ms ein 5,3-fach höheres Risiko in der Follow-Up-Zeit von 31 Monaten zu versterben [12].

In der ATRAMI-Studie (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*) mit 1.284 Postinfarktpatienten zeigte eine verminderte SDNN basierend auf 24-Stunden Langzeit-EKGs von weniger als 70 ms ein 3,2-fach erhöhtes Risiko kardialer Mortalität innerhalb der Follow-Up-Zeit von 21 Monaten [21]. Ähnliche Ergebnisse konnten mit SDNN-Werten aus 5- bis 20-minütigen EKG-Abschnitten erzielt werden [20].

Neben Patientenkollektiven mit Myokardinfarkt kann durch eine verminderte SDNN ebenfalls bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein erhöhtes Mortalitätsrisiko identifiziert werden [22]. Des Weiteren zeigten Alonso et al., dass eine verminderte parasympathische Aktivität gemessen an einer verminderten SDNN aus 2-minütigen EKGs mit einem erhöhten Risiko einhergeht, an Parkinson zu erkranken [23].

1.3.1.2 Standard Deviation of the Average Normal-to-Normal interval (SDANN)

Der SDNN ähnlich ist die *Standard Deviation of the Average Normal-to-Normal interval* (SDANN). Man betrachtet hier das durchschnittliche Normalschlag-zu-Normalschlag-Intervall eines kurzen, meist 5-minütigen, Zeitabschnittes des gesamten, zur Verfügung stehenden EKGs. Nun wird die Standardabweichung aller dieser „Durchschnittsschläge" berechnet. So können Änderungen der Herzfrequenz aufgrund längerfristiger Schwankungen dargestellt werden [14].

1.3.1.3 Root of Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal intervals (RMSSD)

Die *Root of Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal intervals* (RMSSD), die Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender Normalschlagintervalle, stellt einen weiteren zeitbasierten HRV-Parameter dar. Sie wurde 1992 von Bigger et al. beschrieben und zusammen mit der SDNN und frequenzbasierten Analysen untersucht [14, 18].

Durch die Betrachtung von aufeinanderfolgenden Herzschlag-Intervallen gibt sie die kurzfristigere Herzschlagvariabilität wieder und ist weniger abhängig von einer

Langzeitaufzeichnung als die SDNN. Erniedrigte RMSSD-Werte, gemessen aus 2-minütigen EKGs einer Stichprobe von 900 Teilnehmern der *Atherosclerosis Risk in Community* Studie (ARIC), zeigten eine stärkere Assoziation mit einer erhöhten Gesamtmortalität sowie einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil als eine verminderte SDNN [24].

Eine verminderte RMSSD korrelierte analog zur SDNN auch mit einem erhöhten Risiko, an Parkinson zu erkranken [23]. Zudem korrelierten niedrige RMSSD-Werte mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen, unerklärbaren Tod bei Epilepsiepatienten (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy*, SUDEP) [25].

1.3.1.4 NN50 und pNN50

NN50 gibt die Anzahl der Differenzen von aufeinanderfolgenden Normalschlag-zu-Normalschlag-Intervallen an, die größer als 50 ms sind. So stellt dieser Parameter eine Möglichkeit dar, über die Verlangsamung der Herzfrequenz vornehmlich die parasympathische Aktivität am Herzen zu betrachten [19]. Teilt man die NN50 durch die Anzahl aller Normalschlag-zu-Normalschlag-Intervalle, so erhält man die pNN50 in Prozent. Beide Messungen geben wie die RMSSD kurzzeitige Veränderungen der Herzfrequenz wieder und korrelieren mit dieser [14].

1.3.1.5 HRV-Index

Der HRV-Index (HRVi) ist ein integrales und somit geometrisches Maß der Herzfrequenzvariabilität, basierend auf dem Verteilungshistogramm aller Schlag-zu-Schlag-Intervalle innerhalb von 24 Stunden. Er zeigte sich in der Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität nach akutem Myokardinfarkt der SDNN aus 5-minütigen EKGs leicht überlegen [20].

1.3.2 Frequenzbasierte HRV-Parameter

Bei den frequenzbasierten HRV-Parametern wird ein RR-Intervall-Signal in Schwingungen unterschiedlicher Frequenz zerlegt. Betrachtet wird dann die Summe oder Power aller Schwingungen einer bestimmten Frequenz. Dabei unterteilt man die Frequenz in unterschiedliche Spektren. Bigger et al. beschäftigten sich 1992 mit diesen Analysen der Herzfrequenz-Oszillation. Man definierte Bereiche von 0,15 bis 0,4 Hz (*High Frequency*, HF), 0,04 bis 0,15 Hz (*Low Frequency*, LF), 0,003 bis 0,04 Hz (*Very Low Frequency*, VLF) und weniger als 0,003 Hz (*Ultra Low Frequency*, ULF) [17] (Abbildung 1).

Anhand von 331 Patienten der *Cardiac Arrhythmia Pilot Study* (CAPS) konnte für alle vier Frequenzbereiche gezeigt werden, dass eine verminderte Power mit einem erhöhten Mortalitäts-Risiko nach Herzinfarkt assoziiert ist. Dies gilt auch für die LF/HF-Ratio, wenngleich diese der schwächste Mortalitäts-Prädiktor unter den frequenzbasierten Analyseverfahren war [26].

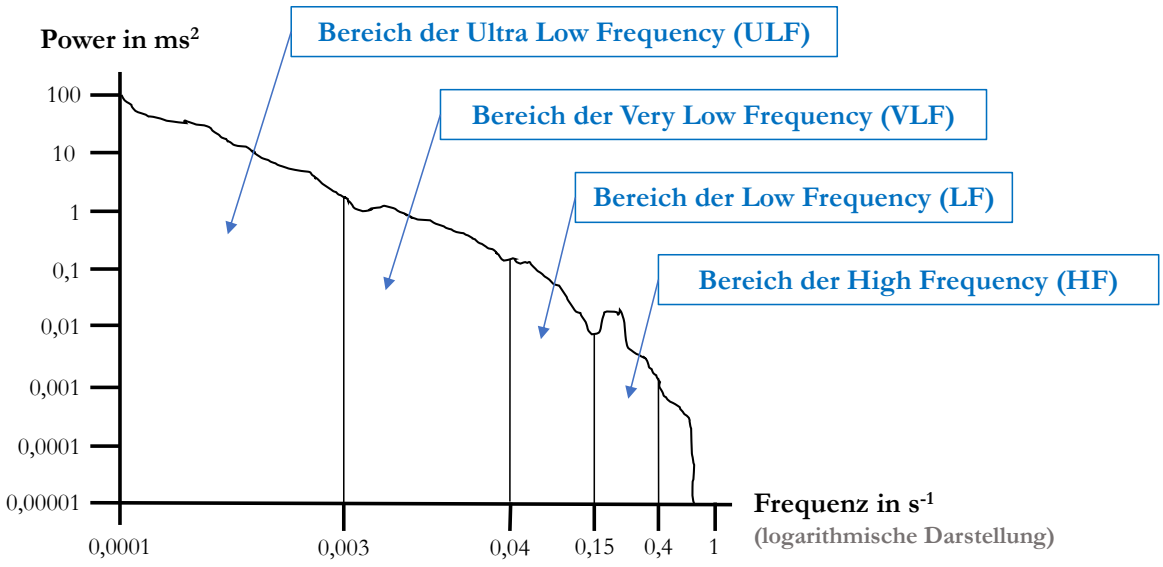

Abbildung 1: Schematische Darstellung frequenzbasierter HRV-Parameter

In einer Kohorte von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten konnten frequenzbasierte HRV-Parameter ebenso wie die klassische SDNN das Entstehen kardiovaskuläre Begleiterscheinungen vorhersagen. Patienten mit kardiovaskulärer autonomer Neuropathie zeigten deutlich niedrigere HRV-Parameter als Patienten mit normaler Funktion des autonomen Nervensystems [27]. Huikuri et al. hatten bereits 1993 gezeigt, dass es bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit vor Episoden Ventrikulärer Tachykardien zu Schwankungen in den frequenzbasierten HRV-Parametern gekommen war [28].

1.4 Moderne EKG-basierte autonome Funktionstestungen

Wie oben erwähnt wurden neben den klassischen HRV-Parametern in der Folge eine Reihe von „modernen" HRV-Parametern beschrieben. Hierzu zählen unter anderem die sogenannten Parameter der nichtlinearen Dynamik oder Parameter der Fraktalanalyse wie die *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA) oder die *Heart Rate Turbulence* (HRT) [29, 30].

In dieser Arbeit sollen mit der sogenannten Dezelerationskapazität des Herzens (*Deceleration Capacity*, DC) und der *Periodic Repolarization Dynamics* (PRD) zwei Marker der autonomen Funktion untersucht werden, an deren Entwicklung Mitglieder der Arbeitsgruppe für Biosignalanalyse an der Ludwig Maximilians Universität München (LMU) maßgeblich beteiligt waren.

Die DC ist ein integrales Maß sämtlicher Einflüsse, die an einer Verlangsamung der Herzfrequenz beteiligt sind. Analog zu den klassischen HRV-Parametern beruht die DC auf

Zeitreihenanalysen der Schlag-zu-Schlagintervalle und bezieht sich somit auf die autonome Funktion des Sinusknotens. Die DC bemisst dabei vornehmlich vagale Einflüsse am Herzen [15].

Im Gegensatz zu Zeitreihen von Schlag-zu-Schlagintervallen quantifiziert die PRD dynamische Veränderungen der Repolarisationsabläufe des Herzens (T-Wellen), welche im Wesentlichen durch sympathische Einflüsse gesteuert werden. [16].

Durch die Betrachtung beider Gegenspieler des autonomen Tonus ergänzen sich diese beiden neueren Biomarker. Tabelle 2 gibt einen kurzen Überblick über DC und PRD.

Tabelle 2: DC und PRD im Überblick

Parameter	Beschreibung	Einheit	Relevante Studie, Jahr
DC	Integrales Maß der Amplituden aller an einer Verlangsamung der Herzfrequenz beteiligten Schwingungen (*Deceleration Capacity*) Marker des Parasympathikus	ms	Bauer et al. [15] 2006
PRD	Periodische Schwingungen der T-Wellen-Veränderungen im Niederfrequenzbereich von unter 0,1 Hz als Maß der Dynamik der kardialen Repolarisation (*Periodic Repolarization Dynamics*) Marker des Sympathikus	deg^2	Rizas et al. [16] 2014

1.4.1 Deceleration Capacity (DC)

Die Herzfrequenzvariabilität wird sowohl von der Aktivität des Parasympathikus als auch der des Sympathikus beeinflusst. Herkömmliche HRV-Parameter differenzieren diese beiden Gegenspieler jedoch nicht direkt voneinander [14]. Mit dem *Phase-Rectified Signal Averaging* (PRSA) entwickelten Bauer et al. ein Signalanalyseverfahren, mit dessen Hilfe periodische Komponenten aus langen umfassenden Zeitreihen isoliert werden können. PRSA bietet

zudem den Vorteil, dass die an Be- und Entschleunigung des Herzens beteiligte Oszillationen getrennt voneinander betrachtet werden können [31].

Die *Deceleration Capacity* (DC) stellt ein integrales Maß der Amplituden aller an einer Verlangsamung der Herzfrequenz beteiligten Schwingungen dar. Mit diesem modernen HRV-Parameter können vornehmlich vagale Einflüsse am Herzen gemessen werden. In einer Kohorte aus 2.711 Herzinfarktpatienten waren DC-Werte von 2,5 ms und weniger als Prädiktor der Mortalität sowohl der klassischen SDNN als auch einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von 35% und weniger überlegen [15].

DC-Werte aus 30-minütigen EKGs lieferten vergleichbare Ergebnisse wie die etablierte Berechnung aus Langzeit-EKG-Daten. Ebenfalls zeigten Werte von ≤ 2,5 ms ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko nach Herzinfarkt an [32].
Die Kombination aus einer verminderten DC und abnormen Werten einer anderen modernen autonomen Funktionstestung, der sogenannten *Heart Rate Turbulence* konnte in der ISAR-Risk-Studie (*Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function*) aus 2.343 Herzinfarkt-Überlebenden eine Risiko-Gruppe identifizieren, deren Mortalitätsrisiko trotz erhaltener LVEF von mehr als 30% dem Mortalitätsrisiko von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF von 30% und weiniger entsprach [33].

Auch die *Deceleration Capacity* zeigt prognostische Bedeutung über Patientenkollektive mit Myokardinfarkt hinaus. So korrelierten verminderte DC-Werte bei Patienten mit fortgeschrittener Aortenklappen-Stenose mit einer erhöhten Mortalität [34]. Mittels DC-Messungen bei 5.730 Patienten, die zwischen 2010 und 2012 in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Tübingen vorstellig wurden, konnte außerdem das Risiko eingeschätzt werden, während des Krankenhausaufenthaltes sowie innerhalb der nächsten 30 beziehungsweise 180 Tage zu versterben [35].

1.4.2 Periodic Repolarization Dynamics (PRD)

Im Gegensatz zu Parametern der Herzfrequenzvariabilität, basiert das Phänomen der *Periodic Repolarization Dynamics* (PRD) nicht auf den Intervallen der Herzschläge, sondern den zeitlichen Veränderungen der T-Wellen. Mittels vektorelektrokardiographischer Methoden wird der Hauptvektor eines jeden Repolarisationsvorgangs (T-Wellen) bestimmt. Die Winkeländerungen des Hauptvektors von Schlag zu Schlag, nacheinander graphisch aufgetragen, ergeben das zu analysierende Zeitreihensignal dT°, welches niederfrequenten Oszillationen unterliegt. Als Maß dieser scheint die PRD, angegeben in Quadratgrad (deg^2), den Effekt sympathischer Entladungen auf das Myokard zu erfassen [16].

Welche exakten Mechanismen diesem neuen Marker dabei genau zugrunde liegen, ist Gegenstand aktueller Forschung. Die betrachteten niederfrequenten Schwingungen im Bereich

von unter 0,1 Hz jedoch können als charakteristisch für sympathische Aktivität angesehen werden [9, 36]. Vergleichbare Oszillationen der Aktionspotentialdauer konnten ebenfalls mittels Messungen linksventrikulärer Herzschrittmachersonden bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen werden [37].

An Daten von 908 Postinfarktpatienten der *Autonomic Regulation Trial* (ART) konnte die prognostische Relevanz der PRD dargelegt werden. Verstorbene Patienten hatten dabei eine deutliche niederfrequentere Oszillation während der Repolarisation gezeigt; Eine PRD von 5,75 deg^2 oder mehr erwies sich sowohl in uni- als auch multivariaten Analysen als stärkster Prädiktor der 5-Jahres-Gesamtmortalität, unabhängig von bereits etablierten Risikoparametern, wie der reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus, dem erhöhten *Global Registry of Acute Coronary Syndrome* (GRACE) Score oder anderen Markern der Herzfrequenz- und T-Wellen-Variabilität. Rizas et al. konnten zudem zeigen, dass durch Kipptischversuche oder leichte körperliche Belastung eine Zunahme der PRD erreicht werden konnte, eine medikamentöse Betablockade hingegen zu erniedrigten PRD-Werten führte [16].

Auch psychischer Stress kann zu einer Erhöhung der PRD führen. Hamm et al. untersuchten PRD bei Fernsehzuschauern der Fußballweltmeisterschaft 2018. „Emotionale" Spielsequenzen der deutschen Mannschaft führten bei den (deutschen) Zuschauern zu einem signifikanten Anstieg der PRD. In Partien, die für die Zuschauer von weniger Interesse waren, zeigte sich kein Einfluss auf die PRD [38].
2019 konnten Rizas et al. in einer erstmals prospektiven Studie an 455, dem aktuellen Standard entsprechend therapierten, Postinfarktpatienten die PRD als unabhängigen Prädiktor kardiovaskulärer und genereller Mortalität bestätigen (*Periodic Repolarization Dynamics as a risk predictor after Myocardial Infarction: prospective validation study,* PRD-MI) [39].

Anhand von 1.371 Patienten der EU-CERT-ICD-Studie (*European Comparative Effectiveness research to assess the use of primary prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillators*) konnten Bauer et al. im selben Jahr den Effekt einer ICD-Therapie (*Implantable Cardioverter Defibrillator,* ICD) bei Patienten mit ischiämischer oder nicht-ischiämischer Kardiomyopathie auf die Mortalität zeigen. Patienten, welchen primärprophylaktisch ein Defibrillator implantiert worden war, profitierten besonders dann von dieser Therapie, wenn zudem erhöhte PRD-Werte vorlagen. Die *number needed to treat* für Patienten mit einer PRD von weniger als 7,5 deg^2 betrug 18,3, wohingegen sie für Patienten mit einer PRD von 7,5 deg^2 und mehr bei 3,1 lag [40]. Zuvor hatte sich die PRD bei 856 Postinfarktpatienten der MADIT-II-Studie (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*) mit verminderter LVEF von 30% oder weniger ebenfalls als Risikoparameter eines plötzlichen oder nicht-plötzlichen Herztodes erwiesen [41].

2017 konnten Rizas et al. außerdem für Patienten mit moderater bis höhergradiger Aortenklappen-Stenose eine hohe Prävalenz erhöhter PRD-Werte nachweisen [42].

1.5 Referenzwerte EKG-basierter Biosignalanalysen

Für die klinische Interpretation von Befunden sind Referenzwerte von großer Bedeutung. Oftmals werden in klinischen Studien sogenannte Cut-off- oder Trennwerte entwickelt, welche einen Normalbefund von einem nicht normalen Befund trennen sollen.

Obwohl in verschiedenen Studien-Populationen Mittelwerte und somit Näherungen an Normalwerte der beschriebenen, EKG-basierten Marker des autonomen Tonus eruiert wurden, unterlagen diese meist engen Einschlusskriterien. Diese Werte sind auf die Normalbevölkerung daher nur eingeschränkt übertragbar. In den meisten der heterogenen Studien wählte man Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, insbesondere Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt.

Tabelle 3 verschafft einen Überblick über einige Publikationen, die jeweiligen Hauptdiagnosen ihrer Studienteilnehmer sowie Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen HRV-Parameter und der PRD. In einigen Fällen mussten Mittelwerte und Standardabweichung aus Patientengruppen (meist „Überlebende“ und „nicht Überlebende“) innerhalb einer Studie unter der Annahme normalverteilter Werte interpoliert werden, da auf eine Veröffentlichung der die gesamte Studienpopulation betreffenden Mittelwerte verzichtet worden war. Ebenfalls sind Messwerte basierend auf Kurzzeit-EKGs gekennzeichnet. Tabelle 3 verdeutlicht so auch die Heterogenität des bisherigen Publikationsstandes.

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen gängiger HRV-Parameter und der PRD aus relevanten Studien

Arbeit	**Jahr**	**Population/ Grunderkrankung**	**SDNN** ms	**RMSSD** ms	**HRVi** -	**HF** ms²	**LF** ms²	**HF/LF** -	**VLF** ms²	**ULF** ms²	**DC** ms	**PRD** deg²
Kleiger et al. [12]	1987	Myokardinfarkt	**82** (34)									
Kleiger et al. [43]	1991	Gesunde	**166** (34)	**52** (22)		**792** (2,0) [e]	**1703** (1,7) [e]					
Bigger et al. [26]	1993	Myokardinfarkt				**110** (3) [e]	**305** (3) [e]	**2,8** (1,9) [e]	**1043** (2) [e]	**8866** (2) [e]		
Task Force [a] [14]	1996		**141** (39)	**27** (12)	**37** (15)	**975** (303)[2]	**1170** (416)[2]					
Fei et al. [20]	1996	Myokardinfarkt	**43** (18)[2]*		**27** (10)*							
Tsuji et al. [44]	1996	(Framingham Heart Study)	**88** (29)[5]*	**32** (17)[5]*		**326** (388)[5]*	**917** (719)[5]*	**3,5** (1,7)[5]*				
La Rovere et al. [20]	1998	Myokardinfarkt	**108** (35)									
Nolan et al. [22]	1998	Chronische Herzinsuffizienz	**113** (41)	**22** (13)								
Dekker et al. [24]	2000	(Patienten der ARIC-Studie)	**34** (17)[1]	**22** (12)[1]								
Bauer et al. [15]	2006	Myokardinfarkt	**97** (17)*								**5,6** (3,4)*	
De Giorgio et al. [25]	2010	Epilepsie	**59** (18)	**25** (8)								
Rizas et al. [16]	2014	Myokardinfarkt									**4,3** (8,4)	**4,4** (4,3)

Alonso et al.[23]	2015	(Patienten der ARIC-Studie)	**37** (20)[1]	**29** (23)[1]		**18** (44)[1]	**32** (52)[1]	**2,7** (2,9)[1]			
		Parkinson-Patienten (ARIC)	**32** (14)[1]	**23** (14)[1]		**12** (16)[1]	**28** (47)[1]	**3,0** (2,2)[1]			
Eick et al.[35]	2015	Patienten in Notaufnahme	**42** (29)[3]*	**23** (13)[3]*	**6** (3)[3]*	**186** (286)[3]*	**608** (1218)[3]*	**3,8** (4,2)[3]*	**5,5** (2,9)[3]*		
Rizas et al.[42]	2017	Aortenklappen-Stenose	**78** (35)	**25** (15)	**32** (14)	**218** (245)	**678** (928)	**3,6** (3,5)	**2,7** (6,3)	**6,6** (4,0)	
Rizas et al.[32]	2018	Myokardinfarkt							**4,4** (4,0)[4]*		
		(Nur Münchener Kohorte)							**5,2** (3,5)		
Rizas et al.[39]	2019	Myokardinfarkt (PRD-MI)								**7,2** (5,4)[5]	
Bauer et al.[40]	2019	Ischiämische oder nicht-ischiämische Kardiomyopathie, Patienten der EU-CERT-ICD-Studie								**5,3** (2,5)*	

Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der HRV und der PRD basierend auf Langzeit-EKG-Messungen; [1]=Werte basieren auf EKGs von 2 Minuten Dauer; [2]=Werte basieren auf EKGs von 5 Minuten Dauer; [3]=Werte basieren auf EKGs von 14 Minuten Dauer; [4]=Werte basieren auf EKGs von 20 bis 30 Minuten Dauer, aufgenommen unter standardisierten Bedingungen in Ruhe; [5]=Werte basieren auf 90-minütigen EKGs; *=Werte interpoliert unter der Annahme einer Normalverteilung; [e]=Werte in Publikation angegeben als Exponent der natürlichen Exponentialfunktion; [a]=*Task Force oft the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology*; HRV=*Heart Rate Variability*; SDNN=*Standard Deviation of the Normal-to-Normal interval*; RMSSD=*Root of Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal intervals*; HRVi=HRV-Index; HF=*High Frequency*; LF=*Low Frequency*; VLF=*Very Low Frequency*; HF/LF=HF/LF-Ratio; ULF=*Ultra Low Frequency*; DC=*Deceleration Capacity*; PRD=*Periodic Repolarization Dynamics*; ARIC=*Atherosclerosis Risk In Communities*; PRD-MI=*Periodic Repolarization Dynamics as a risk predictor after Myocardial Infarction: Prospective validation study*; EU-CERT-ICD=*EUropean Comparative Effectiveness Research to assess the use of primary prophylacTic Implantable Cardioverter Defibrillators*

1.6 Ziele der Arbeit

Ein Kritikpunkt der teils bereits gut etablierten EKG-basierten Biosignale stellt das Fehlen von verlässlichen Referenz- oder „Normalwerten" dar.

Bereits 1996 wurden mögliche „Normalwerte" der HRV-Parameter von der *Task Force oft the European Society of Cardiology* und der *North American Society of Pacing and Electrophysiology* vorgestellt, welche sich jedoch nur auf eine kleine Probandengruppe stützte [14].

2016 und 2017 stellten Sammito et al. nach Geschlecht und Altersdekaden aufgeteilte Referenzwerte für gängige HRV-Parameter basierend auf 695 Patienten vor. Jedoch galten hier abermals strenge Einschlusskriterien: Diabetiker, Herzinfarkt- sowie Schlaganfallpatienten wurden beispielsweise von der Studienteilnahme ausgeschlossen, ein Follow-Up war nicht erfolgt [45-47]. Zudem waren neuere Biomarker wie DC und PRD in dieser Aufstellung nicht berücksichtigt worden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Verteilung gängiger EKG-basierter Biomarker in einer Stichprobe der Allgemeinbevölkerung zu beschreiben. In einer Post-hoc-Analyse sollen dafür Langzeit-EKGs einer prospektiv betrachteten systematischen Bevölkerungskohorte untersucht werden. Es sollen, unabhängig von Vorerkrankungen, Referenzwerte der Biomarker angegeben werden. Diese können einer besseren Vergleichbarkeit verschiedener Patientenkollektive und zudem als Grundlagen für weitere Untersuchungen dienen. Eventuelle Assoziationen mit den grundlegenden Bevölkerungsmerkmalen Alter und Geschlecht sollen des Weiteren genaueren Aufschluss über die Verteilung der gemessenen Biosignale geben.

Ein zweites Ziel ist es, die prognostische Bedeutung der beiden neueren, sich ergänzenden Marker DC und PRD in diesem, einem der Normalbevölkerung nahekommenden, Kollektiv zu untersuchen. Ihre Aussagekraft als Mortalitätsprädiktoren soll hierzu getestet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Studienaufbau

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Analyse der prospektiven, bevölkerungsbasierten Kohortenstudie der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA). [48].

Die Stadt Augsburg mit ihren zwei umliegenden Landkreisen war durch die *World Health Organization* (WHO) für das internationale MONICA-Projekt (*Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*) ausgewählt worden. Zwischen 1984 und 1995 wurden im Rahmen von MONICA drei bevölkerungsbezogene Studien durchgeführt, sowie ein Herzinfarkt-Register eingerichtet [49-51]. KORA entstand als Fortführung und Ausbau des MONICA-Projektes durch das Helmholz Zentrum München (HMGU; ehemals Deutsches Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, GSF). Zielsetzung war hierbei, bestehende MONICA-Arme zusammen mit neuen Studien weiterzuführen, um die resultierenden bevölkerungsbezogenen Daten aus Langzeitbeobachtungen interdisziplinär und kooperativ nutzbar zu machen. Dies führte zu einer engen Zusammenarbeit verschiedener Universitäten und anderer Institutionen. Ein wissenschaftlicher Fokus wurde dabei auf die Erforschung von Lungen- und Herzkreislauferkrankungen sowie Diabetes mellitus und Umwelteinflüsse auf die Bevölkerung gelegt [48, 52]. In allen Surveys des KORA-Projektes wurden durch geschultes, medizinisches Personal standardisiert Patientencharakteristika erfasst und eine umfassende medizinische Untersuchung durchgeführt. Darüber hinaus wurden in den verschiedenen Surveys zusätzliche, apparative Daten erhoben. Hierzu zählen unter anderem die im Rahmen dieses Projektes ausgewerteten Langzeit-EKGs [48, 53].

Die vorliegende Untersuchung basiert auf dem KORA-S3-Survey, in den zwischen 1994 und 1995 4.856 deutsche Staatsbürger im Alter von 25 bis 75 Jahren eingeschlossen worden waren, die ihren Wohnsitz in Augsburg oder einem der beiden angrenzenden Landkreise hatten. Zwischen 2004 und 2005 erfolgte eine Nachfolge/Follow-Up Untersuchung der Teilnehmer des S3-Surveys, welche unter der Bezeichnung KORA-F3 geführt wird. Von den ursprünglich 4.856 Teilnehmern in S3 konnten nach Abzug von 405 seit der S3-Erhebung bereits Verstorbenen sowie denjenigen, die unbekannt verzogen waren oder einer weiteren Teilnahme nicht zugestimmt hatten, insgesamt 3.006 Teilnehmer für die weitere Teilnahme an F3 rekrutiert werden [48, 54].

Teilnehmern von F3 im Alter zwischen 55 und 80 Jahren wurden als zusätzliche apparative Diagnostik ein Langzeit-EKG angeboten. Hintergrund dieser Alterseinschränkung war die in dieser Altersgruppe bessere Vergleichbarkeit mit dem typischen Altersspektrum kardiovaskulär erkrankter Patienten in der medizinischen Versorgung. Von allen F3 Teilnehmern in dieser Altersgruppe willigten 546 Probanden in eine Langzeit-EKG Registrierung ein.

Alle Teilnehmer von F3 wurden regelmäßig systematisch nachverfolgt. Dies geschah einerseits im Rahmen regelmäßiger Gesundheits-Follow-Ups, zuletzt im Jahr 2011. Darüber hinaus wurde jährlich der Überlebensstatus aller Teilnehmer erhoben.

Die Auswertung der Langzeit-EKG-Daten hinsichtlich der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter der HRV, der DC und der PRD erfolgte pseudonymisiert auf Basis der registrierten Rohdaten und ohne Kenntnis sonstiger Charakteristika der Probanden. Die Auswerteergebnisse dieser Parameter wurden an das KORA Studienzentrum rückübermittelt und dort mit den klinischen und sonstigen Daten zusammengeführt. Anschließend wurde für die im vorliegenden Projekt relevanten Auswertungen ein Auswertedatensatz zur Verfügung gestellt, der die Grundlage der präsentierten Analysen darstellt. Die Daten von 546 Patienten wurden analysiert; fehlende Werte gingen nicht in die Auswertung mit ein.

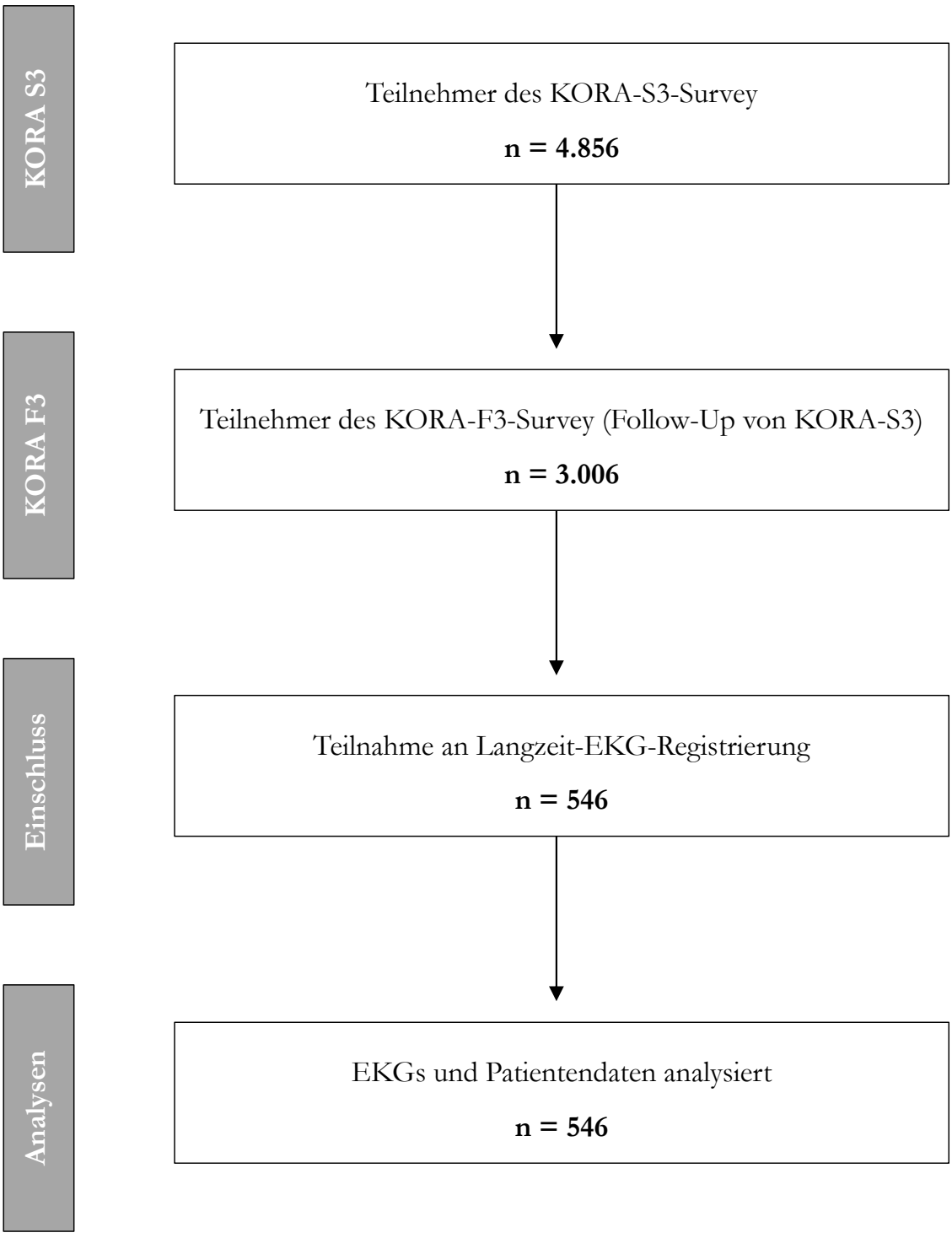

Abbildung 2: Patientenkollektiv

KORA=Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg

2.2 Erhebung und Auswertung der Elektrokardiogramme

12-Kanal-Langzeit-EKGs der Firma *General Electric* (GE) mit einer Abtastrate von 500 Hz wurden bei den beschriebenen Teilnehmern des KORA F3 Surveys aufgezeichnet und im Rahmen einer Kooperation für diese Untersuchung zur Verfügung gestellt. Sämtliche EKGs lagen pseudonymisiert vor, die Bearbeitung und Auswertung erfolgte verblindet, klinische Daten waren zum Zeitpunkt der Auswertung unbekannt.

Die bereitgestellten EKG-Daten wurden in das offene ISHNE-Format (*International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology*) übertragen und mittels der inversen Dower-Transformation in die orthogonalen Frank-Ableitungen, X, Y, und Z, konvertiert [55, 56].

Für die Berechnung der zeitbasierten HRV-Parameter, der frequenzbasierten HRV-Parameter der DC und der mittleren Herzfrequenz wurden die 24-stündigen Messungen verwendet. Die Berechnung erfolgte mittels der laboreigenen Software SMARTLab auf Basis der automatischen Schlagerkennung [57]. Die Software SMARTLab ist validiert und wurde bereits in früheren klinischen Arbeiten verwendet [40].

Um für die Berechnung der PRD einen Bereich mit denen eines Ruhe-EKGs möglichst nahekommenden Bedingungen zu wählen, wurden aus den 24-Stunden-EKGs sechs Stunden zwischen 21:00 Uhr und 03:00 Uhr separiert. Die herausgeschnittenen EKGs wiesen eine mediane Länge von sechs Stunden auf.

Die genauere Auswertung dieser gewählten Abschnitte erfolgte ebenfalls mittels der laboreigenen Software SMARTLab [57]. EKGs mit einem für eine PRD-Bestimmung ungeeigneten Rhythmus (Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Stimulation durch einen Herzschrittmacher) wurden ausgeschlossen. Die automatische Schlagerkennung und -Einteilung sowie die Erkennung der T-Wellen wurden visuell überprüft und gegebenenfalls korrigiert, fehlende QRS-Komplexe und T-Wellen wurden ergänzt. Zudem erfolgte eine Einteilung aller Schläge im EKG in Normalschläge (N), ventrikuläre Extrasystolen (V), Artefakte (X) oder T-Wellen-Artefakte (T). Kurze Bereiche mit schlechter Aufzeichnungs-Qualität, in welchen kein EKG-Signal abgrenzbar war, wurden als Artefakte (X) markiert und gingen so nicht in weitere Analysen mit ein. War bei einem gut abgrenzbaren Normalschlag lediglich keine eindeutige T-Welle festzulegen, stellte die Markierung als T-Wellen-Artefakt (T) sicher, dass diese für die Berechnung der PRD ungeeigneten Bereiche nicht in diese mit eingingen. Anschließend erfolgte die Berechnung der PRD automatisiert durch die Software SMARTLab [57]. 491 Fälle gingen in diese mit ein.

2.3 Berechnung EKG-basierter Biomarker

2.3.1 Berechnung der klassischen HRV-Parameter

Die Berechnung der gängigsten klassischen HRV-Parameter (SDNN, RMSSD, HRVi, ULF, VLF, LF und HF) erfolgte auf Grundlage der Empfehlungen der *Task Force oft the European Society of Cardiology* und der *North American Society of Pacing and Electrophysiology* [14].

2.3.2 Berechnung der DC

Die *Deceleration Capacity* ist ein moderner HRV-Parameter. Ihr liegt das PRSA-Verfahren (*Phase-Rectified Signal Averaging*) zugrunde (Abbildung 3). Mit diesem werden periodische Komponenten aus komplexen Zeitserien, welche ebenfalls nicht stationäre Komponenten, Rauschen und Artefakte enthalten können, extrahiert. So wird durch die Elimination nicht periodischer Anteile ein deutlich kürzeres Signal erzeugt, welches gegenüber Artefakten und ektopen Herzaktionen wenig anfällig ist [15, 31, 58].

Aus dem zugrunde liegenden EKG-Signal werden alle Herzschlag-zu-Herzschlag-Intervalle der Reihe nach graphisch aufgetragen (Signal x_i). Zunächst werden nun Ankerpunkte festgelegt (Abbildung 3, Schritt 1). Bei der DC sind dies Herzaktionen, welche an einer Verlangsamung der Herzfrequenz bis 5% beteiligt sind ($x_i/x_{i-1} > 1$ und $x_i/x_{i-1} \leq 1{,}05$). Um jeden Ankerpunkt werden nun Bereiche identischer Länge (Fenster) gewählt (Abbildung 3, Schritt 2), welche übereinandergelegt werden (*Phase-rectification*, Abbildung 3, Schritt 3). Die Ankerpunkte bilden dabei das Zentrum, an dem diese Fenster ausgerichtet werden. Das PRSA-Signal wird nun durch Mittelwertbildung der übereinander liegenden Fenster gewonnen, Artefakte, nicht periodische Anteile sowie Rauschen heben sich dabei gegenseitig auf (*Signal Averaging*, Abbildung 3, Schritt 4). Der zentrale Ausschlag des PRSA-Signals entspricht der generellen Fähigkeit des Herzens, die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten zu verlangsamen. Der Wert X(0) stellt dabei den Mittelwert der RR-Intervalle an jedem Ankerpunkt dar, X(+1) den Mittelwert am unmittelbar folgenden, X(-1) und X(-2) die Mittelwerte der unmittelbar vorangehenden Ankerpunkte. Die *Deceleration Capacity* wird gemäß Gleichung 1 berechnet und reflektiert das Ausmaß sämtlicher an Verlangsamungen des Herzschlages beteiligter Oszillationen. Mathematisch entspricht diese Gleichung einem Haar Wavelet [15, 31].

$$DC = \frac{X(0) + X(1) - X(-1) - X(-2)}{4}$$

Gleichung 1: Berechnung der DC aus dem PRSA-Signal

Periodische Komponenten spielen bei der Abbildung autonomer Steuerungsprozesse eine große Rolle. Die durch die Wahl der Ankerpunkte gegebene Möglichkeit der Diskrimination von an Verlangsamung beziehungsweise Beschleunigung der Herzfrequenz beteiligten Herzaktionen stellt einen wesentlichen Vorteil dieses Signalanalyseverfahrens gegenüber herkömmlichen Berechnungen der Herzschlagvariabilität dar [33].

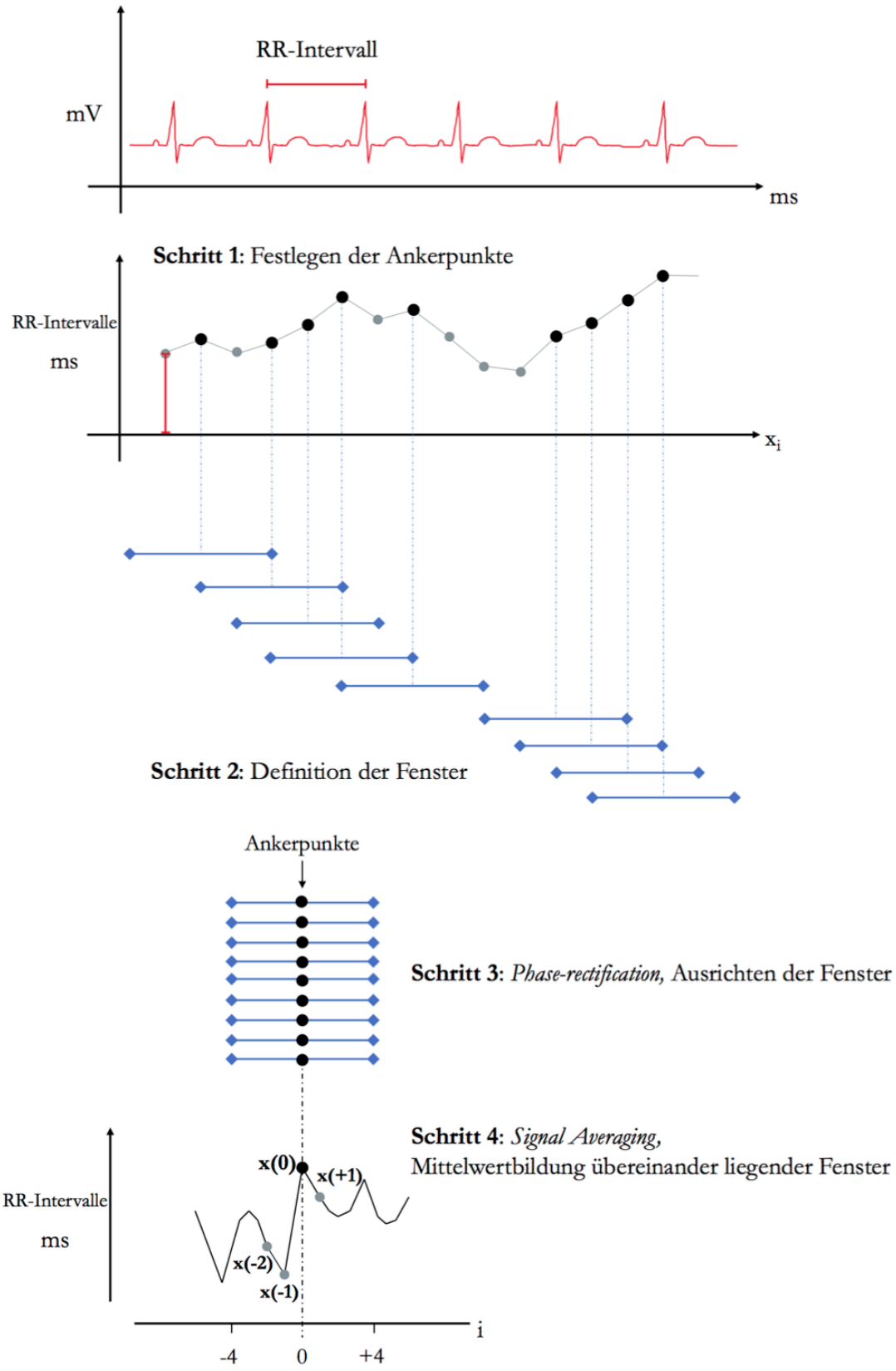

Abbildung 3: Berechnung der DC im PRSA-Verfahren

DC=*Deceleration Capacity,* PRSA=*Phase-Rectified Signal Averaging*

2.3.3 Berechnung der PRD

Die Berechnung der PRD basiert auf einer Zeitreihenanalyse der T-Wellen. Die T-Wellen-Annotation ist jedoch mitunter deutlich stör- und Artefakt-anfälliger als die reine Markierung der QRS-Komplexe bei der Berechnung der HRV-Parameter. So muss auf standardisierte Aufzeichnungsbedingungen zur Gewährleistung guter Qualität der EKG-Signale geachtet werden. Da die PRD als Abbild der sympathischen Aktivität am Herzen zu sehen ist, ist es weiterhin entscheidend, dass bei den EKG-Aufzeichnungen auf einen möglichst vergleichbaren vegetativen Status während der Messung geachtet wird. Als günstig erweisen sich zwei Möglichkeiten: EKG-Messung unter standardisierten Bedingungen körperlicher Ruhe von 30 Minuten Dauer oder das Verwenden von etwa sechsstündigen Zeitabschnitten aus 24-stündigen 12-Kanal-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen, während welcher von Ruhephasen der Probanden ausgegangen werden kann [16] (vergleiche Punkt 2.2). Neben der hier vorliegenden Studie fand letztere Variante bisher beispielsweise Anwendung in der EU-CERT-ICD-Studie [40, 59]. 30-minütige Messungen in standardisierten Ruhebedingungen wurden im Rahmen der ART- und der PRD-MI-Studie sowie aktuell im Rahmen der SMART-MI-Studie verwendet [16, 39, 60].

Für die Berechnung der PRD müssen die EKG-Daten in den orthogonalen Ableitungen X, Y und Z vorliegen, welche auch als Frank-Ableitungen bezeichnet werden und entsprechend eines kartesischen Koordinatensystems die dreidimensionale Darstellung der Herzaktion als Vektor ermöglichen [61]. Mittels etablierter Algorithmen werden Anfang und Ende der T-Welle festgelegt [62-64]; Der Endpunkt jeder einzelnen T-Welle wird als Referenzpunkt der Amplitude 0 mV definiert. Es erfolgen die visuelle Kontrolle der automatischen T-Wellen-Erkennung sowie gegebenenfalls manuelle Korrekturen (siehe Punkt 2.2, Abbildung 4 A).

Zunächst werden nun die kartesischen Koordinaten in eine Zeitfolge polarer Koordinaten umgewandelt, wobei der ursprüngliche T-Wellen-Vektor in eine Länge und zwei Winkel, Azimut und Elevation, zerlegt wird (Abbildung 4 B).

Um die gewichtete Richtung der T-Welle und damit der Repolarisation zu errechnen, werden nun beide Winkel jeweils für jeden Zeitpunkt der T-Welle mit der Länge (Amp_t) multipliziert. Die Produkte von Azimut und Elevation werden jeweils summiert und durch die Summe aller Längen geteilt. Das Ergebnis sind zwei polare Winkel, die gewichteter Azimut (*Weight-Averaged Azimuth*, WAA) und gewichtete Elevation (W*eight-Averaged Elevation*, WAE) genannt werden (siehe Gleichungen 2 und 3).

Der zwischen zwei aufeinanderfolgenden T-Wellen-Vektoren (WAA_1 und WAE_1, sowie WAA_2 und WAE_2) liegende Winkel ($dT°$) kann mit Hilfe des vereinfachten Skalarproduktes berechnet werden (siehe

Gleichung **4**).

$$WAA = \frac{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} (Amp_t \cdot Azimut_t)}{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} Amp_t}$$

$$WAE = \frac{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} (Amp_t \cdot Elevation_t)}{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} Amp_t}$$

Gleichungen 2 und 3: Berechnung des gewichteten Azimut (*Weight-Averaged Azimuth*, WAA) und der gewichteten Elevation (*Weight-Averaged Elevation*, WAE)

$$dT° = acos[\sin(WAE_1) \cdot \cos(WAA_1) \cdot \sin(WAE_2) \cdot \cos(WAA_2) + \cos(WAE_1) \cdot \cos(WAE_2) + \sin(WAE_1) \cdot \sin(WAA_1) \cdot \sin(WAE_2) \cdot \sin(WAA_2)]$$

Gleichung 4: Berechnung von dT° mittels Skalarprodukt

Aus den *dT°*-Daten entsteht nun eine Funktion der Winkeländerung (Abbildung 4 C). Durch eine kontinuierliche Wavelet-Analyse können daraufhin periodische Komponenten der Winkeländerung bestimmt werden. Die Wavelet-Koeffizienten werden nun mittels gängiger Algorithmen in eine Pseudo-Frequenz umgewandelt [65]. Das Frequenzspektrum zwischen 0 und 0,1 Hz dieser Pseudo-Frequenz wird schlussendlich als PRD erfasst und in Quadratgrad (deg^2) angegeben (Abbildung 4 D).

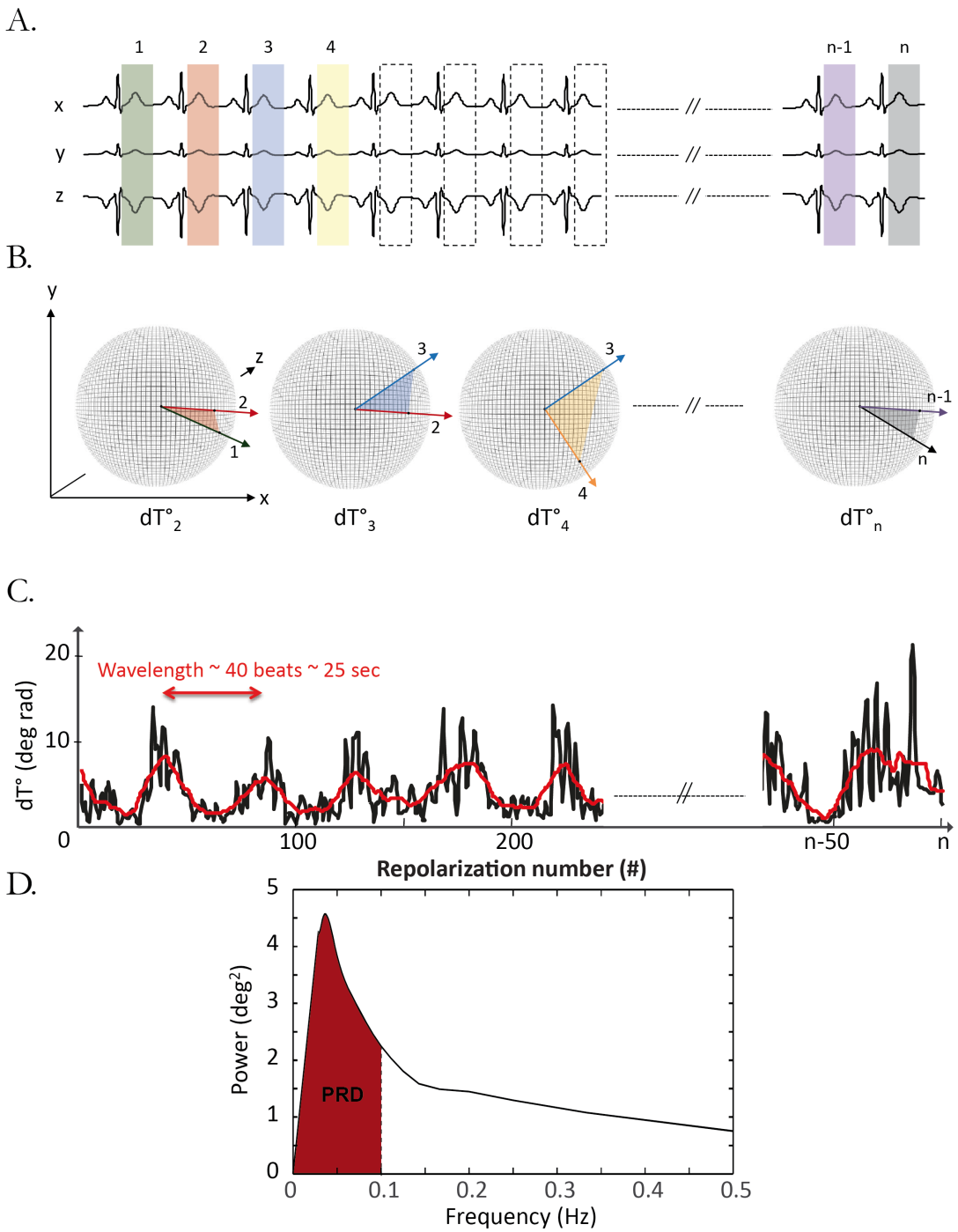

Abbildung 4: Berechnung der PRD

A. Identifikation der T-Welle in den Frankableitungen
B. Berechnung der Winkeländerung dT° aus WAE (*Weight-Averaged Azimuth*) und WAA (*Weight-Averaged Azimuth*)
C. Winkeländerung dT° aufgetragen über die Anzahl der Herzschläge
D. Frequenzspektrum basierend auf einer kontinuierlichen Wavelet-Analyse

(Abbildung mit freundlicher Genehmigung von K. Rizas)

2.4 Endpunkte

Neben der Beschreibung der Verteilung gängiger HRV-Parameter sowie der beiden neueren Parameter, DC und PRD, in einer Bevölkerungsstichprobe, soll im vorliegenden Patientenkollektiv die Mortalitätsprädiktion von DC und PRD getestet werden.

Als primärer Endpunkt wurde hierzu die 7-Jahres-Gesamtmortalität festgelegt. Sekundäre Endpunkte sind die 5-Jahres- und die 6-Jahres-Mortalität.

2.5 Statistische Auswertungen

Kontinuierliche Parameter werden als Mittelwerte mit Standardabweichungen präsentiert. Mittelwerte zweier unabhängiger Gruppen werden durch t-Tests, Mittelwerte mehrerer Gruppen durch Varianzanalysen (*Analysis Of Variance*, ANOVA) verglichen. Korrelationen zwischen kontinuierlichen Parametern werden mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson gemessen. Kategorische Variablen werden als absolute Zahlen und Verhältnisse dargestellt und mittels X^2-Test verglichen.

Die Assoziation von DC und PRD mit dem primären und den sekundären Endpunkten wird mittels ROC-Kurven (*Receiver Operating Characteristics*) und Cox-Regressions-Analysen untersucht. Die Werte der Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve*, AUC) werden mit einem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Konfidenzintervalle werden mithilfe des Bootstrapping-Verfahrens und einer Auswahl von 2.000 Zufallsstichproben berechnet. Der prädiktive Wert der HRV-Parameter wird mittels Cox-Regressionsanalysen verglichen. Um die Hazard Ratios direkt vergleichen zu können, wurden standardisierte Werte für alle Parameter durch Subtraktion des arithmetischen Mittelwertes und Teilung der resultierenden Differenz durch die Standardabweichung berechnet.

Um den zeitlichen Verlauf der Mortalitätsprädiktion von DC und PRD aus Post-hoc-Analysen besser darstellen zu können, wurde in univariaten, kontinuierlichen Analysen zusätzlich zum primären und zu den sekundären Endpunkten die 3-Jahres- und 4-Jahres-Mortalität angegeben.

Neben kontinuierlichen univariaten und kontinuierlichen multivariaten Prädiktionsanalysen sollen für DC und PRD auch univariate Analysen der Mortalitätsprädiktion unter Berücksichtigung von Cut-off-Werten für eine hohes und ein intermediäres Risiko erfolgen. Die Hochrisiko-Bereiche werden aus vorherigen Studien übernommen und für die DC für Werte von $\leq 2{,}5$ ms und die PRD für Werte von $\geq 5{,}75$ deg^2 definiert [15, 16]. Ein Wertebereich mit intermediärem Mortalitätsrisiko für die DC zwischen Werten von $> 2{,}5$ bis $\leq 4{,}5$ ms ist ebenfalls bereits beschrieben und wird übernommen [15]. Für Werte der PRD wird auf den Median in der untersuchten Patientengruppe zurückgegriffen und ein Wertebereich von diesem bis unterhalb des Cut-off-Wertes eines hohen Risikos ($< 5{,}75$ deg^2) als Bereich mit vermutet intermediärem Mortalitätsrisiko definiert. Diese Cut-off-Werte dienen einer

einfacheren Anwendbarkeit der beschriebenen Parameter. In Kaplan-Meier-Kurven wird das Auftreten von Todesfällen in den unterschiedlichen Risikogruppen (aufgeteilt anhand der Cut-off-Werte von DC oder PRD) graphisch dargestellt.

Für die statistischen Auswertungen fanden die Programme IBM SPSS Statistics 23 und CRAN R v. 3.5.3 Verwendung.

Fehlende Werte gingen nicht in die Analysen ein.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik und Mittelwerte erhobener EKG-basierter Biomarker

Für die Analysen standen klinische Daten und EKGs von 546 Teilnehmern des KORA-F3-Surveys zur Verfügung (Abbildung 2). Die Charakteristika des untersuchten Kollektivs sowie Mittelwerte der mittleren Herzfrequenz (Mittl. Hf), klassischer HRV-Parameter, der DC und der PRD sind in Tabelle 4 abgebildet.

Bei 36,1% der Patienten war zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung ein Hypertonus, bei 9,7% ein Diabetes mellitus bekannt. 3,3% der Patienten gaben an, bei Einschluss bereits einen Herzinfarkt erlitten zu haben. 49,3% der Teilnehmer waren weiblich. Das durchschnittliche Alter des untersuchten Kollektivs lag bei 63,73 Jahren, der jüngste Patient war 54 Jahre, der älteste 79 Jahre alt. Abbildung 5 zeigt die Altersverteilung der untersuchten Patientengruppe.

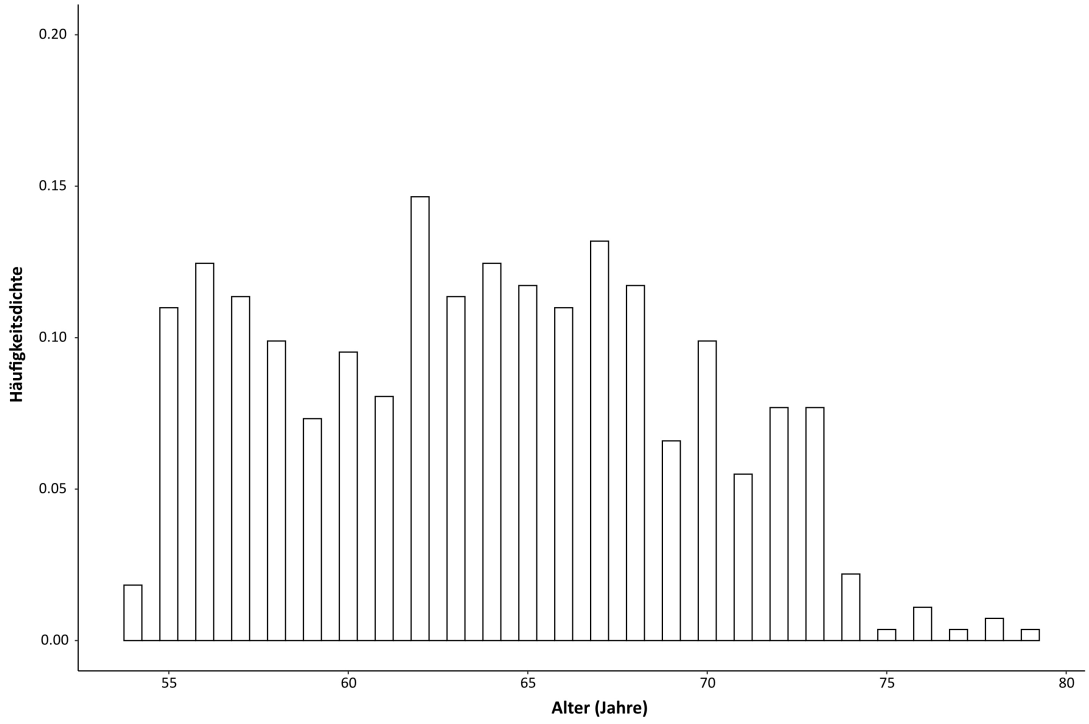

Abbildung 5: Alters-Histogramm

Häufigkeitsdichte einzelner Altersgruppen, aufgeteilt nach Jahren

Tabelle 4: Patientencharakteristik

Alter (bei EKG-Aufzeichnung), Jahre (± SD)	63,73 (±5,58)
Weibliches Geschlecht, n (%)	269 (49,3)
Body mass index (BMI), kg/m^2 (± SD)	28,27 (±4,08)
Diabetes mellitus, n (%)	53 (9,7)
Hypertonie, n (%)	197 (36,1)
Herzinfarkt, n (%)	18 (3,3)
Einnahme von ß-Blockern, n (%)	135 (24,7)
Einnahme von Statinen, n (%)	75 (13,7)
Einnahme von Fibraten, n (%)	6 (1,1)
Einnahme von ACE-Hemmern, n (%)	92 (16,8)
Einnahme von AT1-Rezeptorantagonisten, n (%)	47 (8,6)
Einnahme von Diuretika, n (%)	116 (21,2)
Einnahme von Calciumantagonisten, n (%)	56 (10,3)
Einnahme von Antiarrhythmika, n (%)	4 (0,7)
Einnahme von Herzglykosiden, n (%)	5 (0,9)
Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, n (%)	84 (15,4)
Einnahme von Antikoagulantien, n (%)	11 (2,0)
Einnahme von Antidepressiva, n (%)	31 (5,7)
Einnahme von Antidementiva, n (%)	3 (0,5)
Einnahme von Benzodiazepinen, n (%)	2 (0,4)

Mittlere Herzfrequenz, min^{-1} (± SD)	74,49 (±9,52)
SDNN, ms (± SD)	147,98 (±43,80)
RMSSD, ms (± SD)	22,97 (±10,61)
HRV-Index, - (± SD)	70,12 (±23,64)
HF, ms^2 (± SD)	323,45 (±700,16)
LF, ms^2 (± SD)	1261,60 (±2601,12)
VLF, ms^2 (± SD)	2781,17 (±5593,06)
ULF, ms^2 (± SD)	9962,43 (±7175,39)
DC, ms (± SD)	5,18 (±2,43)
PRD, deg^2 (± SD)	3,35 (±1,82)

Patientencharakteristik; zugrunde liegendes Gesamtkollektiv n=546; Daten zeigen Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) oder Anzahl n und Anteil am Gesamtkollektiv in Prozent (in Klammern); SDNN=*Standard Deviation of the Normal-to-Normal interval*; RMSSD=*Root of Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal intervals*; HRV=*Heart Rate Variability*; HF=*High Frequency*; LF=*Low Frequency*; VLF=*Very Low Frequency*; ULF=*Ultra Low Frequency*; DC=*Deceleration Capacity*; PRD=*Periodic Repolarization Dynamics*

Jährlich erfolgte ein Follow-Up der Teilnehmer. Tabelle 5 zeigt das Erreichen des primären und der sekundären Endpunkte. 24 Teilnehmer erreichten den primären Endpunkt, die Gesamtmortalität nach sieben Jahren. Acht Teilnehmer waren aufgrund kardiovaskulärer Ursache verstorben.

Tabelle 5: Endpunkte

Mortalität gesamt, nach fünf Jahren, n (%)	14 (2,6)
Mortalität gesamt, nach sechs Jahren, n (%)	19 (3,5)
Mortalität gesamt, nach sieben Jahren, n (%)	24 (4,4)
Mortalität kardiovaskulär, nach sieben Jahren, n (%)	8 (1,5)

Endpunkte; zugrunde liegendes Gesamtkollektiv n=546; Daten zeigen Anzahl n und Anteil am Gesamtkollektiv in Prozent (in Klammern); primärer Endpunkt: Mortalität nach sieben Jahren; sekundäre Endpunkte: Mortalität nach fünf Jahren und Mortalität nach sechs Jahren

3.2 Korrelation EKG-basierter Biomarker mit Alter

Zur Betrachtung der ermittelten Marker bei Patienten verschiedenen Alters erfolgte eine Aufteilung in vier Altersgruppen vergleichbarer Größe: Unter-60-Jährige, Probanden im Alter von 60 bis 64 Jahren, Probanden im Alter von 65 bis 69 Jahren und Patienten, die zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung 70 Jahre oder älter waren. 147 Patienten waren bei Einschluss jünger als 60 Jahre, 153 Patienten waren im Alter von 60 bis 64 Jahren, 148 im Alter von 65 bis 69 Jahren und 98 Patienten waren 70 Jahre alt oder älter. Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren Herzfrequenz, der klassischen HRV-Parameter, sowie der DC und der PRD für diese Altersgruppen.

Für die mittlere Herzfrequenz, die klassischen HRV-Parameter sowie für die PRD zeigte sich keine signifikant positive oder negative Korrelation mit dem Alter der Probanden.

Lediglich die DC unterschied sich signifikant in den vier Altersgruppen. Jüngere Probanden wiesen dabei durchschnittlich höhere DC-Werte auf als Patienten mit höherem Alter.

Tabelle 6: Mittelwerte gängiger HRV-Parameter und der PRD in unterschiedlichen Altersgruppen

Parameter	Alle Patienten	Alter < 60	Alter 60 ≤, > 65	Alter 65 ≤, > 70	Alter ≥ 70	p-Wert	Korrelation
Mittl. Hf, min^{-1}	74,49 (±9,52)	75,92 (±9,41)	74,68 (±9,25)	73,96 (±9,73)	72,83 (±9,60)	0,080	-0,12 (-0,20; -0,04)
SDNN, ms	147,98 (±43,80)	147,98 (±41,17)	145,07 (±45,27)	147,44 (±42,06)	153,39 (±47,82)	0,537	0,05 (-0,03; 0,13)
RMSSD, ms	22,97 (±10,61)	22,24 (±9,10)	22,73 (±10,14)	22,00 (±9,57)	25,93 (±14,02)	0,022	0,12 (0,04; 0,20)
HRV-Index	70,12 (±23,64)	72,29 (±23,43)	69,94 (±23,91)	68,38 (±21,27)	69,80 (±26,86)	0,564	-0,05 (-0,13; 0,04)
HF, ms^2	323,45 (±700,16)	314,22 (±544,09)	388,49 (±798,72)	238,62 (±395,48)	362,38 (±1029,98)	0,301	0,02 (-0,07; 0,10)
LF, ms^2	1261,60 (±2601,12)	1241,90 (±1925,32)	1351,36 (±2140,69)	1028,29 (±1926,24)	1504,23 (±4452,24)	0,549	0,04 (-0,04; 0,13)
VLF, ms^2	2781,17 (±5593,06)	2780,82 (±5397,82)	2723,62 (±4139,15)	2582,00 (±5805,29)	3180,16 (±7396,08)	0,883	0,03 (-0,06; 0,12)
ULF, ms^2	9962,43 (±7175,39)	10202,22 (±7233,40)	9492,40 (±6756,68)	9544,55 (±6864,01)	10994,01 (±8142,70)	0,366	0,03 (-0,05; 0,12)
DC, ms	5,18 (±2,43)	5,99 (±1,78)	5,21 (±2,66)	4,83 (±2,78)	4,41 (±1,97)	<0,001	-0,24 (-0,32; -0,16)
PRD, deg^2	3,35 (±1,82)	3,03 (±1,63)	3,58 (±1,98)	3,38 (±1,85)	3,43 (±1,71)	0,085	0,07 (-0,02; 0,16)

Daten zeigen Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) sowie Korrelationskoeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle (in Klammern); HRV=*Heart Rate Variability*; Mittl. Hf=Mittlere Herzfrequenz; SDNN=*Standard Deviation of the Normal-to-Normal interval,* RMSSD=*Root of Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal intervals*; HF=*High Frequency*; LF=*Low Frequency*; VLF=*Very Low Frequency*; ULF=*Ultra Low Frequency*; DC=*Deceleration Capacity*; PRD=*Periodic Repolarization Dynamics*

3.3 Korrelationen EKG-basierter Biomarker mit Geschlecht

Tabelle 7 gibt getrennte Mittelwerte der EKG-Biosignale für Frauen und Männer an. Die Werte der klassischen HRV-Parameter, der DC und der PRD unterschieden sich nicht in Abhängigkeit vom Geschlecht. Frauen wiesen eine signifikant höhere mittlere Herzfrequenz auf als Männer.

Tabelle 7: Mittelwerte gängiger HRV-Parameter und der PRD aufgeteilt nach Geschlecht

Parameter	Alle Patienten	Frauen	Männer	p-Wert
Mittl. Hf, min^{-1}	74,49 (±9,52)	75,35 (±9,16)	73,65 (±9,81)	0,037
SDNN, ms	147,98 (±43,80)	149,77 (±43,15)	146,24 (±44,43)	0,348
RMSSD, ms	22,97 (±10,61)	23,28 (±10,01)	22,68 (±11,16)	0,509
HRV-Index	70,12 (±23,64)	69,71 (±21,97)	70,52 (±25,19)	0,687
HF, ms^2	323,45 (±700,16)	345,06 (±782,09)	302,16 (±609,59)	0,484
LF, ms^2	1261,60 (±2601,12)	1314,93 (±3038,09)	1209,08 (±2087,89)	0,642
VLF, ms^2	2781,17 (±5593,06)	2990,11 (±6117,07)	2575,39 (±5027,21)	0,397
ULF, ms^2	9962,43 (±7175,39)	10093,27 (±6319,32)	9833,57 (±7938,84)	0,679
DC, ms	5,18 (±2,43)	5,15 (±2,60)	5,20 (±2,26)	0,846
PRD, deg^2	3,35 (±1,82)	3,39 (±1,72)	3,31 (±1,91)	0,663

Daten zeigen Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern); HRV=*Heart Rate Variability*; Mittl. Hf=Mittlere Herzfrequenz; SDNN=*Standard Deviation of the Normal-to-Normal interval*; RMSSD=*Root of Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal intervals*; HF=*High Frequency*; LF=*Low Frequency*; VLF=*Very Low Frequency*; ULF=*Ultra Low Frequency*; DC=*Deceleration Capacity*; PRD=*Periodic Repolarization Dynamics*

3.4 Korrelationen EKG-basierter Biomarker zueinander

Die klassischen zeitbasierten und frequenzbasierten HRV-Parameter zeigten signifikante Korrelationen. Zeitbasierte HRV-Parameter waren dabei eher mit zeitbasierten HRV-Parametern korreliert, frequenzbasierte HRV-Parameter eher mit frequenzbasierten HRV-Parametern (Tabelle 8). So zeigten RMSSD und HRVi ihren jeweils größten Zusammenhang zu SDNN. Die LF zeigte vor allem Korrelationen mit der HF (Korrelationskoeffizient 0,85) und der VLF (Korrelationskoeffizient 0,78). Außerdem schien ein Zusammenhang zwischen der ULF und der SDNN zu bestehen (Korrelationskoeffizient 0,79).

Bemerkenswerterweise zeigten die DC und die PRD keine starke Korrelation zu klassischen HRV-Parametern und auch nicht zueinander. Die DC zeigt einen nur schwachen Zusammenhang zu zeitbasierten HRV-Parametern und analog zur SDNN zur ULF sowie eine ebenso schwache negative Korrelation zur mittleren Herzfrequenz. Für die PRD ergab sich die stärkste Korrelation mit der mittleren Herzfrequenz bei einem niedrigen Korrelationskoeffizienten von 0,25. PRD ist der einzige EKG-basierte Parameter dieser Untersuchung, der positiv mit der mittleren Herzfrequenz korreliert.

Tabelle 8: Korrelationen von mittlerer Herzfrequenz, HRV-Parametern und PRD zueinander

	Mittl, HF	SDNN	RMSSD	HRVi	HF	LF	VLF	ULF	DC	PRD
Mittl. Hf	**1**	-0,29 (-0,36;-0,21)	-0,35 (-0,42;-0,27)	-0,34 (-0,42;-0,27)	-0,04 (-0,12;0,05)	-0,03 (-0,11;0,06)	-0,08 (-0,16;0,01)	-0,27 (-0,35;-0,19)	-0,26 (-0,34;-0,18)	0,25 (0,16;0,33)
SDNN	-0,29 (-0,36;-0,21)	**1**	**0,58 (0,52;0,63)**	0,41 (0,34;0,48)	0,40 (0,32;0,47)	0,41 (0,33;0,47)	0,37 (0,30;0,44)	**0,79 (0,76;0,82)**	0,27 (0,19;0,35)	-0,16 (-0,24;-0,07)
RMSSD	-0,35 (-0,42;-0,27)	**0,58 (0,52;0,63)**	**1**	0,32 (0,24;0,39)	0,27 (0,19;0,35)	0,21 (0,13;0,29)	0,18 (0,09;0,26)	0,44 (0,37;0,51)	0,20 (0,12;0,28)	-0,10 (-0,19;-0,01)
HRVi	-0,34 (-0,42;-0,27)	0,41 (0,34;0,48)	0,32 (0,24;0,39)	**1**	0,08 (0,00;0,17)	0,06 (-0,02;0,15)	0,05 (-0,03;0,14)	0,37 (0,30;0,44)	0,29 (0,21;0,37)	-0,22 (-0,30;-0,13)
HF	-0,04 (-0,12;0,05)	0,40 (0,32;0,47)	0,27 (0,19;0,35)	0,08 (0,00;0,17)	**1**	**0,85 (0,83;0,87)**	0,46 (0,38;0,52)	0,29 (0,21;0,37)	0,06 (-0,03;0,14)	0,07 (-0,02;0,16)
LF	-0,03 (-0,11;0,06)	0,41 (0,33;0,47)	0,21 (0,13;0,29)	0,06 (-0,02;0,15)	**0,85 (0,83;0,87)**	**1**	**0,78 (0,75;0,81)**	0,30 (0,22;0,38)	0,09 (0,00;0,17)	0,12 (0,03;0,21)
VLF	-0,08 (-0,16;0,01)	0,37 (0,30;0,44)	0,18 (0,09;0,26)	0,05 (-0,03;0,14)	0,46 (0,38;0,52)	**0,78 (0,75;0,81)**	**1**	0,34 (0,27;0,42)	0,11 (0,02;0,19)	0,05 (-0,04;0,14)
ULF	-0,27 (-0,35;-0,19)	**0,79 (0,76;0,82)**	0,44 (0,37;0,51)	0,37 (0,30;0,44)	0,29 (0,21;0,37)	0,30 (0,22;0,38)	0,34 (0,27;0,42)	**1**	0,23 (0,14;0,31)	-0,17 (-0,25;-0,08)
DC	-0,26 (-0,34;-0,18)	0,27 (0,19;0,35)	0,20 (0,12;0,28)	0,29 (0,21;0,37)	0,06 (-0,03;0,14)	0,09 (0,00;0,17)	0,11 (0,02;0,19)	0,23 (0,14;0,31)	**1**	-0,13 (-0,22;-0,04)
PRD	0,25 (0,16;0,33)	-0,16 (-0,24;-0,07)	-0,10 (-0,19;-0,01)	-0,22 (-0,30;-0,13)	0,07 (-0,02;0,16)	0,12 (0,03;0,21)	0,05 (-0,04;0,14)	-0,17 (-0,25;-0,08)	-0,13 (-0,22;-0,04)	**1**

Daten zeigen Korrelationskoeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle (in Klammern); Korrelationen mit Korrelationskoeffizient ≥0,2 oder ≤-0,2 sind grün hinterlegt, Korrelationen mit Korrelationskoeffizient >0,5 sind dunkel dargestellt; HRV=*Heart Rate Variability*; Mittl. Hf=Mittlere Herzfrequenz; SDNN=*Standard Deviation of the Normal-to-Normal interval*; RMSSD=*Root of Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal intervals*; HRVi=*HRV-Index*; HF=*High Frequency*; LF=*Low Frequency*; VLF=*Very Low Frequency*; ULF=*Ultra Low Frequency*; DC=*Deceleration Capacity*; PRD=*Periodic Repolarization Dynamics*

3.5 Kontinuierliche Mortalitätsprädiktion gängiger HRV-Parameter

Univariate Analysen sollen zeigen, welcher der HRV-Parameter die stärkste Vorhersagekraft für den primären Endpunkt, die Mortalität nach sieben Jahren, aufweist. Getestet werden gängige, klassische HRV-Parameter sowie die DC als moderner HRV-basierter Biomarker. Tabelle 9 zeigt die Alters- und Geschlechts-adjustierte Assoziation gängiger HRV-Parameter und der DC mit dem primären Endpunkt. Zur besseren Vergleichbarkeit werden Hazard Ratios in Bezug auf die Standardabweichung eines Parameters betrachtet. Die DC zeigte sich nach Adjustierung für Alter und Geschlecht als einziger HRV-Parameter als signifikanter Vorhersagewert der Mortalität (Hazard Ratio 0,69; p-Wert <0,001). In weiterführenden Analysen der Mortalitätsprädiktion wird die DC als einziger Vertreter der HRV-Parameter betrachtet, wie in der Zielsetzung der Arbeit definiert.

Tabelle 9: Kontinuierliche Mortalitätsprädiktion gängiger HRV-Parameter (univariat)

Parameter	Hazard Ratio (95% CI)	p-Wert
Mittl. HF (pro Standardabweichung)	1,17 (0,80 – 1,73)	0,419
SDNN (pro Standardabweichung)	0,84 (0,55 – 1,28)	0,411
RMSSD (pro Standardabweichung)	1,16 (0,84 – 1,60)	0,361
HRVi (pro Standardabweichung)	0,87 (0,59 – 1,31)	0,512
HF (pro Standardabweichung)	0,99 (0,69 – 1,44)	0,975
LF (pro Standardabweichung)	0,93 (0,58 – 1,49)	0,759
VLF (pro Standardabweichung)	0,95 (0,59 – 1,50)	0,814
ULF (pro Standardabweichung)	0,86 (0,54 – 1,38)	0,543
DC (pro Standardabweichung)	0,69 (0,57 – 0,84)	< 0,001

Alle Analysen sind adjustiert für Alter und Geschlecht; HRV=*Heart Rate Variability*; Mittl. Hf=Mittlere Herzfrequenz; SDNN=*Standard Deviation of the Normal-to-Normal* interval; RMSSD=*Root of Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal intervals*; HRVi=*HRV-Index*; HF=*High Frequency*; LF=*Low Frequency*; VLF=*Very Low Frequency*; ULF=*Ultra Low Frequency*; DC=*Deceleration Capacity*; 95% CI=95%-Konfidenzintervall

3.6 Mortalitätsprädiktion von DC und PRD

Das zweite Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der sich ergänzenden neueren Biomarker DC und PRD als Mortalitätsprädiktoren in dieser, nicht anhand von Vorerkrankungen selektierten Bevölkerungsstichprobe.

Die univariate Assoziationen von DC und PRD mit der Mortalität sind als *Area Under the Curve* (AUC) und 95%-Konfidenzintervall in den Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt. Um den zeitlichen Verlauf des prognostischen Wertes beider Parameter besser darstellen zu können, wird hier neben dem primären Endpunkt, der Gesamtmortalität nach sieben Jahren, und den beiden sekundären Endpunkten, der Mortalität nach sechs und der Mortalität nach fünf Jahren, auch die Mortalität nach vier und nach drei Jahren gezeigt.

Die DC zeigte sich in univariaten Analysen als signifikanter Vorhersagewert der Mortalität nach fünf, sechs und sieben Jahren. PRD ist ein signifikanter Prädiktor beider sekundärer Endpunkte (5-Jahres-Mortalität und 6-Jahres-Mortalität). Für den primären Endpunkt, die Mortalität nach sieben Jahren verfehlt die PRD das Signifikanzniveau.

Im zeitlichen Verlauf nimmt die Stärke der kontinuierlichen Prädiktion der Mortalität beider Parameter ab. Dies zeigt sich deutlicher bei der PRD (p-Wert für den Trend 0,027) als bei der DC (p-Wert für den Trend 0,086).

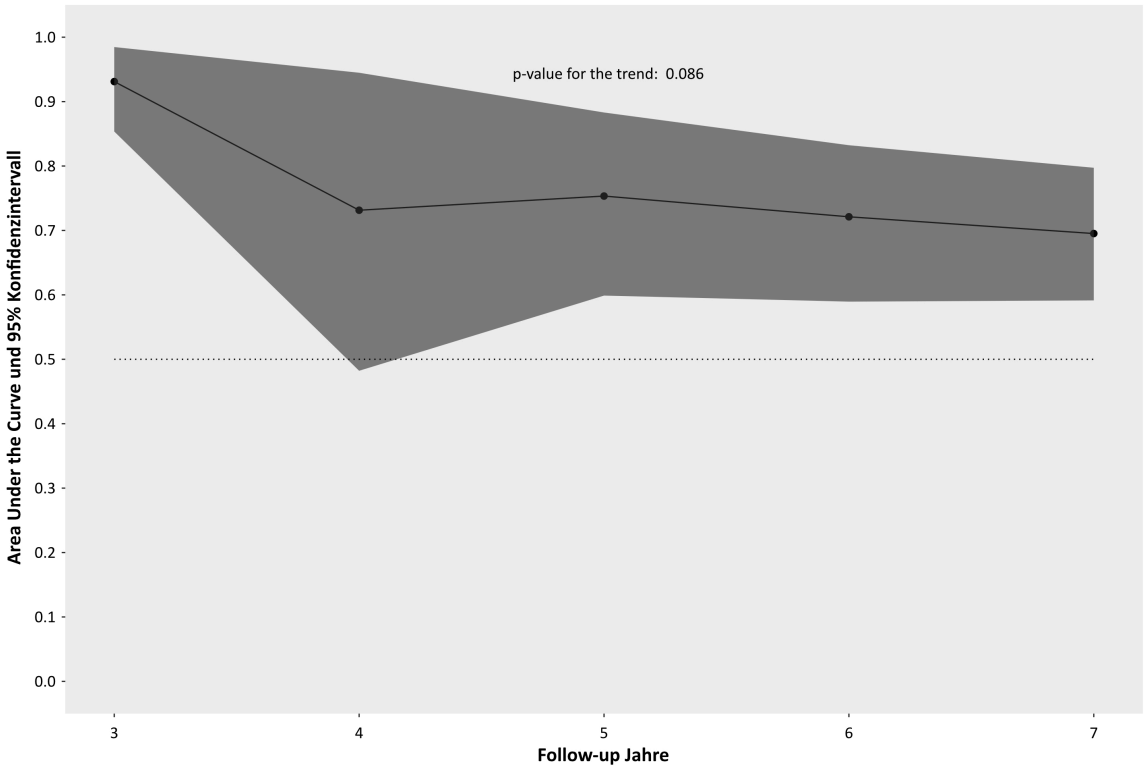

Abbildung 6: Kontinuierliche Mortalitätsprädiktion der DC im zeitlichen Verlauf

Univariate Assoziation von DC mit der Mortalität; DC=*Deceleration Capacity*; AUC=*Area Under the Curve*; CI=95%-Konfidenzintervall;

3-Jahres-Mortalität: AUC=0,93, CI=0,85-0,98, p-Wert<0,001

4-Jahres-Mortalität: AUC=0,73, CI=0,48-0,94, p-Wert=0,057

5-Jahres-Mortalität (sekundärer Endpunkt): AUC=0,75, CI=0,60-0,88, p-Wert=0,001

6-Jahres-Mortalität (sekundärer Endpunkt): AUC=0,72, CI=0,59-0,83, p-Wert=0,001

7-Jahres-Mortalität (primärer Endpunkt): AUC=0,70, CI=0,59-0,80, p-Wert=0,001

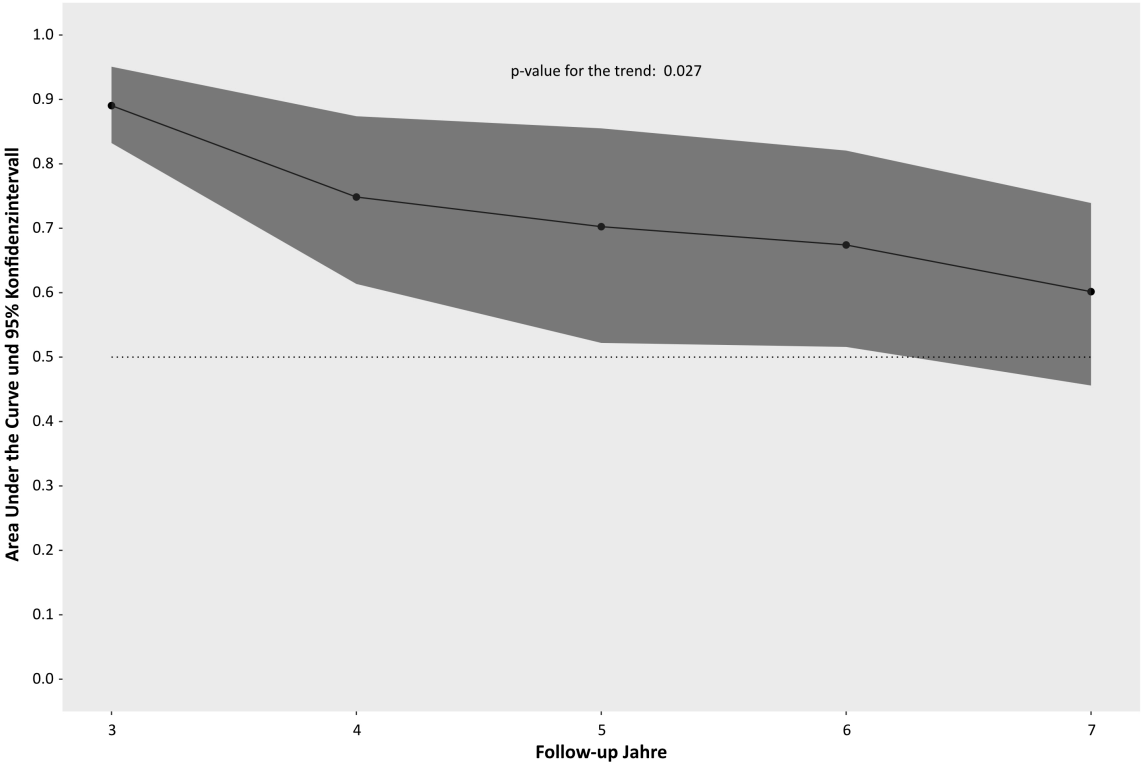

Abbildung 7: Kontinuierliche Mortalitätsprädiktion der PRD im zeitlichen Verlauf

Univariate Assoziation von PRD mit der Mortalität; PRD=*Periodic Repolarization Dynamics*; AUC=*Area Under the Curve*; CI=95%-Konfidenzintervall;

3-Jahres-Mortalität: AUC=0,89, CI=0,83-0,95, p-Wert=0,020

4-Jahres-Mortalität: AUC=0,75, CI=0,61-0,87, p-Wert=0,036

5-Jahres-Mortalität (sekundärer Endpunkt): AUC=0,70, CI=0,52-0,86, p-Wert=0,037

6-Jahres-Mortalität (sekundärer Endpunkt): AUC=0,67, CI=0,52-0,82, p-Wert=0,026

7-Jahres-Mortalität (primärer Endpunkt): AUC=0,60, CI=0,46-0,73, p-Wert=0,133

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse multivariater Analysen zur kontinuierlichen Mortalitätsprädiktion von DC und PRD zusammen. Sämtliche multivariate Analysen wurden adjustiert für Alter und Geschlecht. Hazard Ratios werden hier in Bezug zur Einheit eines Parameters gestellt, betrachtet werden die sekundären Endpunkte, die Mortalität nach fünf und nach sechs Jahren, sowie der primäre Endpunkt, die Mortalität nach sieben Jahren. Die DC zeigte sich als signifikanter kontinuierlicher Prädiktor der 5-Jahres-Mortalität (Hazard Ratio 0,85), 6-Jahres-Mortalität (Hazard Ratio 0,85), sowie der 7-Jahres-Mortalität (Hazard Ratio 0,87). Die PRD zeigte sich als signifikanter kontinuierlicher Prädiktor der 5-Jahres-Mortalität (Hazard Ratio 1,36) und 6-Jahres-Mortalität (Hazard Ratio 1,32).

Tabelle 10: Kontinuierliche Mortalitätsprädiktion von PRD und DC (multivariat)

Parameter	Hazard Ratio (95% CI)	p-Wert
5-Jahres-Mortalität		
PRD (pro deg^2)	1,36 (1,04 – 1,78)	0,023
DC (pro ms)	0,85 (0,77 – 0,93)	< 0,001
6-Jahres-Mortalität		
PRD (pro deg^2)	1,32 (1,06 – 1,64)	0,011
DC (pro ms)	0,85 (0,78 – 0,94)	< 0,001
7-Jahres-Mortalität		
PRD (pro deg^2)	1,20 (0,98 – 1,48)	0,084
DC (pro ms)	0,87 (0,79 – 0,95)	0,003

Alle Analysen sind adjustiert für Alter und Geschlecht; PRD=*Periodic Repolarization Dynamics*; DC=*Deceleration Capacity*; 95% CI=95%-Konfidenzintervall

Im nächsten Schritt wurden nun Trennwertewerte für DC und PRD in der untersuchten Population verwendet, um ein hohes von einem niedrigen Risiko einfacher unterscheiden zu können, insbesondere im Hinblick auf eine praktikablere Alltagsanwendung.

Sowohl für DC als auch PRD waren bereits Risikobereiche vorgeschlagen worden. So wurde für Herzinfarktpatienten bei DC-Werten von ≤ 2,5 ms und bei PRD-Werten von 5,75 deg^2 und mehr ein hohes Mortalitätsrisiko gezeigt [15, 16]. Diese Cut-off-Werte für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko finden beispielsweise in der SMART-MI-Studie Anwendung [60]. Bei kontinuierlichen Prädiktoren der Mortalität kann bei der Unterscheidung von hohem und niedrigem Risiko eine Abstufung erfolgen. So wurden hier neben den Hochrisiko-Bereichen für Werte der DC und PRD auch Trennwerte für ein intermediäres Risiko untersucht. Für die DC war bereits ein intermediäres Risiko für Werte von > 2,5 bis ≤ 4,5 ms beschrieben worden [15]. Um auch für die PRD einen zweiten Werte-Bereich betrachten zu können, wurde der Median des PRD von 2,92 deg^2 als Cut-off-Wert festgelegt. Im Bereich von ≥ 2,92 deg^2 bis < 5,75 deg^2 wird analog zur DC von einem vergleichsweise mittleren Mortalitätsrisiko ausgegangen. Tabelle 11 zeigt die Mortalitätsprädiktion für Hochrisiko- und Intermediär-Risiko-Bereiche von PRD und DC bei fünf, sechs und sieben Jahren.

Die DC erwies sich als starker Mortalitätsprädiktor. Probanden mit einer DC von 2,5 ms oder weniger hatten im Vergleich zu Probanden mit einer DC von mehr als 4,5 ms ein signifikant erhöhtes Risiko nach fünf Jahren (Hazard Ratio 17,57), nach sechs Jahren (Hazard Ratio 10,74) oder nach sieben Jahren (Hazard Ratio 6,44) zu versterben. Auch im Bereich von > 2,5 bis ≤ 4,5 ms zeigte sich nach fünf Jahren (Hazard Ratio 5,15) und sechs Jahren (Hazard Ratio 3,01) eine signifikant erhöhte Mortalität. Die Hazard Ratios für den Intermediär-Risiko-Bereich fallen niedriger aus als für den Beriech unterhab des Hochrisiko-Trennwertes.

Die PRD bestätigte sich ebenfalls als signifikanter Vorhersagewert der Mortalität. Für das Follow-Up nach fünf Jahren verfehlten beide Wertebereiche der PRD das Signifikanzniveau. Für PRD-Werte von ≥ 5,75 deg^2 bestand eine signifikant erhöhte 6-Jahres-Mortalität (Hazard Ratio 7,10) sowie 7-Jahres-Mortalität (Hazard Ratio 3,55). Der Wertebereich der PRD von ≥ 2,92 deg^2 bis < 5,75 deg^2 zeigte keine signifikante Prädiktion der Mortalität nach sechs und sieben Jahren.

Ebenso wie in den kontinuierlichen Mortalitätsprädiktions-Analysen, nahm die Stärke der Prädiktion auch in den Untersuchungen der Risiko-Bereiche im zeitlichen Verlauf ab. Die Hazad Ratios lagen bei Betrachtungen der 7-Jahres-Mortalität näher an Null, als bei denen der 5-Jahres-Mortalität.

Tabelle 11: Univariate Assoziation von Hochrisiko- und Intermediär-Risikobereichen der PRD und der DC mit der 5-Jahres-Mortalität, 6-Jahres-Mortalität und 7-Jahres-Mortalität

Parameter	Hazard Ratio (95% CI)	p-Wert
5-Jahres-Mortalität		
PRD ≥ 2,92 deg^2 & < 5,75 deg^2	7,36 (0,89 – 61,18)	0,064
PRD ≥ 5,75 deg^2	10,51 (0,95 – 115,92)	0,055
DC > 2,5 ms & ≤ 4,5ms	5,15 (1,28 – 20,55)	0,020
DC ≤ 2,5 ms	17,57 (4,20 – 73,53)	< 0,001
6-Jahres-Mortalität		
PRD ≥ 2,92 deg^2 & < 5,75 deg^2	2,87 (0,74 – 11,11)	0,126
PRD ≥ 5,75 deg^2	7,10 (1,59 – 31,73)	0,010
DC > 2,5 ms & ≤ 4,5 ms	3,01 (1,01 – 8,97)	0,047
DC ≤ 2,5 ms	10,74 (3,46 – 33,31)	<0,001
7-Jahres-Mortalität		
PRD ≥ 2,92 deg^2 & < 5,75 deg^2	1,88 (0,67 – 5.28)	0,232
PRD ≥ 5,75 deg^2	3,55 (1.00 – 12,58)	0,049
DC > 2,5 ms & ≤ 4,5 ms	2,06 (0,81 – 5,21)	0,128
DC ≤ 2,5 ms	6,44 (2,34 – 17,73)	< 0,001

Intermediär-Risikobereich der PRD: ≥ 2,92 deg^2 & < 5,75 deg^2; Hochrisiko-Bereich der PRD: ≥ 5,75 deg^2; Intermediär-Risikobereich der DC: > 2,5 ms & ≤ 4,5 ms, Hochrisiko-Bereich der DC: ≤ 2,5 ms; PRD=*Periodic Repolarization Dynamics*; DC=*Deceleration Capacity*; 95% CI = 95%-Konfidenzintervall

Die aufgetretenen Endpunkte (Mortalität) im zeitlichen Verlauf der anhand der beschriebenen Trennwerte für die DC und die PRD aufgeteilten Probandengruppen sind in den Abbildung 8Abbildung 9 graphisch als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Für beide Parameter zeigten sich signifikante Ergebnisse (p-Wert für DC < 0,001; p-Wert für PRD 0,049).

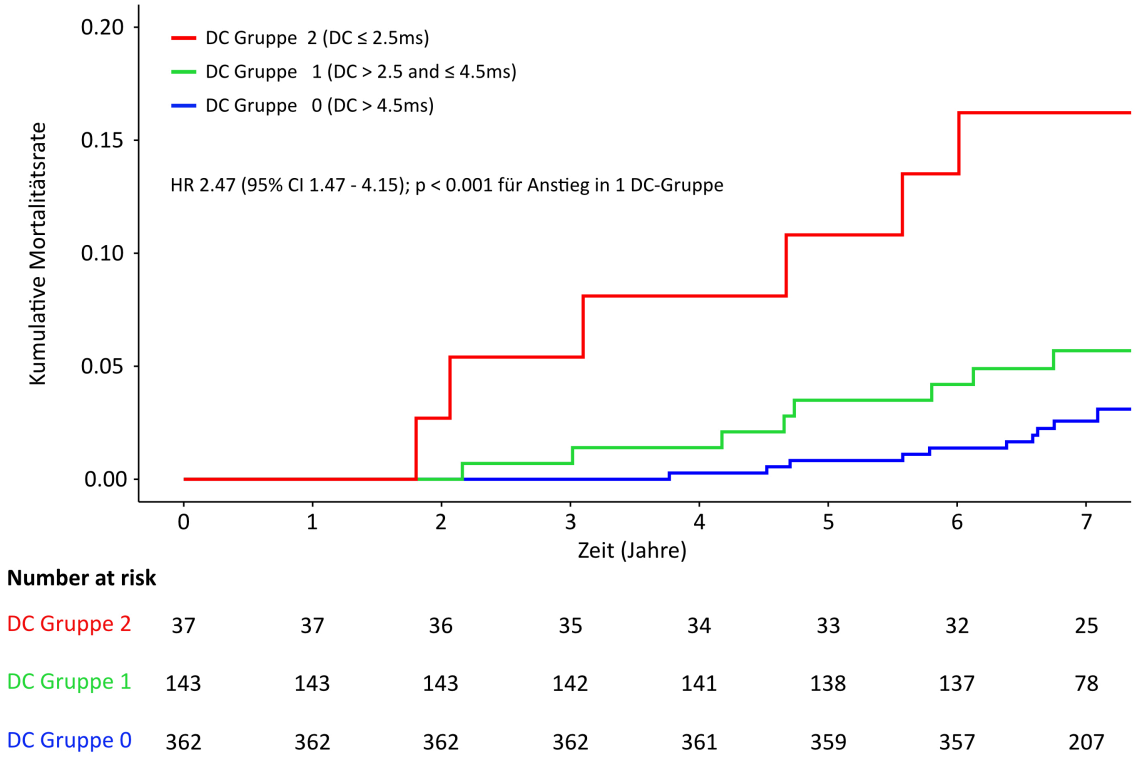

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität in anhand der DC eingeteilten Risikogruppen

DC=*Deceleration Capacity*; HR=*Hazard Ratio*; 95% CI=95%-Konfidenzintervall; p=P-Wert

DC Gruppe 0: kein erhöhtes Risiko im Wertebereich > 4,5 ms

DC Gruppe 1: intermediäres Risiko im Wertebereich > 2,5 ms bis ≤ 4,5 ms

DC Gruppe 2: hohes Risiko im Wertebereich ≤ 2,5 ms

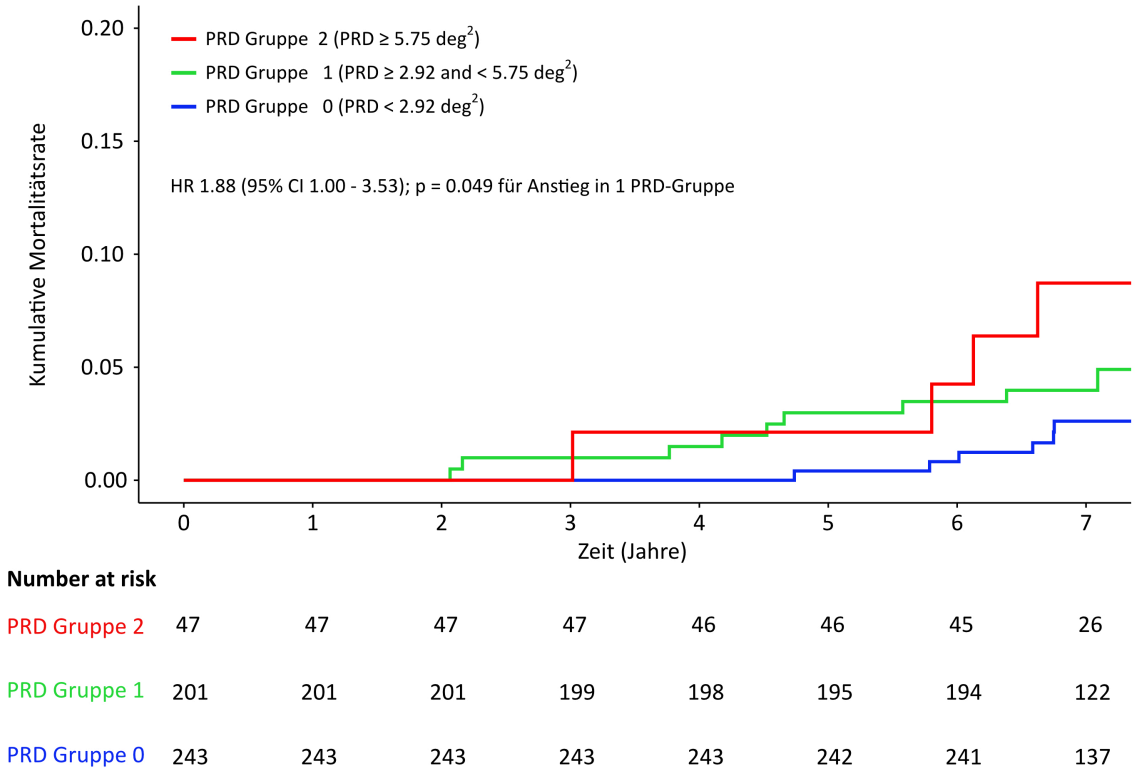

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität in anhand der PRD eingeteilten Risikogruppen

PRD=*Periodic Repolarization Dynamics*; HR=*Hazard Ratio*; 95% CI=95%-Konfidenzintervall; p=P-Wert

PRD Gruppe 0: kein erhöhtes Risiko im Wertebereich < 2,92 deg^2

PRD Gruppe 1: intermediäres Risiko im Wertebereich ≥ 2,92 deg^2 bis < 5,75 deg^2

PRD Gruppe 2: hohes Risiko im Wertebereich ≥ 5,75 deg^2

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es, HRV-Parameter sowie DC und PRD in einer Bevölkerungsstichprobe unabhängig von Vorerkrankungen zu untersuchen, um Referenzwerte der verschiedenen Parameter angeben zu können. Dies soll eine bessere Vergleichbarkeit dieser EKG-basierter Biomarker in verschiedenen Patientenkollektiven ermöglichen. Außerdem sollen die Aussagekraft der neueren Parameter DC und PRD als Mortalitätsprädiktoren untersucht werden. Zurückgegriffen wurde hierzu auf den Survey F3 der KORA Studie in Augsburg. Die Berechnung der klassischen HRV-Parameter und der DC erfolgte aus 24-stündigen EKGs automatisch mit der Laboreigenen Software SMARTLab. Die Berechnung der PRD erfolgte aus sechsstündigen EKG-Abschnitten aus den 24-stündigen Messungen, in welchen die Annotationen visuell verbessert und korrigiert worden waren.

4.1 Mittelwerte der HRV-Parameter und der PRD

4.1.1 Mittelwerte der klassischen zeitbasierten HRV-Parameter

Für die klassischen zeitbasierten HRV-Parameter ergaben sich Mittelwerte der SDNN von 148 ms, der RMSSD von 23 ms und des HRV-Index von 69. Damit liegen die hier vorliegenden Mittelwerte von SDNN und HRV-Index höher als in vorangegangenen Studien, in welchen insbesondere kardial vorerkrankte Patienten untersucht worden waren [12, 15, 18, 20-25, 35, 42-44]. Dass also Mortalitätsprädiktoren in einem Kollektiv vorerkrankter Patienten im Durschnitt mehr in Richtung eines hohen Risikos ausschlagen als in einer primär nicht vorselektierten Patientengruppe, erscheint plausibel. Die *Task Force oft the European Society of Cardiology* und die *North American Society of Pacing and Electrophysiology* hatte für die SDNN einen Mittelwert von 141 ms, Kleiger et al. anhand von 14 gesunden Probanden sogar einen Mittelwert von 166 ms vorgestellt [14, 43]. Der hier ermittelte Wert liegt in einer vergleichbaren Größenordnung.

Der in diesem Kollektiv ermittelte Mittelwert der RMSSD fällt hingegen nicht höher aus als in vorangegangenen Untersuchungen, sondern liegt in einem vergleichbaren Größenverhältnis zwischen 22 ms und 25 ms [22-25, 35, 42]. Der von der *Task Force oft the European Society of Cardiology* und der *North American Society of Pacing and Electrophysiology* vorgeschlagene Referenzwert der RMSSD liegt mit 27 ms ebenfalls in vergleichbarer Größenordnung [14]. Geht man von einem niedrigeren Mortalitätsrisiko der vorliegenden Patientengruppe verglichen mit Voruntersuchungen aus, so wäre für einen guten Prädiktionsparameter analog zur SDNN hier ein höherer Mittelwert zu vermuten. Die RMSSD stützt sich vor allem auf die kurzzeitige Herzschlagvariabilität. Basierend auf 24-stündigen EKGs scheinen andere Parameter besser geeignet.

4.1.2 Mittelwerte der klassischen frequenzbasierten HRV-Parameter

Bei den Betrachtungen der Mittelwerte der klassischen frequenzbasierten HRV-Parameter fällt bereits eine Heterogenität der in früheren Arbeiten veröffentlichten Werte auf (Tabelle 3). Sicherlich spielen dabei die Erhebung und die Berechnung der frequenzbasierten HRV-Parameter eine wichtige Rolle. So fallen Werte aus EKGs mit einer kurzen Aufzeichnungsdauer niedriger aus als Berechnungen auf Basis von längeren EKG-Messungen. Für vergleichbare EKG-Aufzeichnungen gehen niedrigere Werte aller Frequenzbereiche mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Die Mittelwerte der HF von 323 ms, der LF von 1262 ms, der VLF von 2781 ms und der ULF von 9962 ms fallen hier größer aus, als in Studien, in deren Populationen von einem höheren Mortalitätsrisiko ausgegangen werden kann, als im vorliegenden, nicht aufgrund von Vorerkrankungen selektierten KORA-Survey [26, 35, 42, 44]. Dies ist wohl analog zu den zeitbasierten HRV-Parametern eine zu erwartende Beobachtung. Kleiger et al. publizierten höhere Mittelwerte der HF und der LF. Ihrer Arbeit lag eine kleine Gruppe von gesunden Probanden zugrunde, für die wohl ein noch geringeres Mortalitätsrisiko angenommen werden kann [43]. Die *Task Force oft the European Society of Cardiology* und die *North American Society of Pacing and Electrophysiology* hatten mit 975 ms für die HF einen Referenzwerte vorgeschlagen, der deutlich über dem Mittelwert der HF aus diesem Kollektiv liegt [14]. Um genauere Aussagen treffen zu können, in welchen Wertebereichen Mittel- oder Referenzwerte der frequenzbasierten HRV-Parameter angesiedelt sind, müssten Messungen unter standardisierten EKG-Aufzeichnungs-Bedingungen verglichen werden. Weniger störanfällige Parameter, insbesondere der neuere Parameter DC scheint jedoch für klinische Anwendungen vielversprechender.

4.1.3 Mittelwert der DC

Der Mittelwert der DC der Teilnehmer des KORA F3 Survey lag bei 5,2 ms. In vorherigen Untersuchungen hatten sich für die DC niedrigere Durchschnittswerte und somit Werte, die ein vergleichsweise höheres Mortalitätsrisiko attestieren, ergeben [16, 32, 42]. Im Rahmen der Erstbeschreibung der DC im Jahr 2006 hatten Bauer et al. in einem Kollektiv von Herzinfarktpatienten mit einer mittleren DC von 5,6 ms einen etwas höheren Wert in jedoch vergleichbarer Größenordnung publiziert [15]. Die mittlere DC als Referenz für eine „normale“ DC liegt hier sowie 2006 deutlich außerhalb der Cut-off-Werte für ein intermediäres (4,5 ms bis > 2,5 ms) oder hohes Risiko (≤ 2,5 ms). Für beide Wertebereiche konnte in der vorliegenden Untersuchung eine signifikante Mortalitätsprädiktion gezeigt werden (Tabelle 11).

4.1.4 Mittelwert der PRD

Der Mittelwert der PRD lag in dieser Untersuchung mit 3,4 deg^2 niedriger als in vorherigen Arbeiten beschrieben [16, 39, 40, 42]. Im Gegensatz zu den klassischen HRV-Parametern und der DC gehen hohe Werte der PRD mit einem höheren Risiko einher. Ein in der

vorliegenden Kohorte durchschnittlich niedrigeres Mortalitätsrisiko als bei Patientengruppen mit stattgehabtem Herzinfarkt, Aortenklappen-Stenose oder Indikation zur ICD-Therapie ist zu erwarten. Um analog zur DC zwei Risikobereiche mit entsprechenden Cut-off-Werten zu definieren, wurde hier auf die mediane PRD von 2,92 deg^2 zurückgegriffen. Der so als intermediärer Risiko-Bereich definierte Wertebereich der PRD von ≥ 2,92 deg^2 bis < 5,75 deg^2 zeigte keine signifikante Prädiktion der Mortalität (Tabelle 11). Der Mittelwert der PRD lässt vermuten, dass PRD-Werte um 3 deg^2 als normale Referenz angesehen werden können. Der hier gewählte Intermediär-Risikobereich liegt also zu weit in einem Wertebereich, in dem nicht von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden kann. Bei Betrachtung des vorgeschlagenen Cut-off-Wertes für ein erhöhtes Risiko, also im Werte-Bereich von ≥ 5,75 deg^2, zeigte sich die PRD als signifikanter Mortalitätsprädiktor (Tabelle 11) [16].

4.2 Korrelation EKG-basierter Biomarker mit Alter und Geschlecht

Die Beschreibung der Korrelationen EKG-basierten Biomarkern mit den grundlegenden Bevölkerungsmerkmalen Alter und Geschlecht stellt einen wichtigen Schritt für eine gute Beurteilbarkeit dieser Parameter dar. Sollen beispielsweise zukünftig auch klinische Entscheidungen auf Grundlage einer individuellen Bestimmung eines HRV-Parameters oder der PRD getroffen werden, so muss bekannt sein, ob bei der Interpretation eines Parameters auf weitere Charakteristiken des untersuchten Patienten geachtet werden muss. Bereits zu Beginn der Untersuchungen der HRV-Parameter wurde ein möglicher Einfluss des Probandengeschlechtes und -Alter auf Werte der HRV postuliert; die damalige Datenlage ließ jedoch keine eindeutige Aussage zu [14]. Sammito et al. hatten 2016 anhand der Daten von 695 gesunden Probanden Referenzwerte für Altersdekaden zwischen 20 und 60 Jahren dargestellt. Vergleichen mit der vorliegenden Untersuchung waren hier insgesamt jüngere Patienten (Mittleres Alter 40 Jahre, hier 64 Jahre) und mehr Frauen (54,1% Frauen, hier 49,3% Frauen) eingeschlossen worden. Ein geschlechtsabhängiger sowie ein altersabhängiger Unterschied der HRV-Parameter konnte gezeigt werden, Männer wiesen dabei eher höhere HRV-Werte als Frauen, ältere Probanden eher niedrigere HRV-Werte als jüngere Probanden auf [45].

Im vorliegenden Patientenkollektiv scheinen die klassischen HRV-Parameter jedoch unabhängig vom Patientenalter bewertbar. Dies gilt auch für die neuere PRD. Lediglich die DC muss wohl in Abhängigkeit des Patientenalters unterschiedlich betrachtet werden. Die Werte der DC nehmen dabei mit dem Alter ab. Für Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt waren bereits Cut-off-Werte für die DC beschrieben worden. Ab einer DC von 4,5 ms wird von einem mittleren, ab einer DC von 2,5 ms von einem hohen Mortalitätsrisiko ausgegangen [15]. Der Mittelwert der DC für die Altersgruppe der 70-Jährigen und älteren Patienten liegt in diesem Kollektiv mit 4,41 ms jedoch bereits unter dem Cut-off-Wert für die mittlere Risikogruppe. Obwohl hier kein anhand einer Vorerkrankung selektiertes Kollektiv vorlag und lediglich 24 der 546 Patienten verstorben waren, hatten sich im vorliegenden Kollektiv beide Cut-off-Werte der Mortalitätsprädiktion bestätigt. Älteren Patienten könnte basierend

auf DC-Messungen also ein fälschlicherweise als hoch angesehenes Risiko attestiert werden. Möglicherweise müssen die beschriebenen Cut-off-Werte in Abhängigkeit vom Patientenalter angepasst werden. Um dies zu klären bedarf es weiterer Untersuchungen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein Unterschied der Mittelwerte der HRV-Parameter und der PRD in Abhängigkeit des Geschlechtes der Patienten. Das Geschlecht scheint hier keinen Einfluss auf die Verteilung EKG-basierter Biosignale zu haben. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass anhand des vorliegenden Kollektives Aussagen lediglich über die Altersgruppe von 54 bis 79 Jahren getroffen werden können. Geschlechtsabhängige Effekte bei jüngeren Patienten können demzufolge nicht ausgeschlossen werden.

4.3 Korrelation EKG-basierter Biomarker zueinander

Bei der Bewertung EKG-basierten Biomarker stellt sich außerdem die Frage nach dem Verhältnis der einzelnen Risiko-Parameter zueinander. Es muss nicht zuletzt auch im Hinblick auf die Plausibilität eines Messergebnisses grundsätzlich klar sein, in welcher Wechselbeziehung Parameter zueinanderstehen. Dass in ihrer Grundidee verwandte Parameter mitunter dazu neigen, miteinander zu korrelieren, verwundert wenig. So scheint es logisch, dass zeitbasierte HRV-Parameter eher miteinander korrelieren und analog dazu frequenzbasierte HRV-Parameter eher zu einer Korrelation zu anderen frequenzbasierten HRV-Parametern neigen.

Eine Ausnahme hiervon stellt die Korrelation zwischen der der Frequenz-Domäne entstammenden ULF mit dem klassischen, zeitbasierten Parameter SDNN dar. Ein Zusammenhang der SDANN, die der SDNN in ihrer Berechnung ähnelt, mit der ULF wurde bereits in den 1990er Jahren diskutiert [14]. Dies bietet möglicherweise einen Erklärungsansatz der hier vorliegenden Korrelation.

Die leichte Korrelation der DC zu Parametern der Zeit-Domäne lässt sich wohl auf eine mathematische, aber auch physiologische Verwandtschaft zurückführen. Ein niedriger SDNN, also eine geringe Standardabweichung der Intervalle aufeinanderfolgender Herzschläge, impliziert eine unflexible, starre Herzfrequenz [12]. Die DC berechnet sich über den Anteil der Herzaktionen, welche an einer Verlangsamung der Herzfrequenz beteiligt sind [15]. Ihr Anteil fällt bei einer starren Herzfrequenz geringer und somit auch die Werte der DC niedriger aus. Sowohl HRV als auch DC zeigen vornehmlich den Tonus des Parasympathikus am Herzen an, werden also im Wesentlichen durch dieselben physiologischen Phänomene beeinflusst.

Der schwache Zusammenhang von PRD und mittlerer Herzfrequenz kann ebenfalls physiologisch erklärt werden. Die PRD soll den Einfluss des Sympathikus am Herzen messen. Dieser wirkt unter anderem positiv chronotrop. Ein erhöhter PRD und eine höhere Frequenz ließen sich also über einen erhöhten Tonus des Sympathikus erklären [16]. Analog

dazu kann die leichte, negative Korrelation der DC mit der mittleren Herzfrequenz durch die These erklärt werden, die DC bemesse vornehmlich vagale Einflüsse am Herzen [15].

4.4 Mortalitätsprädiktion der HRV-Parameter

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich die klassischen HRV-Parameter nicht als signifikante Prädiktoren der 7-Jahres-Gesamtmortalität (Tabelle 9). Dieses Ergebnis muss jedoch unter dem Aspekt betrachtet werden, als dass hier von einem der Gesamtbevölkerung vergleichbaren Anteil an gesunden Probanden ausgegangen werden kann. Die Endpunktrate von 4,4% imponiert nicht besonders hoch. Es kann sicherlich nicht abgestritten werden, dass sich klassische HRV-Parameter dennoch als Risiko-Prädiktoren in unterschiedlichen Patientengruppen eignen (vergleiche Punkt 1.3). In diesem Kollektiv ohne Vorerkrankung als selektierendes Einschlusskriterium zeigte sich jedoch nur der moderne HRV-Parameter DC als signifikanter Mortalitätsprädiktor. DC muss also zumindest bei Betrachtung einer allgemeinen Patientengruppe als stärkster Parameter der HRV angesehen werden.

4.5 Mortalitätsprädiktion von DC und PRD

Für die beiden neueren Parameter, DC und PRD, konnte bereits wiederholt vor allem bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt, jedoch auch bei Patienten mit Aortenklappen-Stenose oder Indikation zur ICD-Therapie ihr Wert als Prädiktionsparameter nachgewiesen werden [15, 16, 32-34, 39-42]. In der vorliegenden Kohorte wurden jedoch nicht aufgrund einer Vorerkrankung vorselektierte Patienten betrachtet; insgesamt waren nach 7 Jahren nur 24 Patienten verstorben (4,4%), die Anzahl an Endpunkten war also eher gering. Dennoch zeigten sich sowohl die DC als auch die PRD als gute Prädiktionsparameter. Erstmals erwiesen sie sich hier in einem Kollektiv, welches nicht anhand einer Diagnose vorselektiert wurde, als signifikante Mortalitätsprädiktoren. Auch wenn die vorliegende Kohorte nicht die gesamte Bevölkerungsstruktur abbilden kann, so kommt sie dieser durch den Aufbau des KORA F3 Surveys in den hier betrachteten Altersgruppen nahe [48]. Beide Werte scheinen sich also unabhängig einer genauen Diagnose zur Stratifizierung des individuellen Risikos zu eignen. Für die DC war dies bereits von Eick et al. in der Notaufnahme der Universitätsklinik Tübingen nahegelegt worden [35].

Die in dieser Studie errechneten Mittelwerte einer DC von 5,2 ms und einer PRD von 3,4 deg^2 können für weitere Evaluierungen wohl aber auch in ersten klinischen Anwendungen Referenzwerte darstellen. Sicherlich sind jedoch zunächst die, teils bereits postulierten, Cut-off-Werte für mögliche klinische Entscheidungen bedeutender. Eine Einteilung der Patienten anhand dieser Trennwerte lieferte auch hier signifikante Ergebnisse (Tabelle 11). Wie erwartet fallen dabei Hazard Ratios im Wertebereich eines intermediären Risikos geringer aus, als im Hochrisikoberiech. Dies gilt sowohl für die DC als auch die PRD und spricht für eine Unterteilung in Risikobereiche im klinischen Alltag, wenngleich die Chancen des

Nutzens der jeweiligen Hochrisikobereiche (Hochrisiko-Bereich der DC bei Werten von ≤ 2,5 ms; Hochrisiko-Bereich der PRD bei Werten von ≥ 5,75 deg^2) eindrücklicher erscheinen [15, 16]. Die in Abbildung 8Abbildung 9 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven unterstreichen die Chancen, welche in einer klinischen Nutzung einer Risikoabschätzung von Patientengruppen anhand der DC und der PRD liegen.

Die Stärke der Mortalitätsprädiktion von DC und PRD nimmt mit der Follow-Up-Zeit ab. Dieser Trend ist jedoch nicht besonders ausgeprägt (Abbildung 6Abbildung 7), was den Wert beider Parameter als Langzeit-Mortalitätsprädiktoren verdeutlicht. Grundsätzlich ist ein derartiger Trend bei der Betrachtung EKG-basierter Biomarker jedoch mitunter zu erwarten. Es muss davon ausgegangen werden, dass das kardiale Risiko durch eine Messung am genauesten für den Zeitpunkt der Messung selbst eingeschätzt werden kann. Ab dem Zeitpunkt der Messung können nun im zeitlichen Verlauf zahlreiche allgemeine Einflüsse wie beispielsweise Medikamenteneinnahmen, Änderungen der Lebensumstände und die Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren das individuelle Mortalitätsrisiko zum Positiven sowie Negativen beeinflussen. Um die Dynamik der Mortalitätsprädiktion durch DC und PRD besser begreifen zu können, bedarf es jedoch unbedingt Untersuchungen mit wiederholten Analysen beider Biosignale.

Nicht zuletzt ist der Informationsgewinn aus EKG-Daten günstig und stellt bei außerdem geringem Aufwand der Untersuchung kein Risiko für die Patienten dar. Diese Tatsache, kombiniert mit den guten statistischen Ergebnissen, macht die vorgestellten EKG-basierten Biomarker als zusätzliche diagnostische Tools im klinischen Alltag besonders attraktiv.

4.6 Einschränkungen

Die vorliegende Arbeit weißt einige Limitationen auf. Zunächst handelt es sich um eine Post-hoc-Analyse. Durch die strukturierte Datenerfassung der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) standen jedoch qualitativ hochwertige Patientendaten zur Verfügung. Die 24-stündigen EKGs liegen jedoch nicht in einer Qualität vor, wie es bei einer prospektiven Messung aller Probanden unter standardisierten Bedingungen und möglicher direkter Kontrolle der Aufzeichnungsqualität der Fall wäre. Zwei weitere Einschränkungen ergeben sich aus dem Design der Gesundheits-Surveys. Es lag ein Patientenkollektiv vor, welches nicht die gesamte Altersstruktur der deutschen Bevölkerung abbildet. Aussagen über die Verteilung der HRV-Parameter und der PRD können also nur für die Altersgruppe der 54- bis 79-Jährigen getroffen werden. Zudem war bei den Follow-Ups keine erneute systematische Erfassung von Langzeit-EKG-Daten erfolgt. Eine erneute Evaluation EKG-basierter Biosignalanalysen im zeitlichen Verlauf war also nicht möglich.

4.7 Ausblick

4.7.1 DC und PRD in klinischer Anwendung

EKG-basierte Risikoparameter, insbesondere die DC und die PRD, haben in verschiedenen Studien bereits ihren prädiktiven Nutzen in zukünftigen klinischen Anwendungen in Aussicht gestellt [28, 32, 35, 40, 41]. Der Vorteil eines Informationsgewinnes aus EKG-Daten, die einfache, kostengünstige Datenerhebung ohne relevantes Risiko für die Patienten liegt auf der Hand. Wie beispielsweise bereits im Rahmen der SMART-MI-Studie werden Biosignalanalysen auf Basis von EKG-Untersuchungen zukünftig an ersten klinischen Entscheidungen mit beteiligt sein und so wohl Schritt für Schritt im klinischen Alltag mehr und mehr Anwendung finden [60].

Die Standardisierung der EKG-Auswertung stellt sicherlich einen weiteren wichtigen Schritt für eine Etablierung EKG-basierter Autonomietestungen im täglichen Gebrauch dar. Wie bereits in frühen Studien zu HRV-Parametern wurden in der vorliegenden Arbeit teils auf eine manuelle Auswertung der EKGs zurückgegriffen [40, 43]; Ebenso fanden Berechnungen ohne visuelle Kontrolle Verwendung, wie es ebenfalls bereits in früheren Untersuchung Praxis war [12, 42, 64, 66, 67]. Gelingt es nun, ein standardisiertes Messverfahren mit anschließender möglichst automatischer Auswertung zu etablieren, wird dies sicherlich die Praktikabilität im klinischen Alltag erheblich verbessern und so eine verbreitete Nutzung EKG-basierter Biomarker erleichtern.

4.7.2 Wiederholte Risiko-Bewertung im zeitlichen Verlauf

Es ist naheliegend, dass nicht anhand einer einmaligen Datenerhebung unumstößliche Aussagen zur Risikostratifizierung von Patienten getroffen werden können. In den Ergebnissen zur Mortalitätsprädiktion von DC und PRD nahm die Hazard Ratio mit der Follow-Up-Zeit ab (Abbildung 6Abbildung 7). Der zeitliche Verlauf der HRV-Parameter konnte hier nicht betrachtet werden, da nur einmalige EKG-Messungen erfolgt waren. Interessant wird sein, inwiefern zukünftige Studien mit wiederholten EKG-Messungen eine Zeitliche Dynamik EKG-basierter Risikoparameter, insbesondere der DC und der PRD, darstellen können.

Möglicher Weise kann zukünftig eine Veränderung eines oder mehrerer HRV-Parameter oder der PRD im klinischen Alltag als Vorbote einer Verschlechterung einer Erkrankung von präventivem Nutzen sein oder sogar Therapieerfolge oder -Misserfolge monitoren.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Seit den 1980er Jahren gelten EKG-basierte Biomarker als Prädiktoren des kardialen Risikos und der kardialen Mortalität. Neben den klassischen Parametern der *Heart Rate Variability* (HRV) stehen mit der *Deceleration Capacity* (DC) und der *Periodic Repolarization Dynamics* (PRD) zwei neuere Biomarker zur Verfügung, die eine hohe Prädiktivität bei verschiedenen kardialen Erkrankungen aufweisen. Für klinische Anwendungen sowie als Vergleichsgrundlage für weiterführende Untersuchungen stehen jedoch für diese Marker keine Referenzwerte in der Normalbevölkerung zur Verfügung. Mit dieser Arbeit sollen in einer Post-hoc-Analyse einer systemischen Bevölkerungskohorte diese Referenzwerte ermittelt werden. Zudem soll der prognostische Wert der ermittelten Parameter DC und PRD in Bezug auf die Gesamtmortalität untersucht werden.

Methodik: Zurückgegriffen wurde auf Probanden, die zwischen 1994 und 1995 am Gesundheitssurvey S3 der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) teilgenommen hatten; 3.006 von ihnen hatten an dem Follow-Up-Survey F3 teilgenommen; 546 Probanden hatten der ihnen zusätzlich angebotenen Durchführung eines Langzeit-EKGs zugestimmt; die Langzeit-EKGs und klinischen Daten dieser 546 Probanden lagen im Rahmen einer Kooperation für die Analysen vor. Die Berechnung der klassischen HRV-Parameter (SDNN, RMSSD, HRV-Index, ULF, VLF, LF und HF) sowie der DC erfolgten aus diesen 24-stündigen EKGs. Für die Berechnung der PRD wurden die Abschnitte zwischen 21:00 und 03:00 Uhr aus den 24-stündigen Messungen herangezogen. Für die Betrachtung der Mortalitätsprädiktion wurde die 7-Jahres-Gesamtmortalität als primärer, die 5-Jahres-Gesamtmörtalität und die 6-Jahres-Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt festgelegt. Mittelwerte wurden durch t-Tests (unabhängige Gruppen) oder Varianzanalysen (ANOVA) verglichen. Korrelationen zwischen kontinuierlichen Parametern werden mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson gemessen, kategorische Variablen mittels X^2-Test verglichen. Der prädiktive Wert der HRV-Parameter wird mittels Cox-Regressionsanalysen untersucht. Die Assoziation von DC und PRD mit dem primären und den sekundären Endpunkten wird mittels ROC-Kurven und Cox-Regressions-Analysen untersucht. Die AUC-Werte werden mit einem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Konfidenzintervalle werden durch das Bootstrapping-Verfahren berechnet. Kaplan Meier Kurvenzeigen geben das Erreichen von Endpunkten für anhand von DC und PRD eingeteilter Patientengruppen graphisch an.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Teilnehmer zwischen 54 und 79 Jahren lag bei 63,73 Jahren; 49,3% der Probanden waren weiblich. 24 Teilnehmer waren im Zeitraum des Follow-Up verstorben (4,4%). Für die berechneten Parameter ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen: SDNN 147,98 ms (±43,80), RMSSD 22,97 ms (±10,61), HRVi 70,12 (±23,64), HF 323,45 ms^2 (±700,16), LF 1261,60 ms^2 (±2601,12), VLF 2781,17 ms^2 (±5593,06), ULF 9962,43 ms^2 (±7175,39), DC 5,18 ms (±2,43), PRD 3,35 deg^2 (±1,82). Für den Mittelwert der DC besteht ein Zusammenhang mit dem Alter der Probanden, ältere

Probanden haben durchschnittlich niedrigere DC-Werte. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den hier untersuchten EKG-basierten Biomarkern und dem Geschlecht der Teilnehmer. Klassische zeit- und frequenzbasierte HRV-Parameter waren untereinander häufig korreliert. Die DC und die PRD zeigten keine starke Korrelation zu klassischen HRV-Parametern oder zueinander.

In Bezug auf die Gesamtmortalität zeigte sich nach Adjustierung für Alter und Geschlecht die DC als einziger HRV-basierter Parameter als signifikanter Prädiktor.

Die neueren Parameter, DC und PRD, sind starke kontinuierliche Prädiktoren der Mortalität; Ihre Stärke nimmt jedoch im zeitlichen Verlauf ab (DC: 5-Jahres-Mortalität: Hazard-Ratio 0,85, p-Wert <0,001, 6-Jahres-Mortalität: Hazard Ratio 0,85, p-Wert <0,001, 7-Jahres-Mortalität: Hazard Ratio 0,87, p-Wert 0,003; PRD: 5-Jahres-Mortalität: Hazard-Ratio 1,36, p-Wert 0,023, 6-Jahres-Mortalität: Hazard Ratio 1,32, p-Wert 0,011, 7-Jahres-Mortalität: Hazard Ratio 1,20, p-Wert 0,084). Auch für anhand bereits etablierter Cut-off-Werte eingeteilte Risikogruppen zeigten sich beide Parameter als signifikante Mortalitätsprädiktoren (Hochrisiko-Bereich DC ≤ 2,5 ms; Hochrisiko-Bereich PRD ≥ 5,75 deg^2).

Schlussfolgerung: Die beschriebene Verteilung der klassischen HRV-Parameter sowie der DC und der PRD in dieser systematischen Bevölkerungsstichprobe stellt eine wichtige Referenz für weitere Untersuchungen dar. DC und PRD sind vielversprechende Mortalitätsprädiktoren in der Allgemeinbevölkerung und eignen sich zur Risikostartifizierung. Sie sind kostengünstig und leicht zu bestimmen, der zusätzliche Informationsgewinn durch ihre Berechnung kann in zukünftigen klinischen Anwendungen für Therapieentscheidungen und Prognosen von Nutzen sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Langley, J.N., *On the Union of Cranial Autonomic (Visceral) Fibres with the Nerve Cells of the Superior Cervical Ganglion.* J Physiol, 1898. **23**(3): p. 240-70.

2. Langley, J.N., *Sketch of the progress of discovery in the eighteenth century as regards the autonomic nervous system.* J Physiol, 1916. **50**(4): p. 225-58.

3. Raab, W., *The Nonvascular Metabolic Myocardial Vulnerability Factor in "Coronary Heart Disease". Fundamentals of Pathogenesis, Treatment, and Prevention.* Am Heart J, 1963. **66**: p. 685-706.

4. Raab, W. and H.J. Krzywanek, *Cardiovascular Sympathetic Tone and Stress Response Related to Personality Patterns and Exercise Habits. A Potential Cardiac Risk and Screening Test.* Am J Cardiol, 1965. **16**: p. 42-53.

5. Rushmer, R.F., O.A. Smith, Jr., and E.P. Lasher, *Neural mechanisms of cardiac control during exertion.* Physiol Rev Suppl, 1960. **4**: p. 27-34.

6. Cannon, P., W. Raule, and H. Schaefer, *[Physiology of a sympathic ganglion and the problem of vasodilatators and sympathetic tonus].* Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere, 1954. **260**(2): p. 116-36.

7. Fischer, T., W. Raule, and R. Seraphin, *[Spontaneity of sympathetic nerves of the heart in relation to anesthesia, blood pressure changes, respiration and adrenalin].* Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere, 1955. **262**(1): p. 72-91.

8. Kulloi-Rhorer, L., *[Technic and indications for ganglion stellatum block].* Dtsch Gesundheitsw, 1957. **12**(34): p. 1046-8.

9. Furlan, R., et al., *Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus.* Circulation, 2000. **101**(8): p. 886-92.

10. Ewing, D.J., et al., *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes.* Diabetes Care, 1985. **8**(5): p. 491-8.

11. Wolf, M.M., et al., *Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction.* Med J Aust, 1978. **2**(2): p. 52-3.

12. Kleiger, R.E., et al., *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.* Am J Cardiol, 1987. **59**(4): p. 256-62.

13. Malik, M., et al., *Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques.* Eur Heart J, 1989. **10**(12): p. 1060-74.

14. Task Force of The European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology, *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.* Eur Heart J, 1996. **17**(3): p. 354-81.

15. Bauer, A., et al., *Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study.* Lancet, 2006. **367**(9523): p. 1674-81.

16. Rizas, K.D., et al., *Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction.* J Clin Invest, 2014. **124**(4): p. 1770-80.

17. Bigger, J.T., Jr., et al., *Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction.* Circulation, 1992. **85**(1): p. 164-71.

18. Bigger, J.T., Jr., et al., *Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction.* Am J Cardiol, 1992. **69**(9): p. 891-8.

19. Ewing, D.J., J.M. Neilson, and P. Travis, *New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms.* Br Heart J, 1984. **52**(4): p. 396-402.

20. Fei, L., et al., *Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction.* Am J Cardiol, 1996. **77**(9): p. 681-4.

21. La Rovere, M.T., et al., *Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators.* Lancet, 1998. **351**(9101): p. 478-84.

22. Nolan, J., et al., *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, 1998. **98**(15): p. 1510-6.

23. Alonso, A., et al., *Heart rate variability and the risk of Parkinson disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study.* Ann Neurol, 2015. **77**(5): p. 877-83.

24. Dekker, J.M., et al., *Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities.* Circulation, 2000. **102**(11): p. 1239-44.

25. DeGiorgio, C.M., et al., *RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: the SUDEP-7 Inventory.* Epilepsy Behav, 2010. **19**(1): p. 78-81.

26. Bigger, J.T., Jr., et al., *Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(3): p. 729-36.

27. Cha, S.A., et al., *Time- and frequency-domain measures of heart rate variability predict cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Res Clin Pract, 2018. **143**: p. 159-169.

28. Huikuri, H.V., et al., *Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease.* Circulation, 1993. **87**(4): p. 1220-8.

29. Huikuri, H.V., et al., *Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction.* Circulation, 2000. **101**(1): p. 47-53.

30. Schmidt, G., et al., *Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction.* Lancet, 1999. **353**(9162): p. 1390-6.

31. Bauer, A., et al., *Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data.* Physica A: Statistical Mechanics and its Applications (PHYSICA A), 2006. **364:423-434**.

32. Rizas, K.D., et al., *Bedside autonomic risk stratification after myocardial infarction by means of short-term deceleration capacity of heart rate.* Europace, 2018. **20**(FI1): p. f129-f136.

33. Bauer, A., et al., *Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk).* Eur Heart J, 2009. **30**(5): p. 576-83.

34. Zuern, C.S., et al., *Severe autonomic failure as a predictor of mortality in aortic valve stenosis.* Int J Cardiol, 2014. **176**(3): p. 782-7.

35. Eick, C., et al., *Autonomic nervous system activity as risk predictor in the medical emergency department: a prospective cohort study.* Crit Care Med, 2015. **43**(5): p. 1079-86.

36. Malliani, A., et al., *Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain.* Circulation, 1991. **84**(2): p. 482-92.

37. Hanson, B., et al., *Oscillatory behavior of ventricular action potential duration in heart failure patients at respiratory rate and low frequency.* Front Physiol, 2014. **5**: p. 414.

38. Hamm, W., et al., *FIFA World Cup 2018.* Eur Heart J, 2018. **39**(47): p. 4139-4142.

39. Rizas, K.D., et al., *Periodic repolarization dynamics as a risk predictor after myocardial infarction: Prospective validation study.* Heart Rhythm, 2019. **16**(8): p. 1223-1231.

40. Bauer, A., et al., *Prediction of mortality benefit based on periodic repolarisation dynamics in patients undergoing prophylactic implantation of a defibrillator: a prospective, controlled, multicentre cohort study.* Lancet, 2019.

41. Rizas, K.D., et al., *Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy.* Eur Heart J, 2017. **38**(27): p. 2110-2118.

42. Rizas, K.D., C.S. Zuern, and A. Bauer, *Periodic repolarization dynamics in patients with moderate to severe aortic stenosis.* J Electrocardiol, 2017. **50**(6): p. 802-807.

43. Kleiger, R.E., et al., *Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects.* Am J Cardiol, 1991. **68**(6): p. 626-30.

44. Tsuji, H., et al., *Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study.* Circulation, 1996. **94**(11): p. 2850-5.

45. Sammito, S. and I. Bockelmann, *Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures.* Heart Rhythm, 2016. **13**(6): p. 1309-16.

46. Bauer, A., et al., *Reference values of heart rate variability.* Heart Rhythm, 2017. **14**(2): p. 302-303.

47. Sammito, S. and I. Bockelmann, *New reference values of heart rate variability during ordinary daily activity.* Heart Rhythm, 2017. **14**(2): p. 304-307.

48. Holle, R., et al., *KORA--a research platform for population based health research.* Gesundheitswesen, 2005. **67 Suppl 1**: p. S19-25.

49. Keil, U., et al., *Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases.* Eur Heart J, 1998. **19**(8): p. 1197-207.

50. *The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators.* J Clin Epidemiol, 1988. **41**(2): p. 105-14.

51. Lowel, H., et al., *The MONICA Augsburg surveys--basis for prospective cohort studies.* Gesundheitswesen, 2005. **67 Suppl 1**: p. S13-8.

52. Lowel, H., et al., *The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg.* Gesundheitswesen, 2005. **67 Suppl 1**: p. S31-7.

53. Thorand, B., et al., *[Case-cohort studies: an effective design for the investigation of biomarkers as risk factors for chronic diseases--demonstrated by the example of the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study 1984-2002].* Gesundheitswesen, 2005. **67 Suppl 1**: p. S98-102.

54. Wolfenstetter, S.B., *Future direct and indirect costs of obesity and the influence of gaining weight: results from the MONICA/KORA cohort studies, 1995-2005.* Econ Hum Biol, 2012. **10**(2): p. 127-38.

55. Badilini, F., *The ISHNE Holter Standard Output File Format.* Annals of Noninvasive Electrocardiology, 1998. **3**(3): p. 263-266.

56. Edenbrandt, L. and O. Pahlm, *Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix*. J Electrocardiol, 1988. **21**(4): p. 361-7.

57. von Stuelpnagel, L., *SMARTlab - A Software for Cardiac Risk Stratification*. 2016, Technische Universität München.

58. Kantelhardt, J.W., et al., *Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk*. Chaos, 2007. **17**(1): p. 015112.

59. Zabel, M., et al., *Rationale and design of the EU-CERT-ICD prospective study: comparative effectiveness of prophylactic ICD implantation*. ESC Heart Fail, 2019. **6**(1): p. 182-193.

60. Hamm, W., et al., *Implantable cardiac monitors in high-risk post-infarction patients with cardiac autonomic dysfunction and moderately reduced left ventricular ejection fraction: Design and rationale of the SMART-MI trial*. Am Heart J, 2017. **190**: p. 34-39.

61. Frank, E., *An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography*. Circulation, 1956. **13**(5): p. 737-49.

62. Goldberger, A.L., et al., *PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals*. Circulation, 2000. **101**(23): p. E215-20.

63. Pan, J. and W.J. Tompkins, *A real-time QRS detection algorithm*. IEEE Trans Biomed Eng, 1985. **32**(3): p. 230-6.

64. Laguna, P., R. Jane, and P. Caminal, *Automatic detection of wave boundaries in multilead ECG signals: validation with the CSE database*. Comput Biomed Res, 1994. **27**(1): p. 45-60.

65. Abry, P., *Ondelettes et turbulences: multirésolutions, algorithmes de décomposition, invariance d'échelle et signaux de pression*. 1997, Paris: Diderot Editeur Arts Sciences. 298.

66. Blackburn, H., et al., *The electrocardiogram in population studies. A classification system*. Circulation, 1960. **21**: p. 1160-75.

67. Blackburn, H., *Classification of the electrocardiogram for population studies: Minnesota Code*. J Electrocardiol, 1969. **2**(3): p. 305-10.

68. Schuttler, D., et al., *Large potassium shifts during dialysis enhance cardiac repolarization instability*. J Nephrol, 2020.

69. Freyer, L., et al., *Rationale and design of a digital trial using smartphones to detect subclinical atrial fibrillation in a population at risk: The eHealth-based bavarian alternative detection of Atrial Fibrillation (eBRAVE-AF) trial*. Am Heart J, 2021. **241**: p. 26-34.

7 Abkürzungsverzeichnis

95% CI	95%-Konfidenzintervall
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
ART	Autonomic Regulation Trial
ATRAMI	Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
CAPS	Cardiac Arrhythmia Pilot Study
DC	Deceleration Capacity
DFA	Detrended Fluctuation Analysis
deg2	Quadratgrad
dT°	Winkeländerung zwischen zwei aufeinanderfolgenden T-Wellen-Vektoren
EKG	Elektrokardiogramm
EU-CERT-ICD	EUropean Comparative Effectiveness Research to assess the use of primary prophylacTic Implantable Cardioverter Defibrillators
GE	General Electric
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Syndrome
GSF	Deutsches Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
h	Stunde
HF	High Frequency
HMGU	Helmholz Zentrum München. Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
HRT	Heart Rate Turbulence
HRV	Heart Rate Variability
HRVi	HRV-Index
Hz	Herz, min^{-1}
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
ISAR-Risk	Improved Stratification of Autonomic Regulation for RISK prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function
ISHNE	International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology
KORA	KOoperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg

LF	Low Frequency
LF/HF	Low Frequency/High Frequency -Ratio
LMU	Ludwig Maximilians Universität München
LVEF	Linksventrikuläre Ejektions-Fraktion
MADIT-II	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II
Mittl. Hf	Mittlere Herzfrequenz
MONICA	MONItoring trends and determinants in CArdiovascular disease
ms	Millisekunde
ms^2	Millisekunden im Quadrat
mV	Millivolt
n	Anzahl
NN50	Anzahl der Normalschlag-zu-Normalschlag-Differenzen von mehr als 50 ms
pNN50	Anteil der NN50 an allen Normalschlag-zu-Normalschlag-Intervallen
PRD	Periodic Repolarization Dynamics
PRD-MI	Periodic Repolarization Dynamics as a risk predictor after Myocardial Infarction: prospective validation study
PRSA	Phase-Rectified Signal Averaging
RMSSD	Root of Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal intervals
ROC	Receiver Operating Characteristics
RR-Intervall	Intervall zwischen den R-Zacken zweier aufeinanderfolgender Normalschläge im EKG
SDANN	Standard Deviation of the Average Normal-to-Normal interval
SDNN	Standard Deviation of the Normal-to-Normal interval
SMART-MI	Implantable cardiac monitorS in high-risk post-infarction patients with cardiac autonoMic dysfunction And modeRaTely reduced left ventricular ejection fraction
SUDEP	Sudden Unexplained Death in Epilepsy
ULF	Ultra Low Frequency
VLF	Very Low Frequency
WAA	Weight-Averaged Azimuth, gewichteter Azimut-Winkel
WAE	Weight-Averaged Elevation, gewichteter Elevations-Winkel
WHO	World Health Organization
X^2-Test	Chi-Quadrat-Test

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Felix Nelson Wenner
Geburtsdatum	07.02.1992
Geburtsort	Freising

Schulbildung

2002 – 2011	Besuch des Camerloher Gymnasiums in Freising
2011	Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

2011 – 2018	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
2013	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2017	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2018	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

Seit Juli 2019	Assistenzarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik I für Kardiologie, Klinikum der Universität München

Promotion

2016 – 2021	Medizinische Klinik I, LMU München Arbeitsgruppe Prof. Dr. A. Bauer und PD Dr. K. Rizas

Publikationen

Large potassium shifts during dialysis enhance cardiac repolarization instability [68]

Rationale and design of a digital trial using smartphones to detect subclinical atrial fibrillation in a population at risk: The eHealth-based bavarian alternative detection of Atrial Fibrillation (eBRAVE-AF) trial [69]

Distribution of heart rate variability predictors and periodic repolarization dynamics in a population based cross section study (KORA F3) (unpublished)

9 Eidesstattliche Versicherung

Name:	Wenner	Vorname:	Felix Nelson
Matrikel-Nr.:	10560420	Studiengang:	Humanmedizin

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

EKG-basierte Biomarker als Maß des kardialen autonomen Tonus in einer Bevölkerungsstichprobe

selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen der Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinne nach anderen Werken entnommen wurden, sind in jedem Fall unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht. Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht oder in anderer Form als Prüfungsleistung vorgelegt worden.

Ich habe die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und prüfungsrechtlichen Folgen sowie die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung zur Kenntnis genommen.

München, den 03.06.2022	Felix Wenner
Ort, Datum	Unterschrift

10 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Allen voran Herrn Professor Axel Bauer für die Möglichkeit, in seiner engagierten und motivierten Arbeitsgruppe promovieren zu dürfen. Außerdem möchte ich mich besonders bei meinem Betreuer, Herrn Privatdozent Konstantinos Rizas, für seine Unterstützung, seine Ratschläge und Hilfe bedanken. Beide haben mich für das Feld der Untersuchung EKG-basierter Biosignale, vor allem aber für die Kardiologie allgemein begeistert. Für die Kardiologie begeistert hat mich außerdem Herr Professor Steffen Massberg, dem ich an dieser Stelle für die Möglichkeit danken möchte, in seiner Klinik weiterhin im Bereich der Biosignalanalysen forschen zu können.

Mein Dank gilt weiterhin allen Mitgliedern der Arbeitsgruppen von Herrn Professor Axel Bauer und Herrn Privatdozenten Konstantinos Rizas, insbesondere Herrn Dr. Lukas von Stülpnagel, für die freundschaftliche und kollegiale Zusammenarbeit. Ferner möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor Stefan Kääb, Herrn Privatdozenten Moritz Sinner und Frau Dr. Aenne Freifrau von Falkenhausen für den unkomplizierten Austausch mit ihrer Arbeitsgruppe bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Vater, Dr. Andreas Wenner, sowie Herrn Dr. Emmerich Hunsdorfer und Herrn Dr. Stefan Holzmann für ihre Motivation während des gesamten Studiums, ihre Förderung in der Inneren Medizin und die unzähligen schönen Erlebnisse in den Gebirgen dieser Welt.