

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

(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting)

**Zusammenhang von gesundheitsrelevantem Verhalten und
autonomer Funktion des Herzens – Ergebnisse einer
bevölkerungsrepräsentativen Querschnittsstudie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor rerum medicarum (Dr. rer. medic.) für das Fachgebiet Epidemiologie

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

von Dipl. Sportwiss. Alexander Kluttig, MPH

geboren am 01.08.1971 in Radeberg

Gutachter:

1. Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting
2. Prof. Dr. med. Klaus Berger

Datum der Verteidigung: 19.12.2007

urn:nbn:de:gbv:3-000012894

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000012894>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Zielsetzung: Die eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität (HRV) gilt als Marker der autonomen Dysfunktion. Sie ist wie auch körperliche Inaktivität, Rauchen oder fettreiche Ernährung assoziiert mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität. Möglicherweise besitzt die eingeschränkte HRV eine Mediatorfunktion zwischen kardiovaskulären verhaltensbezogenen Risikofaktoren und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Zusammenhangs gesundheitsrelevanter Verhaltensweisen mit der autonomen Funktion des Herzens, gemessen am Parameter der HRV.

Methoden: Analysiert wurden die Daten von 1546 Probanden im Alter von 45-83 Jahren (732 Frauen und 814 Männer) der Basiserhebung der CARLA-Studie (*Cardiovascular disease, living and ageing in Halle*). Aus 20-Minuten EKGs wurden die Zeit- und Frequenzbereichs-Parameter der HRV berechnet. Die körperliche Aktivität, der Rauchstatus, der Alkoholkonsum und die Ernährung wurden im Rahmen eines standardisierten Interviews erfasst. Unter Verwendung linearer und nichtparametrischer Regressionsmodelle wurde der Zusammenhang von verhaltensbezogenen Risikofaktoren und der HRV analysiert.

Ergebnisse: Die Untersuchung zeigte signifikant höhere zeit- und frequenzbezogene HRV-Indizes bei Frauen im Vergleich zu Männern und bei jüngeren im Vergleich zu älteren Probanden. Dagegen konnten für verhaltensbezogene Risikofaktoren lediglich schwache Assoziationen mit der HRV gefunden werden. So zeigten sich für die Probanden mit der höchsten sportlichen Aktivität (4. Quartil) die höchsten altersadjustierten Mittelwerte der SDNN (*standard deviation of normal-to-normal intervals*). Nichtraucher hatten im Vergleich zu Rauchern eine leichtgradig höhere SDNN.

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Querschnittsuntersuchung konnten lediglich schwache Assoziationen der gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen mit HRV-Parametern gefunden werden. Zur vollständigen Beurteilung einer Mediatorfunktion der eingeschränkten HRV sind prospektive Analysen von Follow-up-Daten erforderlich.

Kluttig, Alexander: Zusammenhang von gesundheitsrelevantem Verhalten und autonomer Funktion des Herzens – Ergebnisse der CARLA-Studie. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2007.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Hauptteil	3
2.1. Zielstellung	3
2.2. Aktueller Forschungsstand	4
2.2.1. Autonomes System – Herzfrequenzvariabilität	4
2.2.2. Bedeutung der HRV als Risiko- und Prognosefaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	12
2.2.3. HRV in der Allgemeinbevölkerung - Determinanten	14
2.3. Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Literatur – Darlegung des Untersuchungskonzepts.....	21
2.4. Formulierung der Hypothesen/ Fragestellungen	21
2.4.1. Modellentwicklung unter Verwendung kausaler Diagramme	21
2.5. Untersuchungsmethodik	23
2.6. Untersuchungsteile.....	24
2.7. Erhebungsmethoden und Auswertungsalgorithmus ausgewählter Parameter.....	25
2.8. Statistische Methoden.....	30
2.9. Ergebnisse der Untersuchung	32
2.9.1. Darstellung der Untersuchungsstichprobe.....	32
2.9.2. Gesundheitsrelevante Verhaltensweisen innerhalb der Studienpopulation	35
2.9.3. Verteilung der HRV und Determinanten der HRV-Parameter	38
2.10. Diskussion der Untersuchungsergebnisse.....	55
2.11. Methodenkritik.....	62
3. Zusammenfassung und Ausblick	66
4. Literaturverzeichnis	68
5. Anlagen	77
6. Thesen	78

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body mass index
BNP	Brain type natriuretic peptide
BP	Blutdruck
CABG	Koronare Bypass-Operation
CARLA	Cardiovascular disease, living and ageing in Halle
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DAG	Directed acyclic graphs
DBP	Diastolischer Blutdruck
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Fast Fourier transformation
HDL	High density lipoprotein cholesterol
HR	Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HF	High frequency power
IDOM	Integriertes Dokumenten- und Output- Management
KI	Konfidenzintervall
LF	Low frequency power
In	Natürlicher Logarithmus
MET	Metabolische Äquivalent
MI	Myokardinfarkt
NN	Normal-to-normal interval
OR	Odds Ratio
pNN50	Percentage of adjacent cycles >50 ms apart
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RMSSD	Root mean square successive differences
RR	Relatives Risiko
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SDANN	Standard deviation of the average of normal-to-normal intervals for each 5 minute period over 24 hours
SDNN	Standard deviation of normal-to-normal intervals
SES	Sozioökonomischer Status
TP	Total power
ULF	Ultra low frequency power
VLF	Very low frequency power
WHR	Taillen-Hüft-Verhältnis

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen eines der gravierendsten *Public Health* Probleme in westlichen Industrieländern dar. Trotz eines Rückgangs der Mortalität besonders bezüglich der Koronaren Herzkrankheit bleiben Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems im Vergleich zu anderen Krankheiten an der Spitze der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik. Dies ist insbesondere auf ein Ansteigen der Prävalenz der Herzinsuffizienz zurückzuführen [88]. Hauptursachen für diese Zunahme sind der demographische Wandel sowie eine epidemieartige Zunahme des Diabetes mellitus Typ 2 und des Übergewichts. Diese werden wiederum durch einen ungünstigen Lebensstil, insbesondere eine mangelnde körperliche Aktivität sowie eine qualitative und quantitative Fehlernährung, begünstigt.

Mit jährlich ca. 21 Mrd. € liegen die den Krankheiten des Kreislaufsystems zuschreibbaren Kosten auf dem dritten Platz der direkten Krankheitskosten in Deutschland. Auch bei den indirekten Kosten rangieren die kardiovaskulären Erkrankungen auf einem „Spitzenplatz“. Von allen verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren sind demnach 11,5% diesem Krankheitsbild zuzuschreiben.

Die beschriebene gesundheitliche und ökonomische Bedeutung von kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb westlicher Industrienationen fordert eine stärkere Beachtung von primärpräventiven Maßnahmen geradezu heraus. Dabei sind die Möglichkeiten diesen Erkrankungen vorzubeugen ausgesprochen günstig. Es geht hierbei in erster Linie um die Vermittlung eines „gesunden Lebensstils“, d. h. Interventionen sollten in erster Linie die Risiken Rauchen, Fehlernährung und körperliche Inaktivität beeinflussen. Ergebnisse aus prospektiven Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien zeigen konsistent, dass Personen mit einem niedrigen Risikofaktorenprofil lebenslang ein geringeres Risiko des Erleidens einer Herz-Kreislauf-Erkrankung haben [99,114,142].

Die bisher beschriebenen Wirkmechanismen eines gesundheitsbewussten Lebensstils auf die Reduzierung des Risikos für Herz-Kreislauferkrankungen beziehen sich im Wesentlichen auf eine Ökonomisierung des Herz-Kreislauf-Systems, eine verbesserte Glukosetoleranz, einen erhöhten HDL-Spiegel sowie eine Reduzierung des Körpergewichts und des Blutdrucks. Im Verhältnis dazu eher selten untersucht wurde der Zusammenhang von gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen und kardialer autonomer Funktion, d. h. der autonomen Modulation der Herzfrequenz. Die Rate und die Variation der Herzfrequenz sind abhängig von dem

Impulsgeber, normalerweise dem Sinusknoten, welcher wiederum von der Aktivität der zwei Hauptstränge des autonomen Nervensystems beeinflusst wird. Eine Messgröße, die diesen Einfluss abbildet, ist die Herzfrequenzvariabilität (HRV). Eine Reihe von Untersuchungen weist auf einen Zusammenhang von autonomer Dysfunktion, messbar über eine reduzierte HRV, und kardialer Morbidität und Mortalität hin [29,31,74,124]. Arbeiten zum Einfluss von gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen auf die HRV zeigen in Abhängigkeit der Einflussgröße bisher keine homogenen Ergebnisse. So konnte zwar in einigen Arbeiten ein positiver Einfluss der körperlichen Aktivität auf die HRV gezeigt werden [17,18,106,128], andere Untersuchungen konnten diese Ergebnisse aber nicht replizieren [15,76,131]. Auch ist der Einfluss von Rauchen, Alkoholkonsum und Ernährung auf die autonome Funktion des Herzens bisher wenig untersucht mit widersprüchlichen Ergebnissen. Diese heterogene Ergebnislage kann unter anderem auf die großen methodischen Unterschiede bzw. die geringe Standardisierung in der Erhebungsmethodik der HRV zurückgeführt werden. Zwar existiert seit 1996 eine Empfehlung der *European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology* [37], welche aber nur bedingt zu einheitlichen Standards bei der Messung der HRV führte. Weitere Ursachen könnten in der geringen Anzahl an Studien in diesem Forschungsgebiet, der häufig geringen Fallzahl und den heterogenen Studienpopulationen liegen. Gerade die Zusammenhänge in älteren Populationen wurden bisher ungenügend beschrieben.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher anhand von Querschnittsdaten der Basisuntersuchung der CARLA-Studie (*Cardiovascular disease, living and ageing in Halle*), einer Kohortenstudie in der älteren Allgemeinbevölkerung, den Zusammenhang zwischen gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen und der Ausprägung der HRV zu beschreiben.

2. Hauptteil

2.1. Zielstellung

Mit der Untersuchung sollte anhand einer repräsentativen Stichprobe der Bevölkerung der Stadt Halle (Saale) im Alter von 45 - 83 Jahren der Zusammenhang von gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen und der autonomen Dysfunktion, erfasst über den Indikator HRV, ermittelt werden.

Teilziele:

Im Einzelnen sollte Folgendes untersucht werden:

1. Es sollten epidemiologische Daten zur alters- und geschlechtsspezifischen Verteilung der HRV in einer repräsentativen Stichprobe der älteren Allgemeinbevölkerung der Stadt dargestellt werden.
2. Es sollte der Zusammenhang zwischen Parametern der HRV und kardiovaskulären Risikofaktoren, speziell gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen, unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und kardiovaskulärem Gesundheitszustand in der älteren Allgemeinbevölkerung untersucht werden. Damit sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:
 - ⇒ Gibt es einen Zusammenhang des Ausmaßes körperlicher Aktivität und der HRV?
 - ⇒ Gibt es einen Zusammenhang des Rauchverhaltens mit der HRV?
 - ⇒ Gibt es einen Zusammenhang des Alkoholkonsums und der HRV?
 - ⇒ Gibt es einen Zusammenhang des Ernährungsverhaltens und der HRV?

Darüber hinaus war das Ziel der Arbeit die Entwicklung und Implementierung von Methoden und Auswertungsalgorithmen für die Basiserhebung der CARLA-Studie und für die zwischen 2007 und 2010 laufende Folgeuntersuchung.

2.2. Aktueller Forschungsstand

2.2.1. Autonomes System – Herzfrequenzvariabilität

Anatomie und Physiologie der kardiovaskulären autonomen Regulation

Die Herzfrequenz weist eine Variabilität auf, welche in Beziehung steht zu Faktoren wie der Atmung, dem circadianen Rhythmus oder der körperlichen Aktivität. Die intrinsische Herzfrequenz, also die Herzfrequenz ohne den Einfluss des Sympathikus und des Parasympathikus, beträgt ca. 100-120 Schläge/ Minuten. Die Balance von vagaler Aktivität, welche die Frequenz verringert, und sympathischer Aktivität, welche die Frequenz erhöht, bestimmt die Herzfrequenz zu jedem Zeitpunkt.

Der Effekt der vagalen Stimulation erfolgt extrem schnell. Der maximale Effekt auf einen einfachen Impuls kann schon nach 400 ms erfolgen (Levy et al. 1970, in [47]). Daraus folgt, dass Veränderungen der vagalen Aktivität auf einer *beat-to-beat* Basis beobachtet werden können. Der Effekt der vagalen Stimulation beruht auf der Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin. Diese bewirkt eine Erhöhung der kritischen Depolarisationsschwelle der Zellen des Reizbildungszentrums und damit eine direkte Regulation des Pulsintervalls. Im Gegensatz dazu resultiert die Aktivität des Sympathikus in einer Verringerung der kritischen Depolarisationsschwelle. Auch die Zeitspanne von einer sympathischen Stimulation bis zu Herzfrequenzveränderungen unterscheidet sich von der vagalen Stimulation. Erst nach ca. 5 Sekunden erfolgt ein Anstieg der Herzfrequenz als Antwort auf eine sympathische Stimulation. Daher kann man schlussfolgern, dass wenn eine Veränderung der Herzfrequenz als Antwort auf einen Reiz innerhalb von weniger als 5 Sekunden erfolgt, die efferenten Mechanismen nur vagal vermittelt sein können. Längere Latenzzeiten sprechen dagegen eher für sympathische Mechanismen [47]. Eine Möglichkeit der nicht-invasiven Messung der autonomen Modulation der Herzfrequenz besteht durch die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) mit Hilfe zeit- oder frequenzbezogener Techniken bzw. nichtlinearer Analysemethoden. Die HRV wird determiniert aus Interaktionen der kardialen sympathischen und parasympathischen Aktivität. Aktuelle Untersuchungen weisen jedoch auf mögliche Wechselwirkungen mit nicht-neuralen Mechanismen hin, welche über die Beeinflussung des Sinusknotens durch das autonome Nervensystem hinausgehen [77]. Die Vorhersagekraft der reduzierten HRV bezüglich Herzkreislauf-Morbidität und -Mortalität belegen zahlreiche Untersuchungen [54,64,74,89,124,125]. Neuere

Ergebnisse weisen darüber hinaus auch auf ein ansteigendes Herzkreislauf-Risiko bei erhöhter HRV hin [29,115].

Messung der HRV

Die Analyse der HRV stellt ein nicht-invasives Verfahren dar, die Folgen des Einflusses des autonomen Nervensystems auf das kardiovaskulare System zu quantifizieren. Seit dem initialen Report von Wolf et al. [140] wurden verschiedene Methoden entwickelt, die HRV unter experimentellen, klinischen und epidemiologischen Bedingungen zu messen [37,82]. Die unterschiedlichen Maße der HRV beruhen generell auf der Messung der spontanen Veränderungen der R-R Intervalle. Diese originalen kontinuierlichen EKG-Signale werden nach der Bereinigung von Artefakten und Extrasystolen in ein so genanntes Tachogramm konvertiert, in welchem die Länge der einzelnen R-R Intervalle gegen die kumulative Zeit abgetragen wird (Abbildung 1). Die Bereinigung der EKGs kann entweder manuell oder automatisch erfolgen. Hierbei kann man die manuelle Bearbeitung generell als Goldstandard bezeichnen. Aufgrund des hohen personellen und zeitlichen Aufwands werden jedoch in Studien mit großen Stichprobenumfängen automatische Methoden bevorzugt.

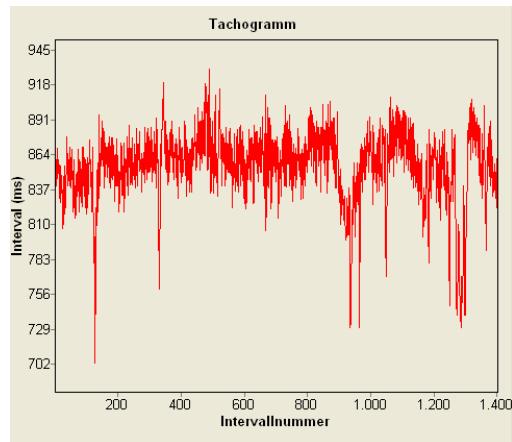


Abbildung 1: Tachogramm eines 24h EKG

Prinzipiell zu unterscheiden und auch nur bedingt miteinander zu vergleichen sind HRV-Analysen aus Kurzzeit- und Langzeit- EKG-Aufzeichnungen. Kurzzeit-EKGs umfassen Aufzeichnungsduern zwischen 10 Sekunden und 2 Stunden (empfohlen werden 5-Minuten-Aufzeichnungen [37]). Die Aufzeichnung erfolgt hier in der Regel unter stationären, kontrollierten Bedingungen, d. h. unter Bedingungen, in welchen die den Herzschlag regulierenden physiologischen Prozesse in einem *steady state*

gehalten werden [82]. Mit den gewonnenen Daten können Rückschlüsse auf physiologische Details des autonomen Status des Herzens gezogen werden.

Langzeit-EKG-Aufzeichnungen betreffen Aufzeichnungsdauern von > 2 Stunden, in den meisten Fällen handelt es sich um 24-Stunden-Aufzeichnungen im klinischen oder häuslichen Umfeld. Diese Methode erlaubt optimale Aussagen über die kardiale autonome Empfindlichkeit zur umgebenden Umwelt mit niedrig-frequenten Oszillationen und Langzeittrends.

Zeitbezogene Parameter der HRV (time domain)

In den zeitbezogenen Methoden der HRV Messung werden die NN-Intervalle (*normal-to-normal* Intervalle, d. h. RR-Intervalle zwischen normalen Sinusschlägen) in ungeordneter Reihenfolge hinsichtlich ihrer Varianz ausgewertet. Mittlerweile existiert eine ganze Reihe verschiedener Ansätze, die zu praktisch gleichen Ergebnissen führen. Daher wurde 1996 eine Auswahl an Methoden als Goldstandard definiert [37]. Drei häufig zitierte Parameter dieser Auswahl basieren auf der Standardabweichung der NN-Intervalle. Die SDNN (*standard deviation of NN intervals*) entspricht der Standardabweichung aller NN-Intervalle,

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (NN_i - \bar{NN})^2}{n-1}}, \text{ die SDANN dem Mittelwert der Standardabweichungen}$$

aller konsekutiven 5-Minuten NN-Intervalle einer Aufzeichnung. Beide Parameter unterscheiden sich in Kurzzeitaufzeichnungen kaum voneinander, so dass in der Regel die SDNN der Parameter der Wahl ist. Lediglich bei 24h EKG Aufzeichnungen wird verschiedentlich die SDANN als Schätzer der Herzfrequenzänderung über Zyklen >5min verwendet. Die RMSSD (*root mean square of successive differences*) steht für die Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen,

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N} * \sum_{i=1}^n (NN_{i+1} - NN_i)^2}. \text{ Sie ist praktisch equivalent zu dem häufig}$$

verwendeten pNN50, welcher den Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall beschreibt. Die zeitbezogenen Parameter der HRV werden hauptsächlich der vagalen Aktivität zugeschrieben [48]. Alle zeitbezogenen Methoden sind abhängig von der Aufzeichnungslänge des EKGs, d. h. je länger die Aufzeichnung, desto höher die Werte für die zeitbezogenen HRV-Parameter. Es ist daher auch nicht möglich, HRV-Daten aus verschiedenen langen

EKG-Aufzeichnungen direkt miteinander zu vergleichen. Empfohlen werden die zeitbezogenen Methoden der HRV-Analyse speziell für Langzeit-EKG-Aufzeichnungen, d. h. in der Regel 24-Stunden-EKGs [37].

Alle genannten Methoden der Zeitbereichsanalyse der HRV hängen entscheidend von der Qualität der Daten der NN-Intervalle ab. Dies betrifft insbesondere die Analyse aus Langzeit-EKG-Aufzeichnungen, da hier erhebliche Ressourcen zur sorgfältigen Verifikation der EKGs notwendig sind. Erfolgt hier keine valide automatische und/ oder manuelle Identifizierung von Artefakten und Extrasystolen, können die statistischen HRV-Parameter substantiell inkorrekt berechnet werden [82]. Methoden, welche diese Schwierigkeiten berücksichtigen, sind die so genannten geometrischen Methoden. Da inkorrekte NN-Intervalle gewöhnlich Ausreißer in solchen geometrischen Formen darstellen, können sie neben der Visualisierung einfach von der HRV-Analyse ausgeschlossen werden. Die am häufigsten angewandte Methode, welche von der *Task Force* auch als Goldstandard für Langzeit EKG-Analysen vorgeschlagen wurde, ist die Berechnung des HRV-Triangular-Index [37]. Vereinfacht ausgedrückt handelt es sich hierbei um ein Histogramm aller NN-Intervalle, bei welchem die absolute Anzahl der NN-Intervalle zur Anzahl der modalen NN-Intervalle ins Verhältnis gesetzt wird. Detailliert beschrieben wurde die Methode u. a. von Malik et al. [83].

Frequenzbezogene Parameter/ Spektral-Analyse der HRV (frequency domain)

Die Modulation der Herzfrequenz enthält wesentliche Informationen zu den Regulationsmechanismen des kardiovaskulären Systems. Es ist daher von hohem wissenschaftlichem und klinischem Interesse, das Herzfrequenzsignal in seine Frequenzkomponenten zu zerlegen und physiologischen Korrelaten zuzuordnen. Akselrod et al. legten mit ihrer Arbeit einen Grundstein in der frequenzbezogenen Messung der HRV [4]. Es entwickelten sich Techniken, die sowohl im parametrischen (Autoregressive Modelle) als auch im nichtparametrischen Bereich (*Fast Fourier Transformation*, FFT) zu finden sind. In der Regel bieten beide Methoden jedoch vergleichbare Ergebnisse [82].

Eine Zeitreihe kann durch eine Fourier-Reihe äquivalent repräsentiert werden; die Fourier-Reihe zerlegt die Zeitreihe additiv in ihren Mittelwert sowie eine Summe von Sinus-Funktionen. Die Amplituden der Sinus-Funktionen lassen sich in Abhängigkeit von ihrer Frequenz graphisch veranschaulichen (Abbildung 2 zeigt das Amplitudenspektrum eines 20-Minuten-EKG).

Die HRV reflektiert Oszillationen in der Aktivität verschiedener Regelsysteme, welche mit verschiedenen Faktoren, wie z. B. Atmung, Barorezeptor-Reflexe, vasomotorischer Kontrolle und thermoregulatorischen Prozessen, assoziiert sind. Speziell bei der Verwendung der Frequenzanalyse und der berechneten Spektralkomponenten ist eine Unterscheidung zwischen den Effekten unterschiedlicher kardiovaskulärer Kontrollmechanismen möglich.

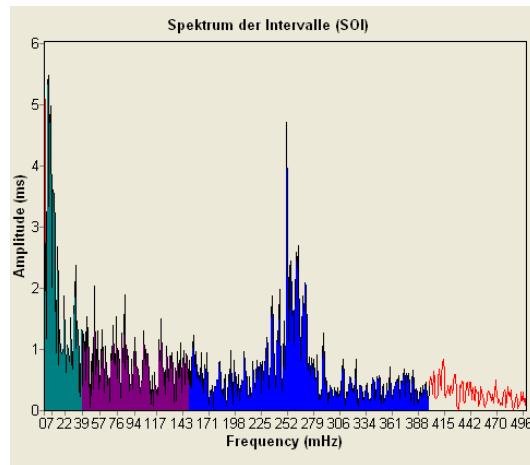


Abbildung 2: Amplituden Spektrum eines 20min EKG

Die Frequenzanalyse ergibt im Wesentlichen drei Hauptkomponenten des Spektrums [82]. Dies sind die *very low frequency* (VLF), in der Regel unterhalb einer Frequenz von 0,04 Hz, die *low frequency* (LF), zwischen 0,04 und 0,15 Hz und die *high frequency* (HF) mit einem Frequenzband zwischen 0,15 und 0,4 Hz. Die HF gilt als Marker der parasympathischen Aktivität. Sowohl klinische als auch experimentelle Studien zeigen, dass die HF Komponente am stärksten durch vagale Aktivitäten beeinflusst wird [48]. Weiterhin ist die HF-Komponente mit der Atmung assoziiert, d. h. sowohl die Amplitude als auch der Atempeak innerhalb des HRV-Frequenzspektrums verändern sich mit der Frequenz der Atmung [40].

Die Interpretation der LF-Power ist wesentlich uneindeutiger. Man geht davon aus, dass die LF-Power eine Kombination aus sympathovagalen Einflüssen und Baroreflexsensitivität widerspiegelt. Vagale Aktivitäten korrelieren mit der LF als Resultat der parasympathischen Blockade [4,24]. Der Einfluss des Sympathikus auf die LF-Komponente konnte durch Interventionen mit Aktivierung des Sympathikus gezeigt werden [90]. Weiterhin kann die LF als Baroreflex-Resonanz auf der Basis des sympathischen Arms des Baroreflexes gedeutet werden [132]. Die LF-Komponente ist unter kontrollierten Bedingungen (Atmung, Aktivität, Körperlage) eindeutiger zu interpretieren. Das Verhältnis von LF und HF wird häufig als Index der sympathovagalen Balance verwendet, obwohl einige Punkte gegen diese

Interpretation sprechen. So wird in dieser Interpretation davon ausgegangen, dass Sympathikus und Parasympathikus sich reziprok zueinander verhalten. Dies ist aber nicht in jeder Situation der Fall – auch parallele Einflüsse beider Systeme konnten gezeigt werden [35]. Weiterhin spiegelt, wie oben beschrieben, die LF-Power keineswegs nur sympathikotone Einflüsse wieder.

Der VLF wird nach Malik [82] eher eine dubiose Rolle zugeschrieben. Danach ist die VLF scheinbar sehr stark durch Algorithmen der Baseline- bzw. Trendbereinigung bestimmt. Fleisher et al. beschreiben eine Abhängigkeit des VLF-Anteils von dem Sympathikus und der Thermoregulation [39]. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Analysedauer der HRV etwa die zehnfache Dauer der Wellenlänge der zu untersuchenden Frequenz umfassen sollte, wäre für die Erfassung der VLF eine Analysedauer von 50 Minuten zu fordern [37]. Verschiedene Untersuchungen bescheinigen der VLF eine unabhängige prognostische Bedeutung für die Vorhersage von Gesamt mortalität und akutem Myokardinfarkt bei Patienten mit Herzinsuffizienz (CHF) oder mit früherem Herzinfarkt [8,46].

Ein weiterer in der Literatur häufig zu findender Parameter der frequenzbezogenen Messung der HRV ist die *ultra low frequency power* (ULF) mit einem Frequenzband unterhalb 0,0033 Hz. Die ULF spiegelt die Variabilität mit einer Periode >5 Minuten wider und ist damit lediglich durch Langzeit-EKG-Messungen analysierbar. Frequenzbezogene Messungen bedingen jedoch die Stationarität der zugrunde liegenden autonomen regulatorischen Mechanismen, da anderenfalls eine Interpretation nicht möglich erscheint [82]. Da die Stationarität speziell für die frequenzbezogenen Komponenten in Langzeit EKGs nicht gegeben sein kann, werden frequenzbezogene Messungen der HRV vorrangig für Kurzzeit-EKGs empfohlen [37]. Damit besitzen sowohl die ULF als auch die VLF aus methodischer Sicht nur eine eingeschränkte physiologische Interpretierbarkeit.

Die frequenzbezogenen Parameter der HRV werden in der Literatur unterschiedlich verwendet. Einige Autoren beschreiben die Fläche unter der Power-Spektral-Kurve als absolute Einheiten (in ms^2), andere als normalisierte Einheiten [55]. Dabei erfolgt die Normalisierung der LF- und HF-Komponenten durch die Division mit der *total power*, von welcher die Power <0,04 Hz subtrahiert wurde, mal 100. Die Normalisierung minimiert den Effekt von Änderungen der *total power* auf den Wert der HF- und LF-Komponenten.

Nichtlineare Methoden

Während traditionelle zeit- und frequenzbezogene Messungen der HRV das Ausmaß der Variabilität über verschiedene Zeitskalen abbilden, versuchen nichtlineare Methoden eher die Struktur und Komplexität von Herzfrequenz-Zeitverläufen abzubilden [116]. Beispielsweise kann eine zufällige Serie von Herzschlägen, eine normale Serie von Herzschlägen und eine komplett periodische Serie von Herzschlägen die gleiche Standardabweichung (SDNN) besitzen, die zugrunde liegende Organisation würde sich jedoch grundsätzlich unterscheiden.

Im Folgenden werden häufig angewandte nichtlineare Analysemethoden der HRV kurz vorgestellt. Einen umfassenderen Überblick über nichtlineare Methoden geben u. a. Mäkkikallio et al. [80,81].

Der *power-law slope* entspricht dem Anstieg der Power in einem HRV Spektrum zwischen den Frequenzen 0,01 und 0,0001 Hz wobei beide Skalen log-transformiert sind [10]. Bei gesunden Personen ist der *power-law slope* ca. = -1, bei Personen nach einem Myokardinfarkt (MI) ist der *power-law slope* steiler (negativer).

Die *detrended fluctuation analysis* (DFA) entspricht einer quantitativen Methode, mit welcher der Grad der Zufälligkeit/ Korreliertheit einer Zeitreihe bestimmt wird. Der Parameter DFA1 (oder alpha1) reicht von 0,5 (zufällig) bis 1,5 (korreliert) mit Normalwerten um 1,0. DFA1 wird häufig als nichtlinearer Parameter für kurze RR-Intervall-Daten genutzt, DFA2 für längere RR-Intervalle. Reduzierte Werte sind assoziiert mit einer schlechten Prognose, beispielsweise bezüglich des Auftretens myokardialer Ischämien [71].

Der Poincaré Plot, auch Lorenz Plot genannt, ist eine graphische Methode zur Darstellung der Struktur der RR-Intervalle. Abgetragen wird jeweils ein RR-Intervall gegen das nächstfolgende RR-Intervall, d. h. die x- und y-Koordinaten jedes Punktes entsprechen rr_n und rr_{n+1} (siehe Abbildung). Die Bewertung der Plots erfolgt durch die mehr oder weniger subjektive Klassifikation in Kategorien wie „Torpedo-“, „Zigarren-“ oder „Schmetterlings-förmig“. Der Vorteil dieser qualitativen Methode ist vor allem die Möglichkeit der Visualisierung von Ausreißern und Artefakten der RR-Intervallserie. Eine Quantifizierung der Plots erfolgt durch die Berechnung der Parameter SD1 und SD2 und deren Quotient SD12. SD1 entspricht dabei der Breite, SD2 der Länge einer um die Punktwolke gelegten imaginären Ellipse (siehe Abbildung 3). SD2 entspricht der Langzeitvariabilität, SD1 reflektiert eher die Kurzzeitvariabilität. Ein ansteigender SD12 Quotient weist auf einen abnormalen Plot hin.

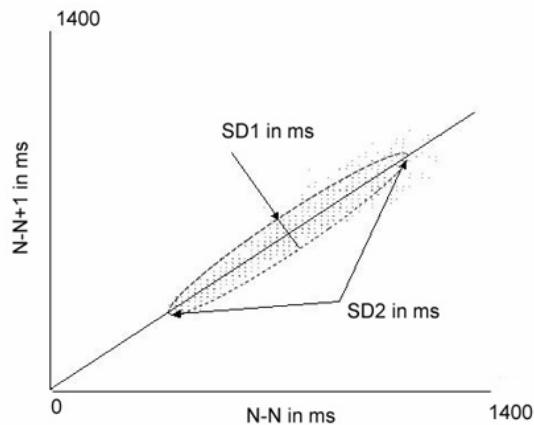


Abbildung 3: Poincaré Plot mit SD1 und SD2

Nichtlineare Methoden scheinen gerade im klinischen Umfeld gewisse Vorteile gegenüber herkömmlichen Zeit- und Frequenzbereichsmethoden zu besitzen. So führen manche abnormale, pathologische Herzfrequenzmuster zu hohen HRV-Werten und verwässern damit den prädiktiven Wert derselben [115]. Stein et al. zeigten in einer Studie mit 749 Patienten mit Zustand nach MI, dass traditionelle und nichtlineare Methoden der HRV-Analyse unabhängig voneinander mit der Mortalität nach MI assoziiert sind [116]. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei reduzierter Langzeit-HRV und ansteigender Zufälligkeit der Herzschläge hin. Die physiologische Interpretation der nichtlinearen Parameter ist weitgehend unklar.

Zusammenfassung Methoden

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Messung der HRV eine Möglichkeit darstellt, die autonome Modulation der Herzfrequenz nichtinvasiv darzustellen. Die Entwicklung einer großen Anzahl verschiedener Messmethoden und Messparameter täuscht jedoch darüber hinweg, dass die physiologische Bedeutung der meisten HRV-Parameter bisher nicht befriedigend geklärt ist [77]. Darüber hinaus stellen die unterschiedlichen Messmethoden Barrieren hinsichtlich einer wünschenswerten Vergleichbarkeit von Messergebnissen und der Einführung von Normwerten dar.

Hinsichtlich der unterschiedlichen methodischen Ansätze der HRV-Messung kann zusammengefasst werden, dass die zeitbezogene Messparameter zwar vorrangig in der Analyse von Langzeit-EKGs Anwendung finden sollten, einer Nutzung bei Kurzzeit-EKGs aber keine plausiblen Argumente entgegenstehen. Der hauptsächliche Vorteil frequenzbezogener Analysen gegenüber zeitbezogenen Analysen besteht in der Möglichkeit der Untersuchung frequenzspezifischer

Oszillationen und damit der Untersuchung physiologischer Prozesse bei der autonomen Regulation des Herzschlags. Frequenzbezogene Analysen sollten grundsätzlich nur für Kurzzeit-EKGs unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Trotz der benannten Vorteile der frequenzbezogenen Messung der HRV konnte bisher keine bessere Vorhersagekraft durch diese Form der Messung im Vergleich zu Zeitbereichsmessungen erreicht werden [82]. Nichtlineare Methoden finden gerade in der Risikostratifizierung kardialer Patienten verstärkt Anwendung. Darüber hinaus bieten graphische Methoden (Poincaré Plot) Vorteile in der qualitativen Bewertung von RR-Intervallen.

2.2.2. Bedeutung der HRV als Risiko- und Prognosefaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Die Bedeutung der autonomen Dysfunktion als unabhängiger Risiko- sowie Prognosefaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in Patientenkollektiven untersucht. Fragestellungen waren unter anderem, für welche Ereignisse die HRV eine prognostische Bedeutung besitzt und ob zeit- und frequenzbezogene Parameter die gleiche Vorhersagekraft besitzen.

Mit Daten der Framingham-Studie belegten Tsuji et al. einen signifikanten Zusammenhang aller HRV-Parameter, gemessen aus den ersten zwei Stunden eines Langzeit EKGs, sowohl mit kardialen Ereignissen als auch mit der Gesamtmortalität. Bei einer Reduzierung der LF-Power um eine Standardabweichung (SD) zeigte sich ein 1,7fach erhöhtes Risiko bezüglich der Gesamtmortalität [125]. Eine Reduzierung der SDNN um eine SD war mit einer Hazard Ratio von 1,47 für neue kardiale Ereignisse assoziiert [124].

Ergebnisse der ARIC-Studie bestätigen, dass eine verringerte HRV ein bedeutender Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse in der Allgemeinbevölkerung ist [31,74]. Dass neben Personen mit einer reduzierten HRV auch Personen mit einer erhöhten HRV ein erhöhtes Risiko für kardiale Mortalität besitzen, zeigten de Bruyne et al. mit Daten der Rotterdam-Studie [29]. Im Vergleich zum dritten Quartil des SDNN als Referenzkategorie zeigte sich für das niedrigste Quartil eine 80%ige Risikoerhöhung, für das höchste Quartil eine 130%ige Erhöhung (95% KI= 30% - 500%). Ähnliche Ergebnisse wurden für ältere Männer in der Zutphen-Studie publiziert [32]. Die Ergebnisse, welche für ein erhöhtes Risiko bei erhöhter HRV sprechen, deuten auf pathologische Veränderungen, speziell Sinusknoten-Dysfunktionen hin, welche zu

einer Verlangsamung der Herzfrequenz und damit zu einer Zunahme der HRV führen. Dass vielfach kein Zusammenhang zwischen hoher HRV und speziell kardiovaskulärer Mortalität gefunden wurde, lässt sich am ehesten durch methodische Unterschiede zwischen den Studien erklären. Sinusknoten Dysfunktionen treten speziell in älteren Populationen auf – Zusammenhänge einer pathologisch erhöhten HRV mit ansteigender Mortalität können daher auch nur in solchen Populationen nachgewiesen werden. Weiterhin könnten strenge Ausschlusskriterien bzw. Fehlinterpretationen der irregulären Sinusschläge als abnormale Schläge zu einer Unterschätzung des Risikos einer erhöhten HRV hindeuten [29].

Neben der Untersuchung der reduzierten HRV als Risikofaktor in der Allgemeinbevölkerung finden sich zahlreiche Arbeiten zur HRV als Prädiktor für Morbidität und Mortalität in speziellen Patientenkollektiven. Kleiger et al. untersuchten bei 808 Myokardinfarkt-Patienten die Korrelation von 24-Stunden-SDNN und Mortalität über eine durchschnittliche Follow-up Zeit von 31 Monaten. Das relative Risiko (RR) im Follow-up-Zeitraum zu versterben war in der Gruppe mit einer SDNN <50ms 5,3fach im Vergleich zur Gruppe mit einer SDNN >100ms [64].

Ähnliche Ergebnisse zeigten eine Vielzahl weiterer Untersuchungen [9,22,23,59,67]. Dass eine reduzierte SDNN eine starke Vorhersagekraft für die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz besitzt, zeigten Nolan et al. an 433 Patienten (mittleres Alter 62+-9,6 Jahre) [89]. Kein Zusammenhang konnte dagegen bezüglich des plötzlichen Herztods nachgewiesen werden. Demgegenüber stehen Untersuchungen von La Rovere et al., die für den plötzlichen Herztod einen starken prädiktiven Wert der reduzierten LF-Power zeigen konnten [70].

Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass eine reduzierte HRV mit einer erhöhten kardialen Mortalität assoziiert ist. Dieser Zusammenhang gilt als am besten belegt für Patienten nach Myokardinfarkt. Speziell in älteren Populationen deuten neuere Untersuchungen auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auch bei Personen mit erhöhter HRV. Diese Ergebnisse konnten bisher aber noch nicht eindeutig repliziert werden, so dass nach wie vor eine Reihe von Fragen zur HRV als Risikofaktor für Mortalität offen sind. Gerade bei dem Punkt, welcher HRV-Parameter am besten geeignet ist, weisen die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse auf einen weiteren Forschungsbedarf hin. Obwohl daher derzeit die Messung der HRV allein für die Risikogruppenidentifizierung kaum geeignet scheint, ergibt sich durch die

Kombination von HRV mit anderen Variablen (z. B. Ejektionsfraktion etc.) ein hohes Potential für klinische und epidemiologische Risikostratifikation.

Einen Überblick über Studien zur HRV als Risiko- und Prognosefaktor geben u. a. Stein & Kleiger sowie Villareal et al. [117,136].

2.2.3. HRV in der Allgemeinbevölkerung - Determinanten

Während in der Anfangszeit der Untersuchungen zur HRV der Fokus auf Studien mit Herzpatienten lag, zeigt sich in aktuelleren Studien ein verstärktes Interesse an der kardialen autonomen Funktion in der Allgemeinbevölkerung. Dabei ist das Verständnis des Zusammenhangs der HRV mit kardiovaskulären Risikofaktoren in der gesunden Allgemeinbevölkerung von besonderer Bedeutung für die Untersuchung der ätiologischen Rolle der HRV bei kardiovaskulären Erkrankungen. Im Folgenden werden daher Studienergebnisse dargestellt, in denen Determinanten der HRV in der Allgemeinbevölkerung Gegenstand der Untersuchung waren.

Geschlechts- und Alterseinfluss auf die HRV

Der Einfluss des Geschlechts auf die verschiedenen HRV-Parameter ist vielfach untersucht worden, trotzdem ergibt sich kein eindeutiges Bild. So zeigen zwar die meisten Untersuchungen niedrigere zeitbezogene und höhere HF-Werte bei Frauen [33,66,95,112,121], sowie keine Unterschiede bezüglich des LF/HF-Quotienten, trotzdem zeigten sich aber auch immer wieder Abweichungen von diesem Bild. So fanden Agelink et al. bei 309 gesunden Personen niedrigere LF- und LF/HF-Werte, bei Frauen jedoch keine Unterschiede bezgl. der HF [2]. Untersuchungen der Framingham-Studie ergaben höhere HF-, LF- und SDNN-Werte bei Frauen [126]. Antelmi et al. fanden bei 653 herzgesunden Patienten höhere Werte bei parasympathisch dominierten HRV-Parametern (HF, RMSSD) für Frauen. Dagegen fanden sich signifikant höhere LF-, VLF-, SDNN-, LF/HF-Werte bei Männern [6].

Einige Autoren beschreiben eine Interaktion von Geschlecht und Alter mit einem Rückgang der Geschlechtsunterschiede mit zunehmendem Alter [95,118,129].

Der Rückgang der Geschlechtsdifferenzen um den Zeitpunkt der Menopause herum scheint einen Hinweis auf hormonelle Einflüsse zu geben. Huikuri et al. fanden eine höhere parasympathische Aktivität bei postmenopausalen Frauen mit Hormonersatztherapie [56].

Dass neben der Herzfrequenz (HR) das Alter die wesentlichste Determinante der HRV ist, berichteten unter anderem Tsuji et al. [126]. Demnach erklärt das Alter 22-

39% der Varianz der SDNN und der HF- und LF-Power. Einheitlich berichten alle Studien über einen Rückgang der HRV mit dem Alter mit Ausnahme von Stolarz et al., die einen Anstieg der LF-Power mit dem Alter beschreiben [121].

Das Ausmaß des Rückgangs schätzten Molgaard et al. für die HF- und LF-Power auf 15% pro 10-Jahres-Altersanstieg [87].

Kontrovers ist die Studienlage bezüglich des LF/HF Quotienten. Hier zeigen die meisten Studien keinen Zusammenhang [2,6,73,95], andere Studienergebnisse weisen aber auf einen Rückgang mit dem Alter hin [33,112]. Fraglich ist auch die Form des Zusammenhangs von Alter und HRV. Während die meisten Studien von einem stetigen Rückgang mit dem Alter ausgehen, zeigen einige Studien einen Anstieg verschiedener HRV-Parameter bei älteren Probanden [29,33,95]. Erklärbar wäre dieser Anstieg durch pathologische Vorgänge am Sinusknoten in höherem Alter. Es konnte gezeigt werden, dass sich die intrinsische Sinusknotenfunktion, gemessen nach einer autonomen Blockade, mit ansteigendem Alter verschlechtert [30]. Dies führt zu längeren RR-Intervallen mit steigender, irregulärer HRV.

Soziale und psychosoziale Faktoren und HRV

Der gegenläufige Zusammenhang von sozioökonomischem Status (SES) und Herzkreislauf-Erkrankungen wurde in zahlreichen Studien untersucht und gilt inzwischen als zweifelsfrei belegt [63,84]. Ein Teil dieses Zusammenhangs kann über Unterschiede bei Verhaltensfaktoren, wie beispielsweise Rauchen und körperliche Aktivität, sowie durch psychosoziale Faktoren erklärt werden [50]. Eine Verlinkung des SES mit dem Risiko für Herzkreislauf-Erkrankungen über das autonome Nervensystem wurde zwar in verschiedenen klinischen und laboranalytischen Studien untersucht [120], der Zusammenhang von SES und HRV ist bisher aber weitgehend unklar. So fanden Horsten et al. bei Frauen keine Assoziation von Bildungsniveau und HRV [53], wohingegen positive Assoziationen in der ARIC- sowie in der Whitehall-Studie gezeigt werden konnten [51,74]. Einen Zusammenhang von sozialer Isolation und reduzierter HRV konnten Horsten et al. bei 300 Frauen zeigen [53].

Niedrige HRV-Werte bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen fanden beschrieben unter anderem Agelink et al. und van der Kooy et al. [1,133],

Zusammenhang biologischer und verhaltensbezogener Faktoren und HRV

Biologische Faktoren und HRV

Für das Verständnis der Beziehung von kardialer autonomer Funktion und hartem klinischen Outcome ist die Kenntnis der Rolle der konventionellen Risikofaktoren, die sowohl Mediatoren als auch Confounder sein können, von enormer Bedeutung. Allgemein kann gesagt werden, dass niedrige HRV-Werte mit ungünstigen Ausprägungen konventioneller Risikofaktoren assoziiert sind. Allerdings ist dieser Zusammenhang nicht konsistent für alle Risikofaktoren bzw. für alle Parameter der HRV. Nachfolgend soll daher ein Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zum Zusammenhang von autonomer Funktion und klassischen Risikofaktoren gegeben werden, wobei das Hauptaugenmerk auf den in der vorliegenden Arbeit zu untersuchenden Assoziationen mit verhaltensbezogenen Faktoren liegt.

Die HRV ist in hohem Maße von der zugrunde liegenden Herzfrequenz (HR) abhängig [126]. Die Stärke der Korrelation zur mittleren RR-Intervalldauer liegt zwischen $r=0,50$ bis $0,54$ [134]. Ramaekers et al. fanden einen Einfluss der Herzfrequenz in besonderem Maße auf die hochfrequente Herzfrequenzvariabilität [95].

Ein erhöhter Blutdruck ist relativ konsistent mit einer reduzierten HRV assoziiert [33,51,75,126]. Eine reduzierte HRV konnte auch bei Personen mit höheren Blutlipiden bzw. mit Hypercholesterinämie nachgewiesen werden [27,31,33,51,75]. Dieser Zusammenhang ist jedoch uneinheitlich begrenzt auf spezifische Lipide bzw. auf spezifische HRV-Parameter. Die gefundenen Zusammenhänge legen den Schluss nahe, dass auch bezüglich des Diabetes mellitus bzw. des Metabolischen Syndroms Zusammenhänge mit einer reduzierten HRV bestehen. Entsprechende Untersuchungen unterstützen diese Vermutung [51,75,110,143].

Bezüglich des Zusammenhangs mit anthropometrischen Parametern, speziell Maßen der Adipositas, zeigt die Studienlage eher uneinheitliche Ergebnisse. HRV-Parameter sind danach entweder gegenläufig mit dem Body Mass Index (BMI) bzw. dem Taille-Hüft-Verhältnis (WHR) assoziiert [31,33,51,66] oder ohne jegliche Assoziation [6,74].

Verhaltensbezogene Faktoren und HRV

Körperliche Aktivität/ körperliche Leistungsfähigkeit und HRV:

Mittlerweile existiert eine Vielzahl an unterschiedlichen Untersuchungen zum Einfluss körperlicher Aktivität auf die autonome Funktion des Herzens. Dabei sind bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudien jedoch noch selten. Eine 2003 publizierte Arbeit untersuchte den Effekt moderater und anstrengender körperlicher Aktivität auf die HRV bei 3328 Angestellten (45-68 Jahre) im Rahmen einer Querschnittsanalyse der Whitehall-II-Studie [97]. Männer im höchsten Aktivitäts-Quartil wiesen im Mittel statistisch signifikant höhere LF-und HF-Werte auf. Bei Frauen konnte in dieser wie auch in anderen Untersuchungen kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden [38]. Die Autoren führen dies auf eine stärkere Dominanz vagaler Einflüsse bei Frauen zurück, so dass der Effekt der körperlichen Aktivität auf die vagale Modulation weniger ausgeprägt ist.

Einige Arbeiten verglichen die autonome Funktion anhand der HRV bei sportlich aktiven und inaktiven Personen innerhalb relativ kleiner ausgewählter Stichproben [17,18,41,86]. Alle Untersuchungen fanden höher ausgeprägte HRV-Parameter bei sportlich aktiven Probanden im Vergleich zu inaktiven.

Im Vergleich zu der geringen Anzahl an bevölkerungsbezogenen Beobachtungsstudien zur Thematik existiert eine Reihe an experimentellen Studien, wenn auch mit teilweise geringen Stichproben und ohne Kontrollgruppen [15,76,106,113,128,130,131]. Eine aktuell publizierte Metaanalyse fasst die Ergebnisse von 13 experimentellen Studien unterschiedlichen Designs zusammen [103]. Dabei wurde der Einfluss von körperlichem Training auf die HF-Power und das RR-Intervall untersucht. Die Ergebnisse zeigten für den gepoolten Effekt einen statistisch signifikanten positiven Einfluss des Trainings auf die vagale Modulation. Diese Ergebnisse stützen die These, dass eine trainingsbedingte Bradykardie assoziiert ist mit einem verstärkten parasympatischen Einfluss, welcher wiederum durch eine gesteigerte HF-Power abgebildet wird. Der Effekt war abhängig vom Alter der Studienpopulationen, d. h. mit zunehmendem Alter ergaben sich geringere Effektgrößen.

Die Ergebnisse randomisierter Trainingsstudien zum Einfluss auf die HRV ergeben ein uneinheitliches Bild. Drei Untersuchungen zeigten einen positiven Einfluss eines ausdauerakzentuierten Trainings auf HRV-Parameter gemessen im 24-Stunden-EKG [106,113,128]. Dabei wurden sowohl Herzpatienten [113] und ältere Probanden [106]

als auch bis dato körperlich inaktive Probanden unterschiedlichen Alters [128] untersucht. Keinen Einfluss körperlichen Trainings auf die HRV trotz einer Verbesserung von Parametern der kardiorespiratorischen Fitness ergaben die Untersuchungen von Bouthcer & Stein, Loimaala et al., Uusitalo et al. und Verheyden et al. [15,76,131,135].

Alkoholkonsum und HRV:

Sehr widersprüchliche Ergebnisse zeigen auch die Untersuchungen zum Einfluss von alkoholischen Getränken auf die HRV. Eine aktuelle Untersuchung fand mit steigendem Alkoholkonsum eine erhöhte HRV [58]. Danach war nur Weinkonsum positiv mit der HRV assoziiert. Der nicht nachweisbare Effekt bei Bier und hochprozentigem Alkohol wurde u. a. auf den geringen Konsum dieser Getränke in der Studienpopulation zurückgeführt. Eine weitere Studie konnte diesen Effekt nur für Frauen bestätigen [68]. Andere Untersuchungen konnten diesen Zusammenhang nur in univariaten Analysen belegen, nach multipler Adjustierung für weitere HRV Determinanten verschwand der Einfluss [26,126]. Eine Reduktion der HRV durch täglichen Alkoholkonsum konnte u. a. in zwei Querschnittsstudien, der Whitehall-Studie und der SAPALDIA-Studie, gezeigt werden [33,51]. Hier ergab sich sowohl eine Reduktion der TP- (-15,7%) als auch der LF-Power (-19%) bei durchschnittlich einem Glas Alkohol pro Tag [33].

Ein Rückgang der HRV, speziell der HF-Power, zeigte sich nach akutem Alkoholkonsum in einer Studie bei 12 gesunden männlichen Probanden [65].

Ernährung und HRV:

Sehr wenige Untersuchungen beschäftigen sich bisher mit dem Einfluss der Ernährung auf die HRV. Dabei handelt es sich vorrangig um Interventionsstudien, die, teilweise an Patientenpopulationen, den Einfluss von n-3 ungesättigten Fettsäuren auf die HRV untersuchten [25,26,34]. Eine randomisierte Interventionsstudie konnten keine Effekte auf die 24-Stunden-HRV zeigen [34]. Bei gesunden männlichen Probanden konnte dagegen eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei einer Supplementation mit n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren und der HRV aufgezeigt werden [25]. Lediglich eine Studie untersuchte den Zusammenhang der gesamten durchschnittlichen Ernährung und der HRV im Querschnittsdesign. Danach war eine schlechte Ernährung bei Männern (definiert über häufigen Verzehr

von Weißbrot, Vollmilch statt fettreduzierter Milch und wenig Obst) mit einer reduzierten HRV assoziiert [51].

Rauchen und HRV:

Die Ergebnisse von Studien zu dem Zusammenhang von Rauchen und HRV sind relativ konsistent. Eine Reihe an Studien berichten über reduzierte zeitbezogene und/ oder frequenzbezogene HRV bei Rauchern [33,36,51,53,68,74,126]. Physiologisch wird von einer verstärkten Innervierung des Sympathikus ausgegangen. Kupari et al. berichten, dass die LF-Power bei Rauchern die mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchen niedriger ist im Vergleich zu Rauchern, welche weniger als 10 Zigaretten pro Tag rauchen, bzw. im Vergleich zu Nichtrauchern [68]. Dietrich et al. fanden einen Effekt des Rauchens auf die HRV nur für gegenwärtige Raucher, bei Ex-Rauchern konnte im Vergleich zu Nie-Rauchern keine reduzierte HRV nachgewiesen werden [33]. Hayano et al. untersuchten die HRV bei starken Rauchern, moderaten Rauchern und Nichtrauchern mittels 5-Minuten-EKG unter kontrollierter Atmung [49]. Sie fanden als Kurzzeiteffekt einen akuten Anstieg der LF-Power. Als Langzeiteffekt fanden sie eine reduzierte HF-Power. Sie schlussfolgerten: „...causes long-term reduction in vagal cardiac control in young people and blunted postural response in autonomic cardiac regulation“.

Interventionsstudien untersuchten u. a. den Einfluss der Aufgabe des Rauchens und den Effekt von Nikotinersatzpräparaten auf die HRV. Yotsukura et al. fanden signifikant steigende HRV-Parameter bei Aufgabe des Rauchens innerhalb eines Monats [119,141]. Auch durch die Gabe von Nikotin-Pflastern erhöhte sich die HRV signifikant [119].

Weitere Determinanten der HRV

Untersuchungen zu dem Beitrag genetischer Faktoren zur Variabilität der HRV zeigen relativ konsistente Ergebnisse mit Varianzaufklärungen zwischen 35 und 45%, abhängig vom untersuchten HRV-Parameter [69,108,109,111,138].

Eine weitere wesentliche Determinante der HRV stellt der zirkadiane Rhythmus dar. Die entsprechenden Untersuchungen zusammenfassend zeigt sich ein HRV-Anstieg in der Nacht mit dominanten parasympathischen Aktivitäten und ein Rückgang am Tag mit einer Dominanz sympathischer Aktivitäten [36,55].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die HRV durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird, was die Untersuchung des Einflusses einzelner Faktoren

äußerst erschwert. Bei der Messung der HRV sollte daher möglichst unter kontrollierten, standardisierten Bedingungen gearbeitet werden, um störende und verzerrende Einflüsse potentieller Confounder zu reduzieren. Da die HRV wie die autonome Funktion insgesamt auch pharmakologisch beeinflussbar ist, sollte selbstverständlich auch die Einnahme HRV- beeinflussender Medikamente, wie Beta-Rezeptorenblocker, ACE-Hemmer und Antiarrhythmika, bei der Analyse berücksichtigt werden. Einen Überblick über aktuelle Forschungsergebnisse zu Determinanten und Konsequenzen der HRV in der Allgemeinbevölkerung geben Britton & Hemingway [16].

2.3. Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Literatur – Darlegung des Untersuchungskonzepts

Der Zusammenhang der HRV mit konventionellen Risikofaktoren und klinischen Outcomes in der gesunden Allgemeinbevölkerung ist bisher noch nicht eindeutig geklärt [16]. Das Verständnis dieses Zusammenhangs ist jedoch entscheidend, will man den ätiologischen Effekt der HRV auf klinische Outcomes quantifizieren. Die vorliegende Arbeit versucht in erster Linie das Ausmaß zu erfassen, zu welchem die HRV bezüglich verhaltensbezogener Risikofaktoren differiert. Die Ergebnisse können dazu beitragen, den kausalen Pfad zwischen Gesundheitsverhalten und der Inzidenz kardiovaskulärer Outcomes zu erklären. Bisherige Arbeiten zu dieser Thematik sind zum einen relativ selten, zum anderen häufig mit methodischen Schwächen behaftet. Des Weiteren ist gerade das Wissen um Einflüsse verhaltensbezogener Faktoren auf das Herz-Kreislaufrisiko bei älteren Personen von großer Bedeutung, besonders unter Berücksichtigung des demographischen Wandels.

2.4. Formulierung der Hypothesen/ Fragestellungen

Fragestellung: Ist die HRV im älteren Erwachsenenalter in einer Querschnittsuntersuchung assoziiert mit gesundheitsrelevanten, speziell herzkreislauf-relevanten Verhaltensweisen?

- H₁ Körperlich aktive Personen zeichnen sich durch eine höhere parasympathisch determinierte Variabilität der Herzfrequenz aus.
- H₂ Aktuelle Raucher zeigen eine niedrigere HRV im Vergleich zu Nichtrauchern.
- H₃ Personen ohne Alkoholkonsum und Personen mit moderatem Alkoholkonsum unterscheiden sich von Personen mit hohem Alkoholkonsum durch eine höhere parasympathisch determinierte Variabilität der Herzfrequenz.
- H₄ Ein höherer Ernährungsindex ist positiv assoziiert mit einer erhöhten HRV.

2.4.1. Modellentwicklung unter Verwendung kausaler Diagramme

In der vorliegenden Arbeit soll der Zusammenhang von Gesundheitsverhaltensweisen und kardialer autonomer Funktion beschrieben werden. Sowohl die Exposition (Gesundheitsverhalten) als auch der Outcome (HRV) sind mit einer Vielzahl von Faktoren assoziiert, die potentiell effektverzerrend wirken können (Confounder). Um zu entscheiden welche Faktoren als Confounder betrachtet werden und demzufolge in der Auswertung Berücksichtigung finden

müssen, wurde in der vorliegenden Arbeit das auf Vorwissen beruhende System der *directed acyclic graphs* (DAGs) verwendet [43]. In diesen Diagrammen werden Variablen (*nodes*) durch Pfeile (*directed edges*) verbunden, die direkte kausale (protektive oder risikoverstärkende) Beziehungen darstellen. Ziel der DAG-Analyse ist eine *a priori* Selektion von inhaltlich relevanten Confoundern.

Aufgrund der schwierigen eindeutigen zeitlichen Zuordnung von Ursache und Effekt in Querschnittsstudien wurden in der vorliegenden Arbeit zwei Modelle gebildet und unabhängig voneinander geprüft. Einem einfachen, alteradjustierten Modell (Modell 1, siehe Abbildung 4) liegt die vereinfachende Annahme zugrunde, dass alle Kovariablen mit Ausnahme des Alters Deszendenten der ExpositionsvARIABLEN (Verhaltensweisen) sind, also Effekt der Exposition. Damit erfüllen sie nicht die Kriterien des Confoundings im klassischen Sinn [43,100] und wurden demzufolge in der Analyse nicht berücksichtigt.

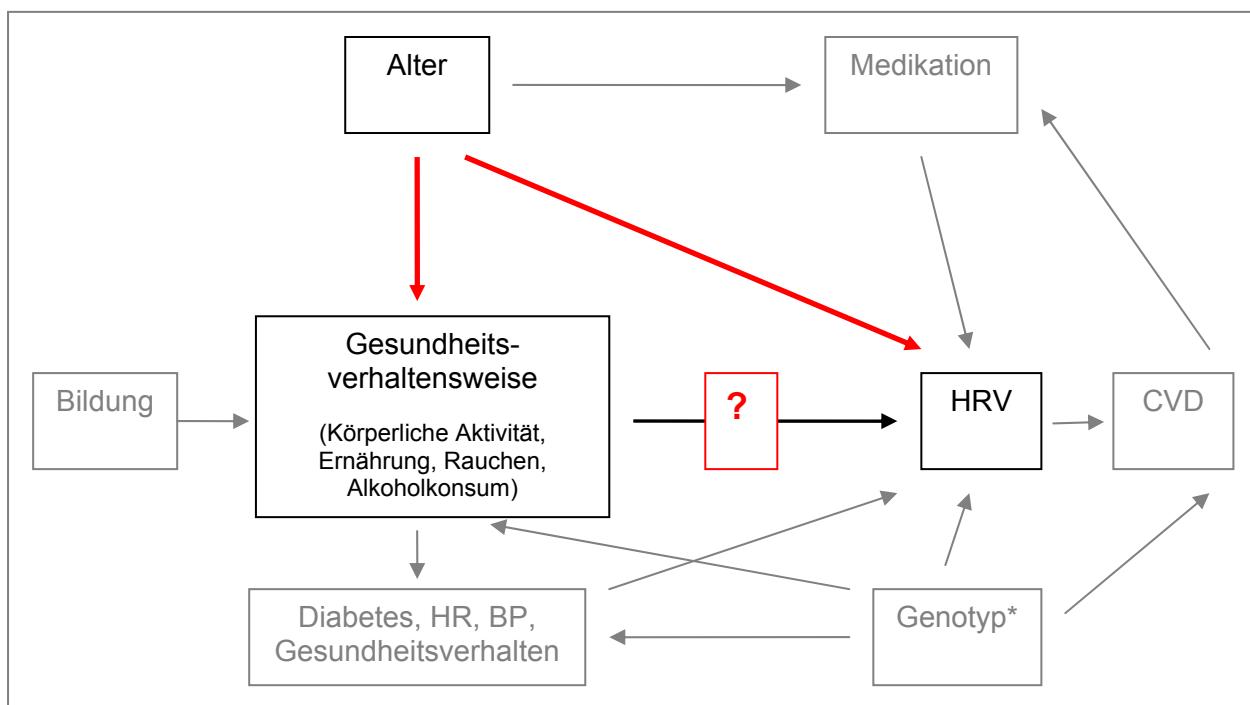


Abbildung 4: DAG als Grundlage der statistischen Analyse für Modell 1. Der zu untersuchende Zusammenhang (gekennzeichnet mit „?“) wurde in Modell 1 nur für das Alter adjustiert (rot). In Modell 2 wurden zusätzlich für weitere potentielle Confounder adjustiert (grau).

BP = Blood pressure; BMI = Body Mass Index; CVD = Cardiovascular diseases; HR = Heart rate;

*nicht gemessen

Das multivariat adjustierte Modell 2 wurde unter der Annahme gebildet, dass neben dem Alter weitere Faktoren sowohl die zu prüfende Exposition als auch die HRV potentiell beeinflussen können. So führt z. B. der Diabetes mellitus bekanntermaßen zu einer reduzierten HRV [110]. Daneben ist aber auch davon auszugehen, dass Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern einen anderen Lebensstil aufweisen.

Somit erfüllt der Diabetes mellitus bezüglich des Zusammenhangs von Gesundheitsverhaltensweisen und HRV die Kriterien des Confoundings. Schwieriger ist die Betrachtung der Herzfrequenz (HR) als potentieller Confounder. So sind zwar insbesondere die HRV-Parameter des Zeitbereichs von der HR abhängig, mit höherer HR sinkt die HRV, von einem Einfluss der HR auf Gesundheitsverhaltensweisen ist dagegen nicht auszugehen. Die HR erfüllt damit nicht die originären Kriterien des Confoundings. Verschiedene Autoren weisen jedoch für inter- und intraindividuellen Vergleiche von HRV-Daten auf die Notwendigkeit der HR-Adjustierung hin [68,134]. Dementsprechend wurde in Modell 2 die Expositions-Outcome-Evaluation für alle neben dem Alter potentiell effektverzerrenden Parameter adjustiert. Dies betraf die folgenden Variablen: Bildung, Gesundheitsverhalten (exklusive der zu prüfenden Expositionsvariable), Ruheherzfrequenz, systolischer Blutdruck, BMI, Diabetes mellitus, CVD und HRV-relevante Medikation (Betablocker, ACE-Hemmer, Diuretika, Kalziumantagonisten und Antiarrhythmika).

2.5. Untersuchungsmethodik

Die vorliegende Analyse beruht auf Daten der Basisuntersuchug der CARLA-Studie, einer Kohortenstudie in der älteren Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle. Es handelt sich daher bei der vorliegenden Arbeit um eine Analyse von Querschnittsdaten.

Das Studienprotokoll der CARLA-Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen-Fakultät der Martin-Luther-Universität und vom Datenschutzbeauftragten des Landes Sachsen-Anhalt positiv begutachtet

Stichprobenziehung der CARLA-Studie [44]

Aus dem Melderegister der Stadt Halle wurde eine Zufallsstichprobe von 5000 Männern und Frauen der Stadt Halle im Alter von 45 bis 80 Jahren gezogen. Die Zufallsstichprobe wurde alters- und geschlechtsstratifiziert (weiblich/ männlich jeweils 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74 und 75-80 Jahre) gezogen. Die Rekrutierung begann im Dezember 2003 und endete im Januar 2006 mit einer endgültigen Studienpopulation von 1779 Probanden. Von insgesamt 3437 eingeladenen Personen wurden 663 von der Studie ausgeschlossen (darunter 152 verstorben, 369 zu krank um an Untersuchung teilzunehmen, 16 unbekannt verzogen), 974 verweigerten die Teilnahme. Damit ergab sich eine Responserate von 64,1% (untersucht/ (untersucht + verweigert – ausgeschlossen)).

Rekrutierungsverfahren

Es handelte sich bei der Rekrutierung der Probanden der CARLA-Studie um ein mehrstufiges Einladungsverfahren mit Einladungsanschreiben, Telefonkontakt und gegebenenfalls Hausbesuch.

Die Erstanschreiben erfolgten in Wellen zu je 100 Probanden. Nach Vereinbarung des Termins wurde eine schriftliche Terminbestätigung zusammen mit Anweisungen, was zum Untersuchungstermin mitzubringen und zu beachten ist und mit einem selbst auszufüllenden Fragebogen versandt.

2.6. Untersuchungsteile

Im Rahmen der Basiserhebung der CARLA-Studie wurden Daten in folgenden Untersuchungselementen in einem ca. vierstündigen Untersuchungsprogramm im CARLA-Studienzentrum im Universitätsklinikum Halle-Kröllwitz erhoben:

- Computergestütztes, persönliches Interview durch geschulte Interviewerinnen zu soziodemographischen Faktoren, klassischen Lebensstilfaktoren, medizinischer Anamnese, bestimmten herz-kreislauf-relevanten Symptomen und Aspekten der medizinischen Versorgung. Anhand von drei Fragebögen wurden weitere gesundheitsrelevante Faktoren erfasst. Inhaltlich war das Interview und die Fragebögen in weiten Teilen mit herz-kreislauf-relevanten Fragen des KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) 2000- Survey [14], der SHIP-Studie (*Study of Health in Pomerania*) [62], der EPIC-Studie (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) [11] sowie mit der HAPIEE-Studie (*Health, Alcohol and psychosocial factors in Eastern Europe*) [12] abgestimmt worden.
- Allgemeine medizinische Untersuchung durch die Studienschwester mit einer computergestützter Erhebung von: Medikamenteneinnahme, anthropometrischen Parametern (Größe, Gewicht, Hüft- und Taillenumfang), Blutdruckwerten (am Oberarm und am Bein, zur Bestimmung des *Ankle-Arm-Index* (AAI)), Elektrokardiographie (EKG als 10-Sekunden und 20-Minuten-Aufnahme mit metronomgestützter Atmung).
- Ärztliche Untersuchung und Echokardiographie durch einen Studienarzt.
- venöse Blutentnahme und Analyse von Laborparametern, darunter Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride, Glukose und HbA1c, CRP und BNP.

2.7. Erhebungsmethoden und Auswertungsalgorithmus ausgewählter Parameter

Im Folgenden werden von der Gesamtheit der Erhebungsmethoden der CARLA-Studie lediglich die für die vorliegende Arbeit relevanten Erhebungsteile näher beschrieben. Eine detaillierte Beschreibung des Studiendesigns und der Untersuchungsmethoden der gesamten CARLA-Studie wurde 2005 von Greiser et al. publiziert [44].

HRV

Die HRV wurde über ein 20-Minuten-EKG mit 12 Ableitungen erfasst. Um die Anpassung der Barorezeptoren an die Veränderung des Blutdrucks nach einem Lagewechsel zu gewährleisten, wurde die Aufzeichnung nach einer 20 minütigen Ruhephase im Liegen durchgeführt. Die Elektroden wurden nach der Standardprozedur für die Messung und Markierung der Elektrodenposition unter Verwendung eines DAL-Winkels angelegt. Die EKG-Aufzeichnung erfolgte unter Verwendung der *Cardio Control Medical Diagnostic Workstation 1.3.1* mit einem *Cardio Perfect MD Recorder* und einer Samplingrate von 600 Hz (*Welch Allyn Cardio Control, Delft, NL*). Während der Aufzeichnung sollten die Probanden ruhig liegen und möglichst nicht sprechen. Der Proband wurde gebeten, mit einer Frequenz von 15/ Minuten (0,25 Hz) zu atmen, welche von einem visuellen Metronom vorgegeben wurde. Damit sollte der Einfluss der respiratorischen Rate auf die Spektralparameter der HRV maximal standardisiert werden. Das bedeutet, dass durch die Gleichsetzung der respiratorischen Rate aller Probanden alle interindividuellen HRV-Differenzen unabhängig von der Atemfrequenz sind. Neben dem 20-Minuten-EKG wurde auch ein 10-Sekunden-EKG ohne Atemkontrolle aufgezeichnet. Dieses diente u. a. der Erstellung diagnostischer Codes (Minnesota Codes).

Die Aufbereitung aller EKGs und die Berechnung der HRV-Parameter erfolgte durch Kooperationspartner am *Cardiology Department* des *Leiden University Medical Center* und am *Department of Medical Informatics* des *Erasmus Medical Center Rotterdam* in Holland. Alle EKGs wurden digital gespeichert. Mittels des *Modular ECG Analysis System (MEANS)* wurden alle QRS-Komplexe lokalisiert und typisiert. Die HRV wurde nach standardisierten Prozeduren, die schon in anderen Studien Verwendung fanden, berechnet [13]. Artefakte und Extrasystolen wurden durch interpolierte normale Sinuskomplexe ersetzt. Danach wurden die zeitbezogenen HRV-Parameter berechnet, unter anderem SDNN, RMSSD und pNN50. Die für die

Berechnung der frequenzbezogenen Parameter der HRV notwendige Bearbeitung der Tachogramme umfasste die Adjustierung für lineare Trends (*detrending*), sowie das so genannte *zero padding* falls die Anzahl der Beobachtungen nicht einer Potenz von 2 entsprach (Voraussetzung für die FFT). Ein *Reverse Arrangement Test* wurde für die Prüfung auf Stationarität der Mittelwerte- bzw. Variabilität der Zeitreihe durchgeführt. Die Schätzung der Spektraldichte erfolgte mittels FFT. Die Berechnung der Frequenzparameter für die vorliegende Arbeit erfolgte in den Frequenzbändern 0,04-0,07 Hz (VLF), 0,07-0,14 Hz (LF) und 0,14-0,4 Hz (HF). Aufgrund der in der Vorbearbeitung vorgenommenen Normalisierung der Tachogramme durch das mittlere N-N Intervall sind alle Frequenzparameter als dimensionslose Einheiten angegeben.

Eine genauere Beschreibung der Berechnungsprozeduren der HRV findet sich u. a. bei Bootsma et al. [13].

Soziodemographische Daten

Sämtliche soziodemographische Daten wurden im Rahmen des standardisierten Interviews nach Empfehlung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (DAE) erhoben [61]. Das Alter wurde als Alter zum Untersuchungszeitpunkt berechnet. Altersgruppen wurden wie folgt verwendet: 45- <55 Jahre; 55-<65 Jahre; 65-<75 Jahre; >=75 Jahre.

Körperliche Aktivität

Die körperliche Aktivität wurde mittels des Baecke-Fragebogens erhoben [7]. Dieser bezieht sich auf die körperliche Aktivität innerhalb des letzten Jahres. Der Fragebogen, welcher insgesamt 16 Fragen umfasst, deckt dabei drei Komponenten körperlicher Aktivität ab: Arbeit, Sport in der Freizeit und sonstige körperliche Betätigung in der Freizeit. Für alle drei Aspekte wurden Indizes entsprechend des Baecke-Algorithmus gebildet, deren Werte zwischen 1,00 und 5,00 liegen können, wobei 5,00 der größten körperlichen Aktivität entspricht. Der Sportindex ergibt sich dabei aus dem Intensitätslevel der angegebenen Sportart, deren Umfang (wie oft pro Woche?) und deren Dauer (wie viele Monate pro Jahr?). Zusätzlich fließen noch die ordinal-skalierten Fragen „Wie oft treiben Sie in ihrer Freizeit Sport?“, „Im Vergleich zu Menschen meines Alters treibe ich Sport...“ und „In meiner Freizeit schwitze ich...“ in den Sportindex ein. Die Beurteilung des Intensitätslevels (in MET) der angegebenen Sportarten erfolgte nach den Empfehlungen von Ainsworth [3].

Daraufhin wurden nach Empfehlungen von Taylor [122] drei Intensitätsgruppen gebildet mit den Grenzwerten 0 - <4 MET = leichte, 4 - <6 MET = moderate und >=6 MET = anstrengende Aktivität.

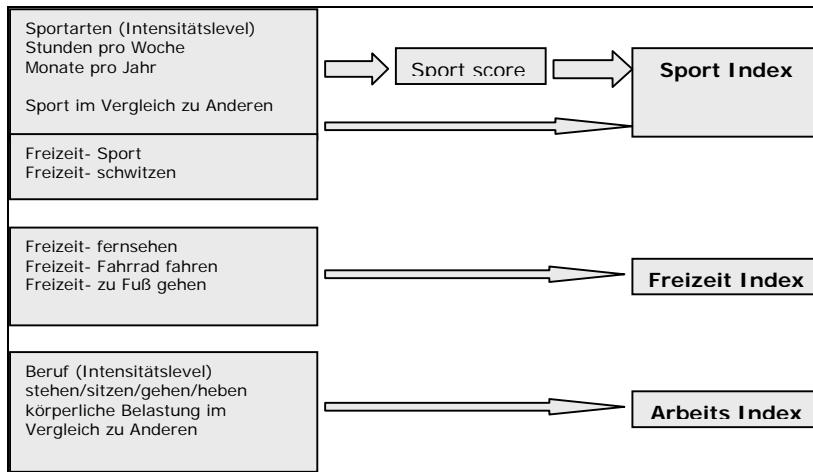


Abbildung 5: Zusammensetzung der Indizes der körperlichen Aktivität des Baecke Fragebogens.

Der Freizeitindex berechnet sich aus den ebenfalls ordinal-skalierten Antworten auf die Fragen nach der Häufigkeit des Fernsehkonsums, der Häufigkeit in der Freizeit zu Fuß zu gehen und der Häufigkeit in der Freizeit Fahrrad zu fahren. In den Arbeitsindex fließen Fragen nach der Häufigkeit sitzender, stehender, gehender oder hebender Tätigkeiten ein. Der in den originalen Arbeitsindex zusätzlich mit einfließende Intensitätslevel der Arbeit konnte aufgrund der unzureichenden Angaben im Interview nicht berücksichtigt werden. In die Berechnung des Arbeitsindex wurden nur diejenigen Probanden eingeschlossen, welche zum Untersuchungszeitpunkt einer Vollzeitbeschäftigung nachgingen ($N=395$). Aufgrund der geringen Besetzung und der rückläufigen Bedeutung der arbeitsplatzbezogenen körperlichen Aktivität bezüglich der Gesundheit ist der Arbeitsindex lediglich deskriptiv bei der Auswertung berücksichtigt worden. Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Zusammensetzung der drei Indizes.

Für die Schätzung der gesamten Aktivität der Probanden in der Freizeit wurde als Summe des Sportindex und des Freizeitindex der Gesamtindex gebildet. Die bei den sportlich aktiven Probanden zusätzlich erhobenen Angaben zur Art, Häufigkeit und Dauer der sportlichen Aktivität wurden genutzt, um neben der Berechnung der Baecke-Indizes noch den Energieverbrauch pro Woche in MET (metabolisches Äquivalent) für die sportlich aktiven Probanden zu bestimmen. Da über den Baecke-Fragebogen die Dauer und Häufigkeit der sportlichen Aktivität jeweils nur über

geschlossene Fragen mit fünf Antwortkategorien erhoben wurde, wurden die Mittelwerte der Antwortkategorien zur Berechnung herangezogen. So wurde beispielsweise bei einem Probanden der angab 10 Monate oder mehr im Jahr (Antwortkategorie 5) wöchentlich 1 bis unter 2 Stunden (Antwortkategorie 2) zu joggen der Energieverbrauch pro Woche pro kg Körpergewicht berechnet über: MET/Woche/kg= 7 MET (durchschnittlicher Wert für Joggen) * 1,5 Stunden (durchschnittlicher Wert für wöchentlich 1 bis unter 2 Stunden) * 0,9 (durchschnittlicher Anteil der Wochen pro Jahr) = 9,45 MET/ Woche/ kg.

Der Baecke-Fragebogen zeichnet sich im Vergleich zu anderen Instrumenten zur Erhebung der körperlichen Aktivität durch seine Kürze und damit seine Anwenderfreundlichkeit innerhalb großer epidemiologischer Studien aus. Nachteilig sind die verwendeten subjektiven Skalen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten. Diese führen zu einem vorzugsweisen Ankreuzen mittlerer Kategorien, was zu einem Rückgang der interpersonellen Variabilität führt [93]. Verschiedene Studien untersuchten den Fragebogen in vorliegender oder modifizierter Form hinsichtlich seiner Reliabilität und relativen Validität [7,57,93,94,107,137]. Dabei erwies sich der Fragebogen als durchaus reliabel mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,65 und 0,93 allerdings bei unterschiedlichen Messzeiträumen. Dagegen zeigte die Validierung des Instruments mit unterschiedlichen Referenzmethoden ein uneinheitliches, eher schwaches Bild.

Rauch-, Trink- und Ernährungsverhalten

Als weitere gesundheitsrelevante Verhaltensweisen wurden das Rauch-, Trink- und Ernährungsverhalten, welche im Interview erfragt wurden, in die Analyse aufgenommen. Um das Rauchverhalten zu erfassen, wurde ein umfassender Rauchfragebogen im Interview eingesetzt. Dieser wurde über die Frage „Haben Sie jemals Zigaretten, Zigarren, Zigarillos, Pfeife oder andere Tabakprodukte mindestens einmal pro Woche über mindestens ein Jahr geraucht?“ eingeleitet. Wurde diese Frage verneint, folgte eine Frage zum Gelegenheitsrauchen. Wurde diese bejaht, wurde die Dauer und Menge der gerauchten Zigaretten, Zigarren, Pfeifen erfragt. Beantwortete der Proband die Eingangsfrage mit „ja“, gab sich also als Raucher bzw. Ex-Raucher zu erkennen, wurde über einen umfangreichen Pfad versucht, alle jemals gerauchten Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen zu erfassen. Dies erfolgte indem unterschiedliche Rauchphasen mit Beginn, Ende und gerauchter Menge erfragt wurden. Jeweils 20 gerauchte Zigaretten pro Tag über ein Jahr ergaben ein

Packyear. Eine zusätzlich zur kumulierten Angabe erstellte dichotome Variable charakterisiert den gegenwärtigen Rauchstatus, in dem Nichtraucher und ehemalige Raucher zur Kategorie „Nichtraucher“ zusammengelegt wurden.

Über die Fragen „Wie viel Bier (in Litern)/ Gläser Wein (0,2 l) / Gläser Schnaps (2cl) trinken Sie gewöhnlich in einer Woche?“ wurde das Trinkverhalten erfasst. Die Fragen sind angelehnt an den HAPIEE-Fragebogen. Der durchschnittliche Alkoholkonsum in Gramm pro Tag wurde daraufhin über den durchschnittlichen prozentualen Alkoholgehalt berechnet. Dabei sind Alkoholkonzentrationen von Bier = 4,8 Volumen-%, Wein = 11,0 Volumen-% und Spirituosen = 33,0 Volumen-% angenommen worden [19].

Für die Erfassung des Ernährungsmusters wurde eine leicht modifizierte Form des Fragebogens des MONICA-Projekts eingesetzt. Dieser erfragt die Häufigkeit der Aufnahme von insgesamt 28 Nahrungsmitteln. Aus 15 der 28 Items ist daraufhin ein Index berechnet worden, welcher in Übereinstimmung mit den Verzehrempfehlungen des Ernährungskreises der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) entwickelt wurde [139]. Die 15 einfließenden Items sind dabei eindeutig positiv oder negativ nach den anerkannten Ernährungsempfehlungen zur Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen beurteilt und auf die DGE-Verzehrempfehlungen übertragen worden. Der Ernährungsindex kann Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei ein hoher Wert für eine ausgewogene Ernährung steht. Zusätzlich wurden einzelne Nahrungsmittel hinsichtlich ihres Einflusses auf die HRV überprüft. Dies erfolgte vorrangig aus inhaltlichen Überlegungen heraus. So ist in der Literatur beispielsweise ein Zusammenhang von n-3-Fettsäuren und HRV zu finden, was die Vermutung nahe legt, dass ein erhöhter Fischkonsum die HRV beeinflusst.

Blutdruck und Herzfrequenz

Der Blutdruck bzw. die Herzfrequenz wurden dreimal im Abstand von 3 Minuten sitzend am linken Oberarm mittels automatischer oszillometrischer Blutdruckmessgeräte (OMRON 705CP) gemessen. In die Auswertung gingen die Mittelwerte der zweiten und dritten Messung ein.

Da ein hoher Anteil der Probanden mit Antihypertensiva medikamentös behandelt wird, wurde noch die dichotome Variable „Bluthochdruck“ berechnet. Diese wurde nach den Empfehlungen des *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC) erstellt [60]. Als Hypertoniker wird danach eingruppiert, wer entweder einen systolischen Blutdruck

von über 140 mmHg oder einen diastolischen von über 90 mmHg oder in den letzten zwei Wochen blutdrucksenkende Medikamente eingenommen hat.

Medikamente

Die Medikamenteneinnahme der letzten sieben Tage wurde mittels des von dem Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF) entwickelten, computerbasierten integriertem Dokumenten- und Output- Management Programm (IDOM) durch die Studienschwester erfasst. Hierfür wurden die Probanden im Einladungsschreiben aufgefordert, die leeren Verpackungen der entsprechenden Medikamente zur Untersuchung mitzubringen. Mit Hilfe eines Scanners wurden die Barcodes der Medikamente eingelesen. Dem IDOM-Programm ist die aktuelle Datenbank der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelindex) hinterlegt. Dadurch konnten den jeweiligen Medikamenten direkt die entsprechenden anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikations-Codes (ATC-Codes) zugeschrieben werden.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) und Diabetes mellitus Status

Um den Einfluss von prävalenten Erkrankungen auf die zu untersuchenden Assoziationen zu kontrollieren, wurde jeweils eine binäre Variable für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) und für Diabetes mellitus angelegt. Als CVD positiv wurde definiert, wer angab jemals einen ärztlich bestätigten Herzinfarkt gehabt zu haben, bzw. wer einen entsprechenden Minnesota-Code im 10-Sekunden-EKG aufwies, oder wer angab einen Schlaganfall, eine koronare Bypass-Operation (CABG), eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) oder eine Karotis-Operation gehabt zu haben.

Als Diabetiker wurde kategorisiert, wer im Interview einen ärztlich diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 angegeben hat.

2.8. Statistische Methoden

Alle Expositionsvariablen (körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährungsindex), Confounder und Outcome-Variablen (HRV-Variablen) werden zuerst geschlechtsspezifisch deskriptiv dargestellt. Aufgrund der rechtsschiefen Verteilung der HRV-Werte wurden diese für inferenzstatistische Auswertungen logarithmiert (In-transformiert).

Zur Bestimmung des Alterseinflusses auf die HRV wurden lineare Regressionsmodelle gerechnet, wobei der Altersterm nach visueller Überprüfung des

Streudiagramms teilweise quadratisch modelliert wurde (proc glm, SAS 9.1). Ebenso wurden lineare Regressionsmodelle für die Überprüfung des Zusammenhangs von gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen und HRV gerechnet. Dabei wurde jeweils ein Basismodell (Modell 1) mit dem Alter als Kovariable und ein „volles“ Modell (Modell 2) mit weiteren vorgegebenen Kovariablen berechnet (siehe 2.4.1).

Eine Überprüfung der Annahmen des linearen Zusammenhangs zwischen Expositions- und Outcomevariable erfolgte durch nicht-parametrische generalisierte additive Modelle (proc gam, SAS 9.1). Diese erlauben eine zusätzliche Schätzung der funktionalen Form der Zusammenhänge. Additive Modelle verallgemeinern die Modellierung des konditionalen Erwartungswerts über das herkömmliche lineare Modell

$$E(Y|X_1, X_2, \dots, X_p) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

zu

$$E(Y|X_1, X_2, \dots, X_p) = s_0 + s_1(X_1) + s_2(X_2) + \dots + s_p(X_p)$$

wobei $s_i(X)$, $i = 1, 2, \dots, p$ unspezifische nicht-parametrische Glättungsfunktionen zur optimalen Schätzung der abhängigen Variable Y darstellen. Generalisierte additive Modelle stellen eine Kombination additiver Modelle mit generalisierten linearen Modellen dar (für weiterführende Erläuterungen siehe [105]).

Für die Visualisierung der Zusammenhänge in Fehlerbalkenabbildungen wurden altersadjustierte HRV-Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervallen für die Quartile der ExpositionsvARIABLEN kalkuliert (proc glm, SAS 9.1). Post hoc Tests mit Bonferroni Korrektur wurden für kategorisierte Einflussvariablen verwendet.

Sämtliche Modelle wurden auf Grund deutlicher Geschlechtsunterschiede der HRV für beide Geschlechter getrennt berechnet. Das globale Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt. Die Berechnungen erfolgten mit der Statistiksoftware SAS Version 9.1. (SAS Institute, Cary, NC, USA).

2.9. Ergebnisse der Untersuchung

2.9.1. Darstellung der Untersuchungsstichprobe

Bei insgesamt 1773 von 1779 in der Studie untersuchten Probanden konnte ein 20-Minuten-EKG durchgeführt werden (bei sechs Probanden konnte kein 20-Minuten-EKG durchgeführt werden aufgrund von Verweigerung oder Abbruch). Von den 1773 Probanden mit 20-Minuten-EKG wurden für die vorliegende Analyse insgesamt 227 Probanden aus folgenden Gründen ausgeschlossen:

- Herzschrittmacher (N=24)
- Technische Probleme (N=6)
- Nicht-stationäres Tachogramm (N=116)
- größer 10% Nicht-normale QRS-Komplexe (N=46)
- Vorhofflimmern (N=37) oder Vorhofflimmern (N=2)
- Kombination oben genannter Faktoren (N=4)

Damit verblieben für die Analyse insgesamt 1546 Probanden. Durch einzelne Missingwerte ergeben sich in den nachfolgenden Analysen von der Gesamtstichprobe geringfügig abweichende Probandenzahlen. Missingwerte betreffen die folgenden Parameter:

- HRV: bei zwei Probanden konnten keine Frequenzparameter berechnet werden
- Körperliche Aktivität: bei zwei Probanden fehlen die gesamten Angaben. Aufgrund unvollständiger Angaben konnte der Sportindex bei sieben Probanden, der Freizeitindex bei drei Probanden und der Gesamtindex bei acht Probanden nicht berechnet werden
- Rauchen: fehlende Angaben bei einem Probanden
- Alkoholkonsum: fehlende Angaben bei zwei Probanden
- Ernährung: fehlende Angaben bei zwei Probanden
- Lipide: fehlende Angaben bei 11 Probanden
- CRP: nicht analysiert bei 80 Probanden
- BNP: nicht analysiert bei 65 Probanden

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der CARLA-Studienpopulation

Alter	Männer N (%)	Frauen N (%)	Gesamt N (%)
45 - <55	195 (12,61)	187 (12,10)	382 (24,71)
55 - <65	243 (15,72)	232 (15,01)	475 (30,72)
65 - <75	217 (14,04)	188 (12,16)	405 (26,20)
75 - 83	159 (10,28)	125 (8,09)	284 (18,37)
Gesamt	814 (52,65)	732 (47,35)	1546 (100,00)

Tabelle 1 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der in die Analyse eingeschlossenen Studienpopulation. Aufgrund der altersstratifizierten Stichprobenziehung ist trotz unterschiedlicher altersspezifischer Responseraten eine relative Gleichverteilung der Studienteilnehmer über die vier 10-Jahres Altersgruppen zu erkennen. Die niedrige Responserate in der ältesten Altersgruppe, speziell bei Frauen, führte zu einer geringeren Besetzung innerhalb dieser Gruppe.

Tabelle 2 fasst klinische, laboranalytische und verhaltensbezogene Charakteristika der Studienpopulation zusammen. Auffällig ist der hohe Anteil an Hypertonikern in der Studienpopulation. Einundachtzig Prozent der Männer und 75% der Frauen hatten entweder einen systolischen Blutdruck >140 mm/Hg oder einen diastolischen Blutdruck >90 mm/Hg oder gaben an, innerhalb der letzten Woche Antihypertensiva eingenommen zu haben.

Die Prävalenz der Einnahme von Medikamenten, die einen potentiellen Einfluss auf die HRV haben, ist in Tabelle 3 dargestellt. Knapp die Hälfte der Studienteilnehmer nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung ein oder mehrere der aufgeführten Medikamente ein.

Tabelle 2: Klinische, laboranalytische und verhaltensbezogene Charakteristika der Studienpopulation

		Männer	Frauen
Prävalente Erkrankungen	Alter MW (SD)	64,13 (10,16)	63,48 (9,86)
	Diabetes mellitus; N (%)	119 (14,62)	104 (14,21)
	CVD; N (%)	119 (14,62)	41 (5,60)
	Myokardinfarkt; N (%)	76 (9,34)	17 (2,32)
	Schlaganfall; N (%)	32 (3,93)	21 (2,87)
	CABG; N (%)	39 (4,79)	4 (0,55)
	PTCA; N (%)	30 (3,69)	7 (0,96)
Anthro-pometrie	Karotis-OP; N (%)	10 (1,23)	3 (0,41)
	BMI; MW (SD)	28,01 (3,90)	28,53 (5,36)
	WHR; MW (SD)	1,00 (0,06)	0,89 (0,09)
Blutdruck/ Herzfrequenz	Hypertonie; N (%)	658 (80,84)	550 (75,14)
	SBP (mmHg); MW (SD)	145,09 (44,74)	142,17 (22,64)
	DBP (mmHg); MW (SD)	85,19 (39,59)	83,46 (10,71)
	Herzfrequenz; MW (SD)	70,02 (39,41)	71,50 (10,40)
Labor	CRP (mg/l); MW (SD)	2,90 (3,62)	3,45 (7,64)
	BNP (pg/ml); MW (SD)	163,49 (574,32)	164,89 (311,81)
	Glukose (mmol/l); MW (SD)	6,11 (1,92)	5,80 (1,56)
	Gesamtcholesterin (mmol/l); MW (SD)	5,38 (1,06)	5,72 (1,07)
	HDL-Cholesterin (mmol/l); MW (SD)	1,27 (0,35)	1,57 (0,43)
	LDL-Cholesterin (mmol/l); MW (SD)	3,35 (0,84)	3,54 (0,92)
	Triglyceride (mmol/l); MW (SD)	2,13 (1,88)	1,64 (1,05)
	Unterschicht; N (%)	75 (9,21)	134 (18,31)
SES	Mittelschicht; N (%)	432 (53,07)	468 (63,93)
	Oberschicht; N (%)	307 (37,71)	130 (17,76)
Rauchen	Packyears; MW (SD)	15,39 (14,47)	4,36 (9,03)
	Raucher; N (%)	198 (24,35)	112 (15,30)
	Ex-Raucher; N (%)	413 (50,80)	131 (17,90)
	Nichtraucher; N (%)	202 (24,85)	489 (66,80)
Alkohol	Alkoholkonsum (g/Tag); MW (SD)	17,87 (19,08)	4,13 (6,74)
	Nichttrinker; N (%)	172 (21,18)	398 (54,37)
	1-<30 (♂) bzw. 20 g/Tag (♀); N (%)	470 (57,88)	305 (44,54)
	≥30 (♂) bzw. 20 g/Tag (♀); N (%)	170 (20,94)	29 (1,09)
Ernährung	Ernährungsindex; MW (SD)	14,41 (3,21)	16,41 (3,15)
Sport	Sportindex; MW (SD)	2,40 (0,72)	2,37 (0,70)
	Sportlich aktiv; N (%)	257 (31,61)	313 (42,82)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; CABG = koronare Bypass-Operation; PTCA = perkutane transluminale koronare Angioplastie; BMI = body mass index; WHR = waist hip ratio; SBP = systolischer Blutdruck; DBP = diastolischer Blutdruck; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; CRP = C-reaktives Protein; BNP = brain type natriuretic peptide;

Tabelle 3: Häufigkeit der Einnahme Herz-Kreislauf relevanter Medikamente in den letzten sieben Tagen

	Männer N (%)	Frauen N (%)
Antiarrhythmika	4 (0,49)	5 (0,68)
ACE-Hemmer	255 (31,33)	220 (30,05)
Beta-Blocker	238 (29,24)	245 (33,47)
Diuretica	74 (9,09)	64 (8,74)
Kalziumantagonisten	107 (13,14)	100 (13,66)
mindestens ein Medikament der oben genannten	396 (48,65)	336 (45,90)

2.9.2. Gesundheitsrelevante Verhaltensweisen innerhalb der Studienpopulation

Körperliche Aktivität

Insgesamt 31,6% der Männer und 42,8% der Frauen gaben an, regelmäßig sportlich aktiv zu sein. Sportarten, die am häufigsten ausgeübt wurden, waren Gymnastik, Schwimmen und Radfahren (170, 144, 80 Studienteilnehmer üben diese Sportarten regelmäßig aus). Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte der Aktivitätsindizes in der Studienpopulation. Erkennbar ist, dass scheinbar erst in der höchsten Altergruppe ein Rückgang der Aktivität erfolgt.

Tabelle 4: Körperliche Aktivität in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Indizes der körperlichen Aktivität. Fehlende Angaben zu dem Arbeitsindex in den beiden höheren Altersklassen sind dadurch bedingt, dass in diesen Altersklassen kein Proband mehr berufstätig ist.

Alter	Variable	Männer MW (SD)	Frauen MW (SD)
45-<55	Sportindex	2,41 (0,79)	2,25 (0,67)
	Freizeitindex	3,11 (0,65)	3,19 (0,60)
	Gesamtindex	5,52 (1,19)	5,44 (1,01)
	Arbeitsindex	2,96 (0,75)	2,57 (0,74)
55-<65	Sportindex	2,40 (0,69)	2,51 (0,71)
	Freizeitindex	3,22 (0,63)	3,20 (0,66)
	Gesamtindex	5,63 (1,08)	5,71 (1,08)
	Arbeitsindex	2,81 (0,81)	2,55 (0,66)
65-<75	Sportindex	2,50 (0,72)	2,45 (0,70)
	Freizeitindex	3,15 (0,60)	3,20 (0,58)
	Gesamtindex	5,65 (1,04)	5,65 (1,01)
	Arbeitsindex	2,63 (0,77)	- -
>=75	Sportindex	2,23 (0,63)	2,19 (0,67)
	Freizeitindex	3,01 (0,60)	2,99 (0,53)
	Gesamtindex	5,24 (0,98)	5,19 (0,89)
	Arbeitsindex	- -	- -

Die Unterschiede im Aktivitätslevel zwischen Männern und Frauen sind gering und über die Altersgruppen als inkonstant zu bezeichnen.

Die Angaben der regelmäßig sportlich aktiven Probanden (N=570) zu den jeweiligen Sportarten erlauben die Berechnung des Energieverbrauchs in kcal/ Woche bzw. in MET/Woche. Danach liegt bei den Männern der Median für den Energieverbrauch durch sportliche Aktivität bei 871 kcal/Woche (10. Perzentil = 181 kcal/ Woche; 90. Perzentil = 2424 kcal/ Woche). Die regelmäßig aktiven Frauen der Stichprobe verbrauchen im Median 569,70 kcal/ Woche (10. Perzentil = 142,20 kcal/ Woche; 90. Perzentil = 1284,80 kcal/ Woche). Die Empfehlungen des *Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine* für einen durch sportliche Aktivität zusätzlichen Energieverbrauch von 1000 kcal/ Woche [91] erreichen 14,27% der Männer und 9,23% der Frauen in der Stichprobe.

Rauchen

In der Studienpopulation sind insgesamt 24,35% der Männer und 15,30% der Frauen Raucher, d. h. diese Probanden rauchen bzw. rauchten eine Zigarette/ Zigarre/ Pfeife oder mehr pro Woche über mindestens ein Jahr. Fünfundzwanzig Prozent der Männer und 66,80% der Frauen haben niemals bzw. nur gelegentlich geraucht. Tabelle 5 zeigt einen klaren Rückgang des Rauchens mit dem Alter sowohl bei Männern als auch bei Frauen.

Tabelle 5: Rauchverhalten in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (als Raucher bzw. Ex-Raucher ist definiert, wer jemals eine Zigarette/ Zigarre/ Pfeife oder mehr pro Woche über mindestens ein Jahr geraucht hat)

Alter		Männer N (%)		Frauen N (%)	
45-<55	Raucher	93	(47,69)	53	(28,34)
	Ex-Raucher	60	(30,77)	42	(22,46)
	Nichtraucher	42	(21,54)	92	(49,20)
55-<65	Raucher	53	(21,81)	35	(15,09)
	Ex-Raucher	121	(49,79)	40	(17,24)
	Nichtraucher	69	(28,40)	157	(67,67)
65-<75	Raucher	33	(15,21)	19	(10,11)
	Ex-Raucher	125	(57,60)	31	(16,49)
	Nichtraucher	59	(27,19)	138	(73,40)
>=75	Raucher	19	(12,03)	5	(4,00)
	Ex-Raucher	107	(67,72)	18	(14,40)
	Nichtraucher	32	(20,25)	102	(81,60)

Insgesamt 44 Männer (5,41%) und 51 Frauen (6,97%) sind per Definition Gelegenheitsraucher, d. h. diese Probanden rauchen bzw. rauchten weniger als eine Zigarette/ Zigarre/ Pfeife pro Woche über weniger als ein Jahr.

Unter den gegenwärtigen Rauchern sind alle Frauen Zigarettenraucher (N=112; je eine Frau raucht zusätzlich Pfeife bzw. Zigarre). Bei den Männern rauchen 190 zurzeit Zigaretten, 10 rauchen zusätzlich Zigarre, 17 zusätzlich Pfeife, drei nur Zigarre und fünf nur Pfeife. Die z. Z. rauchenden Männer rauchen im Mittel 17 Zigaretten/ Zigarren/ Pfeifen am Tag (90. Perzentil = 30 Zigaretten/ Zigarren/ Pfeifen am Tag). Die Raucherinnen rauchen z. Z. durchschnittlich 13 Zigaretten/ Zigarren/ Pfeifen am Tag (90. Perzentil = 20 Zigaretten/ Zigarren/ Pfeifen am Tag).

Die Packyears für Zigaretten, Zigarren und Pfeifen liegen im Durchschnitt für Frauen die rauchen bzw. geraucht haben bei 11 Jahren, für Männer bei 20 Jahren. Zehn Prozent der Männer die rauchen bzw. geraucht haben, haben mehr als 41 Packyears geraucht, bei den Frauen liegt das 90. Perzentil bei 27 Packyears.

Alkoholkonsum

Achtundsiebzig Prozent der Männer und 45% der Frauen trinken regelmäßig alkoholische Getränke. Ca. 4% der Frauen trinken im Durchschnitt mehr als 20 g pro Tag (empfohlener Grenzwert nach [42]). Bei den Männern trinken ca. 21% mehr als die empfohlenen durchschnittlichen 30 g pro Tag. Während bei den Männern der Anteil an Nichttrinkern über alle Altersklassen stabil ist, zeigt sich bei den Frauen ein Anstieg des Anteils an Nichttrinkern mit steigendem Alter (Tabelle 6). Ein Rückgang des Anteils an Vieltrinkern mit zunehmendem Alter ist bei beiden Geschlechtern erkennbar.

Tabelle 6: Alkoholkonsum in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Alter		Männer N (%)		Frauen N (%)	
45-<55	Nichttrinker	39	(20,10)	82	(43,85)
	1-<30 bzw. 20 g/Tag	97	(50,00)	95	(50,80)
	≥30 bzw. 20 g/Tag	58	(29,90)	10	(5,35)
55-<65	Nichttrinker	45	(18,52)	125	(53,88)
	1-<30 bzw. 20 g/Tag	141	(58,02)	95	(40,95)
	≥30 bzw. 20 g/Tag	57	(23,46)	12	(5,17)
65-<75	Nichttrinker	52	(23,96)	103	(54,79)
	1-<30 bzw. 20 g/Tag	133	(61,29)	79	(42,02)
	≥30 bzw. 20 g/Tag	32	(14,75)	6	(3,19)
≥75	Nichttrinker	36	(22,78)	88	(70,40)
	1-<30 bzw. 20 g/Tag	99	(62,66)	36	(28,80)
	≥30 bzw. 20 g/Tag	23	(14,56)	1	(0,80)

Im Durchschnitt trinken die Frauen der Studienpopulation 4 g Alkohol pro Tag, die Männer trinken durchschnittlich 17 g/ Tag. Der Grenzwert für das 90. Perzentil liegt für Frauen bei 12,9 g/ Tag für Männer bei 42,8 g/ Tag.

Ernährung

Der aus den Angaben des FFQ berechnete Ernährungsindex liegt für Männer im Mittel bei 14,41 (SD=3,21) für Frauen bei 16,41 (SD=3,15). Das bedeutet, dass sich Frauen, nach der Definition der DGE, im Durchschnitt gesünder ernähren. In der Stichprobe zeigt sich weiterhin ein mit dem Alter ansteigender Ernährungsindex (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ernährungsindex in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Alter	Männer MW (SD)	Frauen MW (SD)
45-<55	13,13 (3,17)	15,44 (3,23)
55-<65	14,10 (3,22)	16,53 (3,22)
65-<75	15,06 (3,13)	17,14 (2,84)
>=75	15,59 (2,72)	16,54 (3,02)

Ca. 23% der Studienpopulation konsumieren mehrmals in der Woche Fisch, 5% essen niemals Fisch. Der möglicherweise die HRV beeinflussende Kaffeekonsum liegt bei beiden Geschlechtern im Mittel bei zwei Tassen pro Tag. Zehn Prozent der Männer trinken mehr als fünf Tassen Kaffee am Tag, bei den Frauen liegt das 10. Perzentil bei vier Tassen/ Tag.

2.9.3. Verteilung der HRV und Determinanten der HRV-Parameter

Alters- und Geschlechtsverteilung der HRV

Tabelle 8 zeigt den Median sowie das 10. und 90. Perzentil der zeit- und frequenzbezogenen HRV-Parameter nach Alter und Geschlecht. Auffällig sind die höhere SDNN und HF bei Frauen über alle Altersgruppen.

Für alle HRV-Parameter zeigten sich hochsignifikante Zusammenhänge mit dem Alter (siehe Abbildung 6 a-h). Der Zusammenhang wies für die SDNN (bei Männern) und HF eine quadratische Form mit einem Anstieg der HRV in dem höchsten Alters-Quartil auf, bei der LF und dem LF/HF-Quotient eine lineare gegenläufige Form. Entsprechend wurde der Alterseinfluss für den Signifikanztest modelliert.

Tabelle 8: Verteilungsmerkmale der zeit- und frequenzbezogenen HRV-Parameter in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Alter	HRV-Parameter	Männer				Frauen			
		N	Median	10. Perzentil	90. Perzentil	N	Median	10. Perzentil	90. Perzentil
45-<55	SDNN (ms)	195	36,00	21,00	55,00	187	38,00	26,00	55,00
	HF		205,38	61,81	637,10		326,05	84,76	858,91
	LF		272,47	62,69	754,75		240,16	86,54	679,35
	LF/HF Quotient		1,23	0,44	3,57		0,77	0,31	2,14
55-<65	SDNN (ms)	243	30,00	17,00	54,00	232	32,00	20,00	56,00
	HF		110,25	35,51	606,00		192,31	62,23	560,95
	LF		147,68	38,49	611,66		146,54	37,58	482,18
	LF/HF Quotient		1,20	0,41	3,20		0,75	0,27	1,93
65-<75	SDNN (ms)	217	29,00	16,00	52,00	188	33,00	21,00	57,00
	HF		115,57	32,21	659,77		186,95	61,55	746,36
	LF		94,35	29,58	375,67		112,37	35,63	498,78
	LF/HF Quotient		0,82	0,26	2,22		0,64	0,22	1,89
>=75	SDNN (ms)	159	30,00	16,00	78,00	125	32,00	17,00	63,00
	HF		137,83	27,49	2407,00		243,46	63,09	1068,90
	LF		86,10	22,76	914,42		106,24	25,09	675,65
	LF/HF Quotient		0,65	0,22	1,95		0,47	0,17	1,13

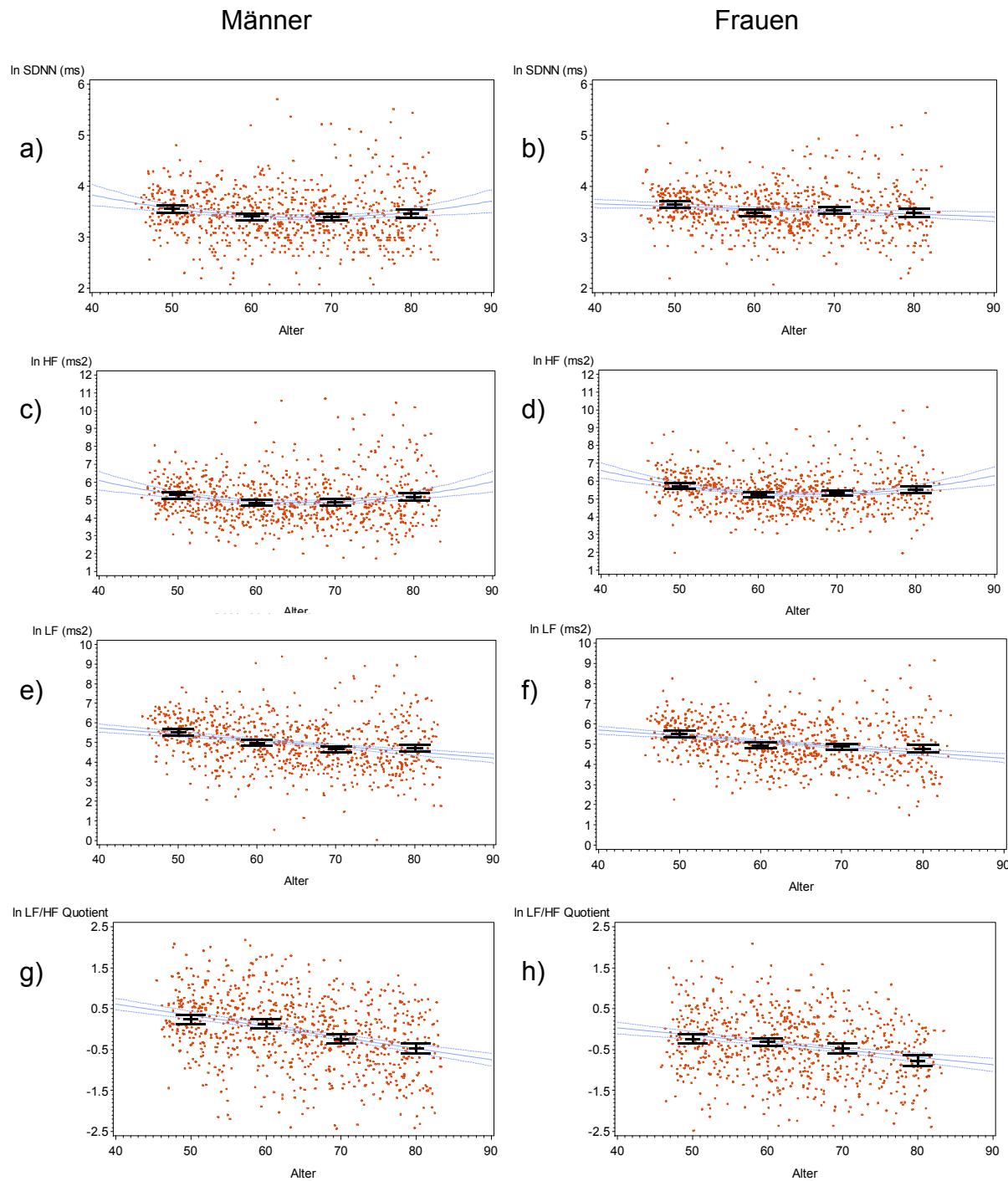


Abbildung 6: Geschlechtsspezifische Streudiagramme (Männer links, Frauen rechts) der HRV Parameter (Abbildung a,b = SDNN, c,d = HF, e,f = LF, g,h = LF/HF) mit dem Alter. Fehlerbalken zeigen HRV-Mittelwerte für 10-Jahres-Altersgruppen mit 95% KI. Linien zeigen quadratische (a, c, d) bzw. lineare Ausgleichsfunktion (b, e-h) mit 95% KI.

Körperliche Aktivität und HRV

Der Baecke-Fragebogen erlaubt eine Unterteilung in sportlich aktive und inaktive Probanden. Dies erfolgt im Fragebogen über die Frage „Treiben Sie Sport?“. Der altersadjustierte Vergleich der HRV-Parameter zwischen den sportlich Aktiven und Inaktiven zeigt erhöhte HRV-Werte bei den sportlich Aktiven (Männer: ln SDNN = 3,49 (95% KI = 3,43 - 3,55) vs. ln SDNN = 3,43 (95% KI = 3,39 - 3,48) Frauen: ln SDNN = 3,56 (95% KI = 3,51 - 3,61) vs. ln SDNN = 3,53 (95% KI = 3,48 - 3,56), jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abbildung 7 und Tabelle 9).

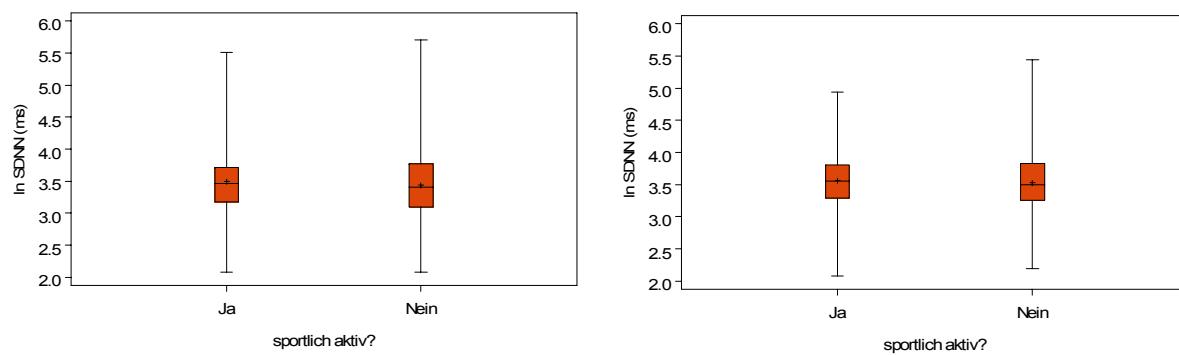


Abbildung 7: Geschlechtsspezifische Boxplots (Männer links, Frauen rechts) des SDNN (In-transformiert) nach sportlicher Aktivität.

Tabelle 9: Modellparameter für sportliche Aktivität als unabhängige Variable und zeit- und frequenzbezogener HRV (In-transformiert) Parameter als abhängige Variablen.

		Sportlich Aktiv Modell 1*			Sportlich Aktiv Modell 2**			
		HRV-Parameter	R ²	Schätzer β	p-Wert	R ²	Schätzer β	p-Wert
Männer	SDNN (ms)	<0,01	0,06	0,15	0,11	0,03	0,40	
	HF	<0,01	0,06	0,50	0,05	0,05	0,60	
	LF	0,06	0,05	0,54	0,10	0,02	0,82	
	LF/HF Quotient	0,10	-0,01	0,85	0,22	-0,03	0,57	
Frauen	SDNN (ms)	0,01	0,04	0,28	0,13	0,004	0,89	
	HF	<0,01	0,11	0,16	0,08	0,05	0,52	
	LF	0,06	-0,008	0,92	0,10	-0,05	0,54	
	LF/HF Quotient	0,06	-0,11	0,04	0,14	-0,10	0,08	

*Modell 1 = Adjustierung für Alter; **Modell 2 = Adjustierung für Ernährungsindex, Alkoholkonsum, Rauchen, BMI, Bildung, systolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes, CVD, Medikation

Sportindex und HRV

Der Sportindex ist abhängig von dem durchschnittlichen Energieverbrauch durch die jeweilige Sportart, der Häufigkeit und Dauer der sportlichen Aktivität sowie weiterer Angaben zur körperlichen Aktivität in der Freizeit (siehe Abbildung 5). Je größer der Sportindex, desto sportlich aktiver ist die Person.

Ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang für den Sportindex mit der HRV zeigte sich lediglich bei der SDNN für Männer in Modell 1, d. h. bei einem Anstieg

des Sportindex um eine Einheit erhöht sich im Mittel die SDNN auf einer logarithmierten Skala um 0,06 ms (Abbildung 10). Wurde die Beziehung für weitere Variablen adjustiert, erhöhte sich der p-Wert auf > 0,05.

Alle weiteren HRV-Parameter zeigten keinerlei bzw. nur tendenziell positive, statistisch nicht signifikante Zusammenhänge mit dem Sportindex. Die Varianzaufklärung (R^2) im altersadjustierten Modell 1 lag zwischen 1-11%, im volladjustierten Modell 2 zwischen 5-22%.

Tabelle 10: Modellparameter für den Zusammenhang von Sportindex als unabhängige Variable und zeit- und frequenzbezogene HRV-Parameter (In-transformiert) als abhängige Variable.

Sportindex Modell 1*				Sportindex Modell 2**			
	HRV-Parameter	R ²	Schätzer β	p-Wert	R ²	Schätzer β	p-Wert
Männer	SDNN (ms)	0,01	0,06	0,01	0,11	0,04	0,07
	HF	0,01	0,05	0,45	0,05	0,05	0,45
	LF	0,06	0,09	0,09	0,10	0,07	0,21
	LF/HF Quotient	0,11	0,05	0,22	0,22	0,03	0,49
Frauen	SDNN (ms)	0,01	0,02	0,21	0,14	0,01	0,54
	HF	0,01	0,05	0,33	0,08	0,02	0,74
	LF	0,07	0,009	0,86	0,11	-0,01	0,78
	LF/HF Quotient	0,05	-0,04	0,27	0,14	-0,03	0,41

*Modell 1 = Adjustierung für Alter; **Modell 2 = Adjustierung für Ernährungsindex, Alkoholkonsum, Rauchen, BMI, Bildung, systolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes, CVD, Medikation

Aus Tabelle 11 und Abbildung 8 wird deutlich, dass bei nahezu allen HRV-Parametern die günstigsten, d. h. mit Ausnahme des LF/HF Quotient höchsten HRV-Werte in dem höchsten Sportindex-Quartil zu finden sind.

Tabelle 11: Mittelwerte (95% KI) altersadjustierter zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter (In-transformiert) nach sportlicher Aktivität (Quartile des Sportindex) und Geschlecht.

Quartile des Sportindex*					
HRV-Parameter	Q1 MW (95% KI)	Q2 MW (95% KI)	Q3 MW (95% KI)	Q4 MW (95% KI)	
	N=218	N=229	N=165	N=199	
Männer	SDNN (ms)	3,39 (3,32-3,46)	3,43 (3,36-3,50)	3,51 (3,43-3,59)	3,52 (3,45-3,59)
	HF	4,96 (4,78-5,13)	5,02 (4,85-5,19)	5,12 (4,92-5,32)	5,12 (4,94-5,30)
	LF	4,90 (4,74-5,06)	4,95 (4,80-5,12)	5,08 (4,90-5,30)	5,08 (4,91-5,25)
	LF/HF Quotient	-0,09 (-0,20-0,02)	-0,07 (-0,18-0,03)	-0,01 (-0,14-0,11)	-0,03 (-0,14-0,08)
Frauen		N=209	N=187	N=137	N=197
	SDNN (ms)	3,50 (3,44-3,56)	3,55 (3,48-3,61)	3,56 (3,49-3,64)	3,56 (3,50-3,62)
	HF	5,36 (5,21-5,50)	5,40 (5,25-5,55)	5,51 (5,34-5,69)	5,52 (5,37-5,67)
	LF	4,98 (4,84-5,13)	5,12 (4,96-5,27)	5,05 (4,87-5,23)	4,99 (4,84-5,14)
	LF/HF Quotient	-0,41 (-0,51- -0,30)	-0,30 (-0,42- -0,19)	-0,44 (-0,57 -0,31)	-0,48 (-0,59- -0,37)

*Range für Quartile des Sportindex für Männer und Frauen: Q1=1-1,75; Q2=2-2,25; Q3=2,5-2,75; Q4=3-5

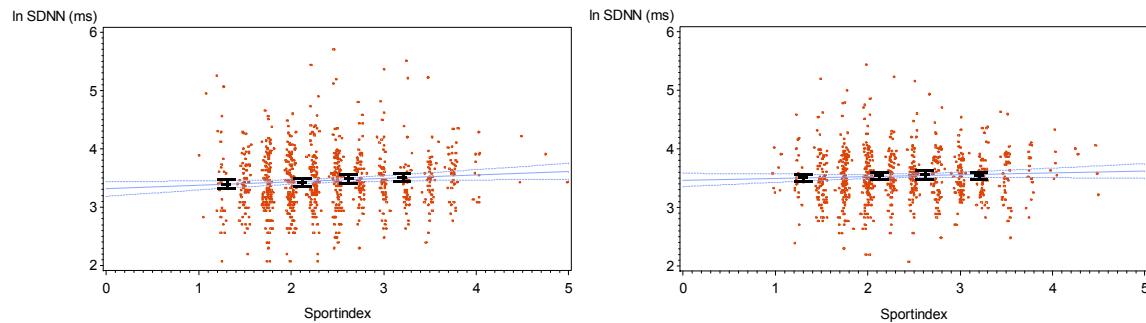


Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Scatterplots (Männer links, Frauen rechts) des SDNN (In transformiert) mit dem Sportindex. Fehlerbalken zeigen altersadjustierte HRV-Mittelwerte für Sportindex-Quartile mit 95% KI. Linien zeigen altersadjustierte lineare Ausgleichsfunktion mit 95% KI (Zur Vermeidung von Punktüberlagerungen in der Abbildung wurde die Expositionsvariable mit einer normalverteilten Zufallsvariable addiert).

Die Überprüfung der linearen Modellannahme durch die zusätzliche Schätzung der funktionalen Form der Expositionsvariablen über nichtparametrische Regressionsmodelle ergab keine Veränderung bezüglich der Form und Signifikanz der Zusammenhänge von Sportindex und HRV-Parametern.

Freizeitindex und HRV

Der Freizeitindex bildet die körperliche Aktivität in der Freizeit, exklusive der sportlichen Aktivität, ab. Das heißt, Personen, die häufig zu Fuß gehen oder das Fahrrad nutzen, haben einen höheren Freizeitindex als solche Personen, die öffentliche Verkehrsmittel oder das Auto nutzen.

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen zeigte sich kein Zusammenhang des Freizeitindex mit den HRV-Parametern, ausgenommen der statistisch signifikante Zusammenhang mit dem LF/HF Quotienten bei Männern im altersadjustierten Modell 1. Dieser Zusammenhang verliert seine statistische Signifikanz nach der Adjustierung für weitere potentielle Confounder.

Tabelle 12: Modellparameter für den Zusammenhang von Freizeitindex als unabhängige Variable und zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter (In-transformiert) als abhängige Variablen.

		Freizeitindex Modell 1 *			Freizeitindex Modell 2 **			
		HRV-Parameter	R ²	Schätzer β	p-Wert	R ²	Schätzer β	p-Wert
Männer	SDNN (ms)	<0,01	-0,01	0,73		0,11	-0,03	0,46
	HF	<0,01	-0,11	0,12		0,05	-0,11	0,12
	LF	0,06	-0,01	0,87		0,10	-0,06	0,34
	LF/HF Quotient	0,11	0,10	0,02		0,22	0,05	0,25
Frauen	SDNN (ms)	0,01	0,01	0,58		0,14	-0,01	0,87
	HF	<0,01	0,02	0,74		0,08	-0,03	0,63
	LF	0,06	-0,01	0,98		0,10	-0,04	0,53
	LF/HF Quotient	0,05	-0,02	0,63		0,13	-0,01	0,81

*Modell 1 = Adjustierung für Alter; **Modell 2 = Adjustierung für Ernährungsindex, Alkoholkonsum, Rauchen, BMI, Bildung, systolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes, CVD, Medikation

Tabelle 13: Mittelwerte (95% KI) altersadjustierter zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter (In-transformiert) nach körperlicher Aktivität in der Freizeit (Quartile des Freizeitindex) und Geschlecht.

		Quartile des Freizeitindex*			
	HRV-Parameter	Q1 MW (95% KI)	Q2 MW (95% KI)	Q3 MW (95% KI)	Q4 MW (95% KI)
		N=218	N=229	N=165	N=199
Männer	SDNN (ms)	3,47 (3,39-3,55)	3,46 (3,39-3,53)	3,44 (3,37-3,50)	3,46 (3,39-3,54)
	HF	5,19 (4,99-5,39)	5,02 (4,84-5,19)	5,00 (4,84-5,17)	5,01 (4,82-5,20)
	LF	5,02 (4,83-5,20)	5,02 (4,86-5,18)	4,95 (4,80-5,10)	5,00 (4,82-5,17)
	LF/HF Quotient	-0,19 (-0,32- -0,07)	-0,01 (-0,12- 0,09)	-0,06 (-0,16- 0,04)	0,03 (-0,08- 0,15)
Frauen	SDNN (ms)	3,52 (3,46-3,57)	3,51 (3,42-3,59)	3,58 (3,53-3,64)	3,54 (3,47-3,61)
	HF	5,41 (5,27-5,55)	5,37 (5,18-5,56)	5,48 (5,35-5,62)	5,50 (5,33-5,66)
	LF	5,05 (4,91-5,19)	4,90 (4,71-5,10)	5,11 (4,97-5,24)	5,02 (4,85-5,19)
	LF/HF Quotient	-0,38 (-0,57- -0,28)	-0,48 (-0,47- -0,34)	-0,37 (-0,62- -0,27)	-0,45 (-0,49- -0,32)

*Range für Freizeitindex Quartile für Männer und Frauen: Q1=1-1,75; Q2=2-2,25; Q3=2,5-2,75; Q4=3-5

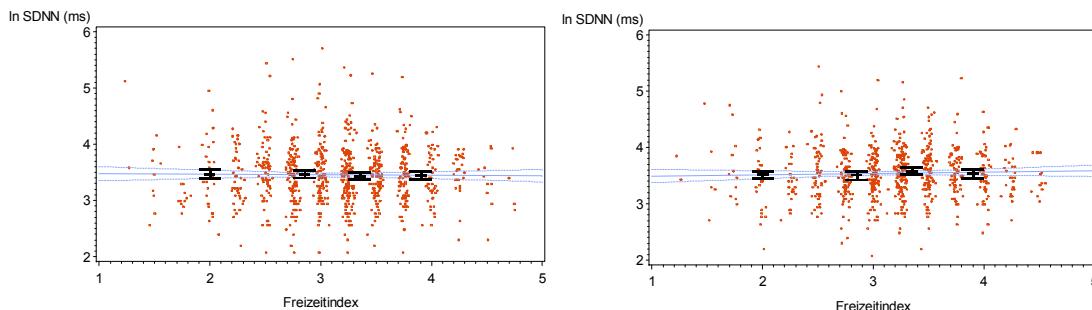


Abbildung 9: Geschlechtsspezifische Scatterplots (Männer links, Frauen rechts) des SDNN (In transformiert) mit dem Freizeitindex. Fehlerbalken zeigen HRV-Mittelwerte für Freizeitindex-Quartile mit 95% KI. Linien zeigen lineare Ausgleichsfunktion mit 95% KI (Zur Vermeidung von Punktüberlagerungen in der Abbildung wurde die ExpositionsvARIABLE mit einer normalverteilten Zufallsvariable addiert).

Aus Tabelle 13 und Abbildung 9 wird deutlich, dass die Studiendaten keinen Hinweis auf einen Zusammenhang von Freizeitindex und der HRV geben. Die Überprüfung der linearen Modellannahme durch die zusätzliche Schätzung der funktionalen Form der ExpositionsvARIABLEN ergab keine Veränderung bezüglich der Form und Signifikanz der Zusammenhänge.

Gesamtindex und HRV

Auch der Gesamtindex als Summe von Sport- und Freizeitindex zeigte, mit Ausnahme des LF/HF-Quotient bei den Männern in Modell 1, keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit den HRV-Parametern ($p>0,05$). Die Kontrolle der Modellannahme durch die Schätzung der funktionalen Form der Kovariate ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 14: Modellparameter für den Zusammenhang von Gesamtindex als unabhängiger Variable und zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter als abhängiger Variablen.

Gesamtindex Modell 1*				Gesamtindex Modell 2**			
	HRV-Parameter	R ²	Schätzer β	p-Wert	R ²	Schätzer β	p-Wert
Männer	SDNN (ms)	0,01	0,02	0,16	0,11	0,01	0,50
	HF	<0,01	-0,01	0,68	0,05	-0,01	0,66
	LF	0,06	0,03	0,35	0,10	0,01	0,84
	LF/HF Quotient	0,11	0,05	0,04	0,22	0,02	0,29
Frauen	SDNN (ms)	0,02	0,02	0,20	0,14	0,01	0,64
	HF	0,01	0,04	0,34	0,08	-0,01	0,96
	LF	0,07	0,01	0,82	0,10	-0,01	0,67
	LF/HF Quotient	0,05	-0,02	0,32	0,13	-0,02	0,52

*Modell 1 = Adjustierung für Alter; **Modell 2 = Adjustierung für Ernährungsindex, Alkoholkonsum, Rauchen, BMI, Bildung, systolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes, CVD, Medikation

Tabelle 15: Mittelwerte (95% KI) altersadjustierter zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter (In-transformiert) nach gesamter körperlicher Aktivität (Quartile des Gesamtindex) und Geschlecht.

Quartile des Gesamtindex*					
	HRV-Parameter	Q1 MW (95% KI)	Q2 MW (95% KI)	Q3 MW (95% KI)	Q4 MW (95% KI)
Männer		N=218	N=229	N=165	N=199
	SDNN (ms)	3,41 (3,35-3,48)	3,40 (3,31-3,48)	3,51 (3,45-3,58)	3,48 (3,41-3,56)
	HF	5,02 (4,85-5,18)	4,98 (4,77-5,19)	5,14 (4,98-5,29)	5,02 (4,83-5,21)
	LF	4,90 (4,74-5,05)	5,00 (4,80-5,19)	5,08 (4,93-5,22)	5,00 (4,83-5,18)
Frauen	LF/HF Quotient	-0,13 (-0,24- -0,03)	-0,02 (-0,15-0,12)	-0,05 (-0,15-0,05)	0,01 (-0,11-0,13)
		N=209	N=187	N=137	N=197
	SDNN (ms)	3,52 (3,46-3,58)	3,53 (3,47-3,60)	3,54 (3,48-3,61)	3,58 (3,51-3,65)
	HF	5,37 (5,22-5,51)	5,39 (5,24-5,54)	5,48 (5,32-5,63)	5,56 (5,39-5,72)
	LF	5,02 (4,87-5,16)	5,06 (4,90-5,21)	5,01 (4,86-5,17)	5,05 (4,88-5,21)
	LF/HF Quotient	-0,39 (-0,50- -0,28)	-0,35 (-0,46- -0,23)	-0,44 (-0,56- -0,33)	-0,46 (-0,59- -0,34)

*Range für Quartile des Gesamtindex für Männer und Frauen: Q1=1-1,75; Q2=2-2,25; Q3=2,5-2,75; Q4=3-5

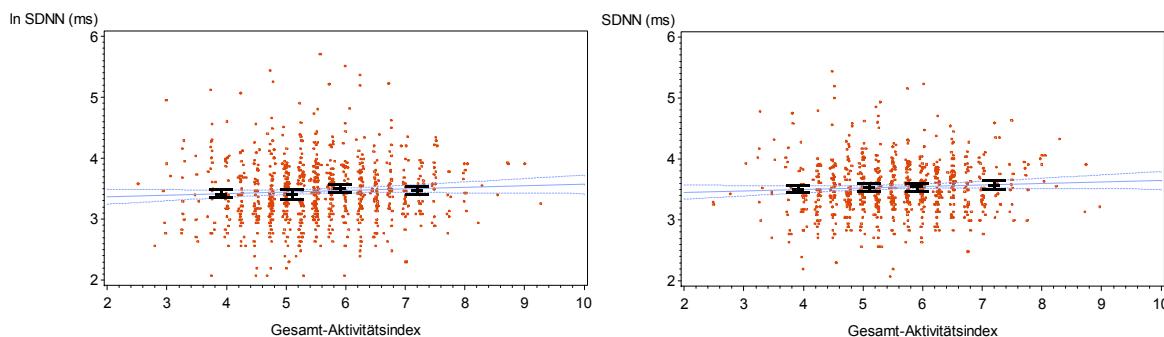


Abbildung 10: Geschlechtsspezifische Scatterplots (Männer links, Frauen rechts) des SDNN (In transformiert) mit dem Gesamtindex. Fehlerbalken zeigen altersadjustierte HRV-Mittelwerte für Gesamtindex Quartile mit 95% KI. Linien zeigen altersadjustierte lineare Ausgleichsfunktion mit 95% KI (Zur Vermeidung von Punktüberlagerungen in der Abbildung wurde die ExpositionsvARIABLE mit einer normalverteilten Zufallsvariable addiert).

Zusammenhang von Intensität, Häufigkeit sowie der MET der sportlichen Aktivität und der HRV (Unterstichprobe 570 sportlich aktiver Probanden)

Für insgesamt 570 sportlich aktive Probanden (257 Männer und 313 Frauen), welche Informationen zur Art, Dauer und Häufigkeit der sportlichen Aktivität machten, konnte der Zusammenhang der Intensität, der Frequenz und des durchschnittlichen wöchentlichen Energieverbrauchs der sportlichen Aktivität mit der HRV analysiert werden.

Hinsichtlich des Einflusses der Häufigkeit der sportlichen Aktivität zeigte sich sowohl bei Frauen als auch bei Männern der höchste SDNN-Level in der Gruppe der Personen, die in die höchste Quartile gruppiert wurden. Der F-Test zur Überprüfung der Hypothese, dass häufigere sportliche Aktivität mit einem höheren HRV-Level assoziiert ist, ergab für keinen der HRV-Parameter ein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 11).

Tabelle 16: Modellparameter für den Zusammenhang von Häufigkeit sportlicher Aktivität als unabhängige Variable und zeit- und frequenzbezogener HRV Parameter (In-transformiert) als abhängige Variablen.

		Häufigkeit sportlicher Aktivität Modell 1*			Häufigkeit sportlicher Aktivität Modell 2**			
		HRV-Parameter	R ²	Schätzer β	p-Wert	R ²	Schätzer β	p-Wert
Männer	SDNN (ms)	0,01	0,03	0,07	0,12	0,04	0,06	
	HF	<0,01	0,04	0,37	0,05	0,06	0,20	
	LF	0,03	0,04	0,36	0,06	0,05	0,26	
	LF/HF Quotient	0,10	-0,01	0,96	0,24	-0,01	0,74	
Frauen	SDNN (ms)	<0,01	0,02	0,27	0,16	0,03	0,09	
	HF	<0,01	0,01	0,89	0,12	0,01	0,80	
	LF	0,06	0,06	0,17	0,09	0,06	0,19	
	LF/HF Quotient	0,05	0,05	0,14	0,17	0,05	0,17	

*Modell 1 = Adjustierung für Alter; **Modell 2 = Adjustierung für Ernährungsindex, Alkoholkonsum, Rauchen, BMI, Bildung, systolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes, CVD, Medikation

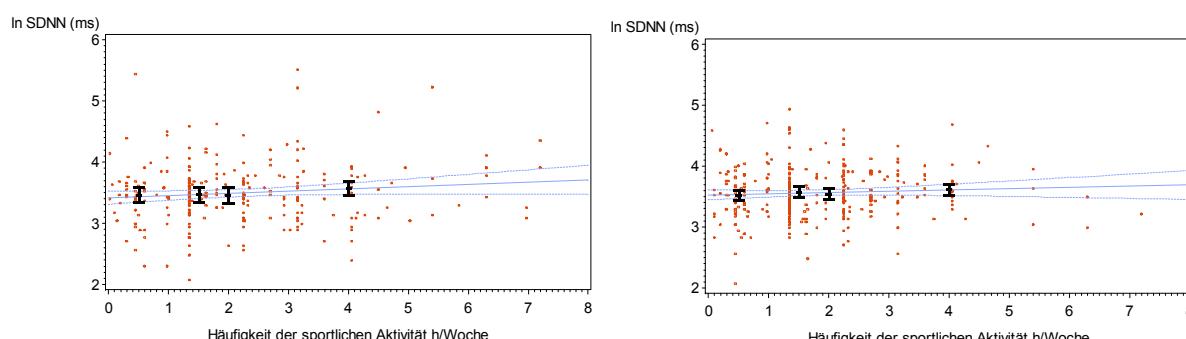


Abbildung 11: Geschlechtsspezifische Scatterplots (Männer links, Frauen rechts) des SDNN (In transformiert) mit der Häufigkeit der sportlichen Aktivität (Stunden/Woche). Fehlerbalken zeigen altersadjustierte HRV-Mittelwerte für Häufigkeitsquartile mit 95% KI (Range für Quartile: Männer: Q1=0,02-1; Q2=1,35-1,8; Q3=1,9-3,02; Q4=3,15-8,1 Frauen: Q1=0,06-0,97; Q2=1-1,35; Q3=1,4-2,32; Q4=3,35-7,2). Linien zeigen altersadjustierte lineare Ausgleichsfunktion mit 95% KI.

Die am häufigsten betriebene Sportart pro Proband (erste Sportart) wurde hinsichtlich ihrer durchschnittlichen Energieverbrauchsrate als leichte ($0\text{-}<4$ MET), moderate ($4\text{-}<6$ MET) und anstrengende (≥ 6 MET) Sportart eingruppiert [72]. Die Tests auf Unterschiede zwischen den Intensitätsgruppen hinsichtlich der HRV ergaben für keinen der HRV-Parameter statistisch signifikante Differenzen.

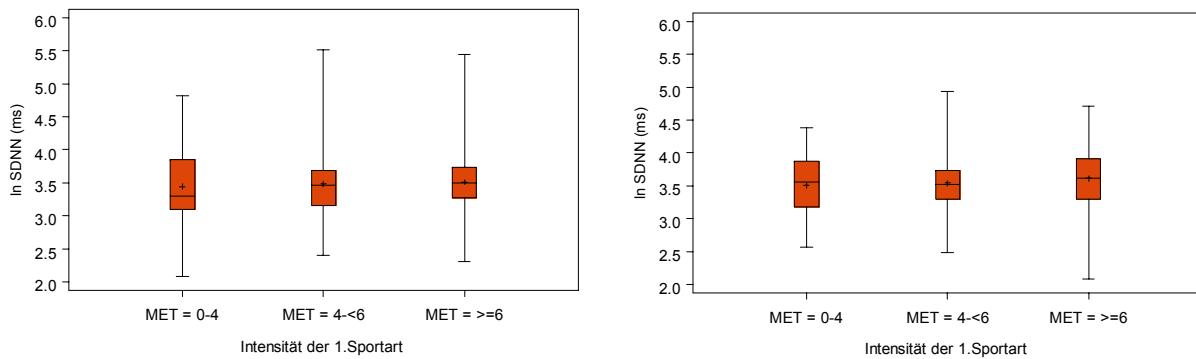


Abbildung 12: Geschlechtsspezifische Boxplots (Männer links, Frauen rechts) des SDNN (In transformiert) nach Intensität der sportlichen Aktivität.

In Abb.12 sind exemplarisch die Boxplots für die SDNN dargestellt. Tendenziell zeigten die Probanden, die anstrengende Sportarten betrieben, höhere HRV-Werte als diejenigen, die Sportarten mit niedrigem Anstrengungsgrad durchführten.

Tabelle 17: Modellparameter für den Zusammenhang von Energieverbrauch durch sportliche Aktivität als unabhängige Variable und zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter (In-transformiert) als abhängige Variable.

	HRV-Parameter	Energieverbrauch durch sportliche Aktivität Modell 1*			Energieverbrauch durch sportliche Aktivität Modell 2**		
		R ²	Schätzer β	p-Wert	R ²	Schätzer β	p-Wert
Männer	SDNN (ms)	0,01	0,01	0,06	0,12	0,01	0,07
	HF	<0,01	0,01	0,62	0,08	0,01	0,42
	LF	0,02	0,01	0,57	0,05	0,01	0,45
	LF/HF Quotient	0,10	0,01	0,95	0,24	-0,01	0,90
Frauen	SDNN (ms)	0,02	0,01	0,07	0,17	0,01	<0,01
	HF	<0,01	0,01	0,37	0,12	0,01	0,23
	LF	0,07	0,01	0,02	0,10	0,02	0,02
	LF/HF Quotient	0,05	0,01	0,12	0,17	0,01	0,17

*Modell 1 = Adjustierung für Alter; **Modell 2 = Adjustierung für Ernährungsindex, Alkoholkonsum, Rauchen, BMI, Bildung, systolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes, CVD, Medikation

Aus der Häufigkeit, der Dauer und der Intensität der sportlichen Aktivität lässt sich der durchschnittliche Energieverbrauch pro Woche in metabolischen Äquivalenten (MET) berechnen. In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich tendenzielle, statistisch jedoch meist nicht signifikante Zusammenhänge, die darauf hindeuten, dass ein Anstieg des Energieverbrauchs durch sportliche Aktivität mit einer erhöhten HRV assoziiert ist.

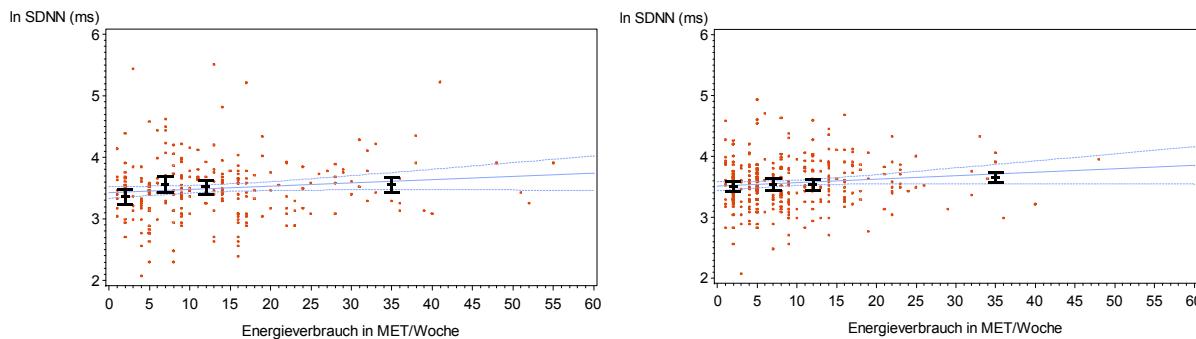


Abbildung 13: Geschlechtsspezifische Scatterplots (Männer links, Frauen rechts) des SDNN (In transformiert) mit relativen Energieverbrauch durch sportliche Aktivität in MET/Woche. Fehlerbalken zeigen altersadjustierte HRV-Mittelwerte für MET Quartile mit 95% KI (Range für Quartile: Männer: Q1=1-5; Q2=6-9; Q3=10-16; Q4=17-55 Frauen: Q1=1-4; Q2=5-8; Q3=9-13; Q4=14-48). Linien zeigen altersadjustierte lineare Ausgleichsfunktion mit 95% KI.

Die Überprüfung der Modelle durch die Schätzung der funktionalen Form der unabhängigen Variablen Häufigkeit, Intensität und Energieverbrauch der sportlichen Aktivität bestätigte die in den linearen Modellen 2 gefundenen, statistisch signifikanten Assoziationen in den Beziehungen von LF und MET sowie SDNN und MET für Frauen ($p=0,03$ bzw. $p=0,01$).

Rauchen und HRV

Zur Überprüfung der Hypothese, dass eine gegenläufige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen aktuellem und lebenslangen Tabakkonsum und der HRV besteht, wurden Quartile für gegenwärtig gerauchte Tabakwaren und für Packyears berechnet. Die Quartilbildung erfolgte, indem im ersten Quartil Q1 alle Nicht- bzw. Nie-Raucher eingruppiert wurden, die aktuellen Raucher über Tertilbildung den Quartilen Q2-Q4 zugeordnet wurden.

Tabelle 18: Modellparameter für den Zusammenhang von Tabakwaren-Packyears als unabhängige Variable und zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter (In-transformiert) als abhängige Variable.

	Tabakwaren-Packyears Modell 1				Tabakwaren-Packyears Modell 2*			
	HRV-Parameter	R ²	Schätzer β	p-Wert	R ²	Schätzer β	p-Wert	
Männer	SDNN (ms)	<0,01	0,001	0,43	0,11	0,0005	0,061	
	HF	<0,01	0,005	0,07	0,06	0,007	0,02	
	LF	0,07	-0,004	0,10	0,10	-0,002	0,37	
	LF/HF Quotient	0,14	-0,009	<0,01	0,22	-0,009	<0,01	
Frauen	SDNN (ms)	0,02	-0,003	0,08	0,14	-0,003	0,10	
	HF	<0,01	-0,004	0,30	0,08	-0,004	0,37	
	LF	0,07	-0,009	0,03	0,11	-0,009	0,04	
	LF/HF Quotient	0,06	-0,005	0,15	0,14	-0,005	0,10	

*Modell 1 = Adjustierung für Alter; **Modell 2 = Adjustierung für Ernährungsindex, Alkoholkonsum, Rauchen, BMI, Bildung, systolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes, CVD, Medikation

Die altersadjustierten linearen Regressionsmodelle (Tabelle 18) zur Überprüfung des Zusammenhangs von der insgesamt gerauchten Menge an Tabakwaren (in Packyears) und der HRV ergaben eine nur geringe Varianzaufklärung von <1% bis maximal 14%. Die Analyse zeigte bei den Männern einen unerwarteten positiven Zusammenhang der Packyears mit der HF-Komponente sowie einen gegenläufigen Zusammenhang von Packyears und LF/HF-Quotient. Bei Frauen konnte ein Rückgang der LF-Komponente mit zunehmenden Packyears verzeichnet werden.

Tabelle 19 zeigt die Mittelwerte (95% KI) der altersadjustierten zeit- und frequenzbezogenen HRV-Parameter nach Packyears-Quartilen. Mit Ausnahme der HF bei Männern zeigten sich für alle weiteren HRV-Parameter die niedrigsten Level in dem höchsten Packyears-Quartil. Bei den Männern war darüber hinaus ein ausgeprägter Rückgang des LF/HF-Quotient mit zunehmendem Packyears-Quartil festzustellen. Dieser beruhte vorwiegend auf einem Rückgang der LF-Komponente bei nahezu gleich bleibendem HF-Anteil.

Tabelle 19: Mittelwerte (95% KI) altersadjustierter zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter (In-transformiert) nach Packyears-Quartilen und Geschlecht.

Quartile der Tabakwaren-Packyears					
	HRV-Parameter	Q1 MW (95% KI)	Q2 MW (95% KI)	Q3 MW (95% KI)	Q4 MW (95% KI)
		N=175	N=213	N=214	N=212
Männer	SDNN (ms)	3,53 (3,46-3,61)	3,45 (3,38-3,52)	3,43 (3,36-3,50)	3,42 (3,35-3,49)
	HF	5,12 (4,92-5,31)	5,00 (4,82-5,17)	4,88 (4,71-5,06)	5,19 (5,02-5,37)
	LF	5,13 (4,95-5,30)	5,02 (4,86-5,18)	4,92 (4,76-5,08)	4,91 (4,75-5,07)
	LF/HF Quotient	0,01 (-0,11-0,128)	0,02 (-0,09-0,129)	0,04 (-0,07-0,149)	-0,28 (-0,39- -0,17)
		N=453	N=93	N=93	N=93
Frauen	SDNN (ms)	3,55 (3,51-3,59)	3,58 (3,49-3,67)	3,54 (3,45-3,63)	3,48 (3,39-3,58)
	HF	5,43 (5,33-5,53)	5,49 (5,27-5,71)	5,53 (5,31-5,75)	5,40 (5,18-5,62)
	LF	5,07 (4,97-5,17)	5,13 (4,91-5,34)	4,98 (4,76-5,20)	4,86 (4,64-5,08)
	LF/HF Quotient	-0,36 (-0,43- -0,29)	-0,36 (-0,52- -0,21)	-0,55 (-0,71- -0,39)	-0,53 (-0,69- -0,37)

*Range für Quartile der Packyears:

Männer: Q1=0; Q2=0,1-9,0 Q3=9,1-24,5; Q4=24,7-90,0 Packyears

Frauen: Q1=0; Q2=0,1-3,3; Q3=3,4-15,5; Q4=15,8-20,0 Packyears

Ähnliche Ergebnisse zeigte die Analyse des Zusammenhangs der aktuell gerauchten Menge an Tabakwaren und der HRV (Tabellen 20 und 21). Auch hier fanden sich die niedrigsten HRV-Level bei den Probanden in dem höchsten Quartil, ausgenommen die HF-Power bei den Männern. Ein statistisch signifikanter, gegenläufiger Zusammenhang konnte nur für die Assoziation der aktuell gerauchten Menge und dem LF/HF-Quotienten gezeigt werden.

Tabelle 20: Modellparameter für den Zusammenhang von gegenwärtig gerauchten Tabakwaren als unabhängige Variable und zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter (In-transformiert) als abhängige Variable.

		gegenwärtig gerauchte Tabakwaren Modell 1*			gegenwärtig gerauchte Tabakwaren Modell 2**		
	HRV-Parameter	R ²	Schätzer β	p-Wert	R ²	Schätzer β	p-Wert
Männer	SDNN (ms)	<0,01	-0,003	0,15	0,11	-0,0002	0,89
	HF	<0,01	0,008	0,13	0,05	0,01	0,06
	LF	0,06	-0,003	0,53	0,10	-0,004	0,38
	LF/HF Quotient	0,12	-0,01	<0,01	0,21	-0,01	<0,01
Frauen	SDNN (ms)	0,01	-0,002	0,48	0,13	-0,0003	0,90
	HF	<0,01	-0,002	0,76	0,08	0,0005	0,93
	LF	0,06	-0,006	0,35	0,10	-0,006	0,41
	LF/HF Quotient	0,05	-0,004	0,38	0,14	-0,007	0,21

*Modell 1 = Adjustierung für Alter; **Modell 2 = Adjustierung für Ernährungsindex, Alkoholkonsum, Rauchen, BMI, Bildung, systolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes, CVD, Medikation

Tabelle 21: Mittelwerte (95% KI) altersadjustierter zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter (In-transformiert) nach Quartile der gegenwärtig gerauchten Tabakwaren und Geschlecht.

Quartile der gegenwärtig gerauchten Tabakwaren *					
	HRV-Parameter	Q1 MW (95% KI)	Q2 MW (95% KI)	Q3 MW (95% KI)	Q4 MW (95% KI)
		N=616	N=71	N=82	N=45
Männer	SDNN (ms)	3,47 (3,43-3,51)	3,43 (3,31-3,55)	3,44 (3,32-3,55)	3,36 (3,20-3,51)
	HF	5,02 (4,91-5,12)	4,99 (4,69-5,30)	5,16 (4,87-5,45)	5,30 (4,91-5,69)
	LF	5,01 (4,91-5,10)	4,92 (4,64-5,20)	4,97 (4,70-5,23)	4,90 (4,55-5,26)
	LF/HF Quotient	-0,01 (-0,07- 0,05)	-0,07 (-0,26-0,11)	-0,19 (-0,37- -0,01)	-0,39 (-0,64- -0,15)
		N=620	N=34	N=46	N=32
Frauen	SDNN (ms)	3,55 (3,51-3,58)	3,59 (3,44-3,74)	3,50 (3,37-3,63)	3,50 (3,34-3,66)
	HF	5,45 (5,37-5,53)	5,48 (5,12-5,84)	5,47 (5,15-5,78)	5,35 (4,98-5,73)
	LF	5,05 (4,97-5,14)	5,14 (4,78-5,50)	4,86 (4,55-5,17)	4,96 (4,58-5,33)
	LF/HF Quotient	-0,40 (-0,46- -0,34)	-0,34 (-0,60- -0,07)	-0,60 (-0,83- -0,38)	-0,40 (-0,67- -0,12)

*Range für Quartile der gegenwärtig gerauchten Tabakwaren:

Männer: Q1=0; Q2=0,15-10,0; Q3=10,25-20; Q4=22-60 Tabakwaren /Tag

Frauen: Q1=0; Q2=0,15-8,5; Q3=10-15; Q4=18-40 Tabakwaren /Tag

Die Überprüfung der Ergebnisse durch generalisierte additive Modelle bestätigte im Wesentlichen die Schlüsse aus den linearen Modellen. Auch hier zeigte sich überraschenderweise ein Anstieg der SDNN und der HF-Power mit zunehmenden Packyears bei den Männern. Im Gegensatz dazu konnte für die Frauen der erwartete Rückgang der HRV mit zunehmenden Packyears registriert werden. Auch bei dem Zusammenhang von LF/HF-Quotient und Packyears zeigte sich ein unterschiedliches Ergebnis für Männer und Frauen. Während bei den Männern ein Rückgang mit zunehmenden Packyears verzeichnet werden konnte, zeigte sich bei den Frauen ein Anstieg. Eine statistisch signifikante Assoziation von gegenwärtig

gerauchter Tabakmenge und der HRV konnte unter Verwendung der generalisierten additiven Modelle nur für den LF/HF-Quotienten bei den Männern gefunden werden.

Alkoholkonsum und HRV

Für die Untersuchung des Zusammenhangs von Alkoholkonsum und HRV wurde für jeden Probanden der aktuelle durchschnittliche Alkoholkonsum in Gramm pro Tag berechnet. In den linearen Regressionsmodellen zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation (Tabelle 22). Die Varianzaufklärung der altersadjustierten Modelle war mit <1% bis 10% sehr niedrig.

Tabelle 22: Modellparameter für den Zusammenhang von Alkoholkonsum als unabhängige Variable und zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter (In-transformiert) als abhängige Variable.

		Alkoholkonsum Modell 1*			Alkoholkonsum Modell 2**			
		HRV-Parameter	R ²	Schätzer β	p-Wert	R ²	Schätzer β	p-Wert
Männer	SDNN (ms)	<0,01	-0,0002	0,84		0,11	0,0002	0,75
	HF	<0,01	0,001	0,66		0,05	0,001	0,48
	LF	0,06	0,0007	0,76		0,10	-0,001	0,93
	LF/HF Quotient	0,10	-0,0003	0,79		0,22	-0,002	0,19
Frauen	SDNN (ms)	0,01	-0,002	0,48		0,14	-0,002	0,39
	HF	<0,01	-0,0007	0,89		0,08	0,0005	0,93
	LF	0,06	-0,001	0,84		0,10	-0,002	0,62
	LF/HF Quotient	0,04	-0,004	0,92		0,14	-0,002	0,57

*Modell 1 = Adjustierung für Alter; **Modell 2 = Adjustierung für Ernährungsindex, Alkoholkonsum, Rauchen, BMI, Bildung, systolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes, CVD, Medikation

Die Betrachtung der altersadjustierten HRV-Mittelwerte in den Quartilen des Alkoholkonsums zeigt tendenziell höhere HRV-Niveaus in den mittleren HRV-Quartilen. Bestätigt wurde dies z. T. in der Analyse mittels generalisierter additiver Modelle. So ist aus Abbildung 14 ersichtlich, dass männliche Probanden mit einem Alkoholkonsum von ca. 30 g/ Tag die durchschnittlich höchste SDNN aufwiesen. Auf statistisch signifikantem Niveau konnte dieser Effekt ebenfalls für den Zusammenhang von Alkoholkonsum mit dem LF/HF-Quotient bei Männern gefunden werden.

Tabelle 23: Altersadjustierte zeit- und frequenzbezogene HRV-Parameter (In-transformiert) nach Quartilen des Alkoholkonsums und Geschlecht.

		Quartile des Alkoholkonsums *			
	HRV-Parameter	Q1 MW (95% KI)	Q2 MW (95% KI)	Q3 MW (95% KI)	Q4 MW (95% KI)
		N=172	N=217	N=210	N=213
Männer	SDNN (ms)	3,43 (3,35-3,51)	3,41 (3,34-3,48)	3,51 (3,44-3,58)	3,47 (3,40-3,54)
	HF	5,08 (4,89-5,28)	4,90 (4,72-5,07)	5,11 (4,93-5,29)	5,10 (4,92-5,27)
	LF	4,86 (4,68-5,04)	4,93 (4,77-5,09)	5,12 (4,96-5,28)	5,03 (4,87-5,19)
	LF/HF Quotient	-0,22 (-0,34- -0,10)	0,03 (-0,08-0,14)	0,01 (-0,10-0,12)	-0,07 (-0,18-0,04)
Frauen		N=398	N=87	N=136	N=111
	SDNN (ms)	3,56 (3,51-3,60)	3,54 (3,44-3,63)	3,52 (3,44-3,59)	3,53 (3,45-3,61)
	HF	5,45 (5,34-5,55)	5,58 (5,35-5,80)	5,39 (5,21-5,56)	5,43 (5,24-5,63)
	LF	5,04 (4,94-5,15)	5,13 (4,90-5,35)	4,98 (4,80-5,16)	5,03 (4,83-5,23)
		LF/HF Quotient	-0,40 (-0,48- -0,33)	-0,45 (-0,61- -0,29)	-0,40 (-0,53- -0,27)

*Range für Quartile des Alkoholkonsums:

Männer: Q1=0; Q2=0,74-10,8; Q3=11,1-25,9; Q4=26,0-114,0 g/Tag

Frauen: Q1=0; Q2=0,74-4,94; Q3=4,96-9,92; Q4=10,1-42,8 g/Tag

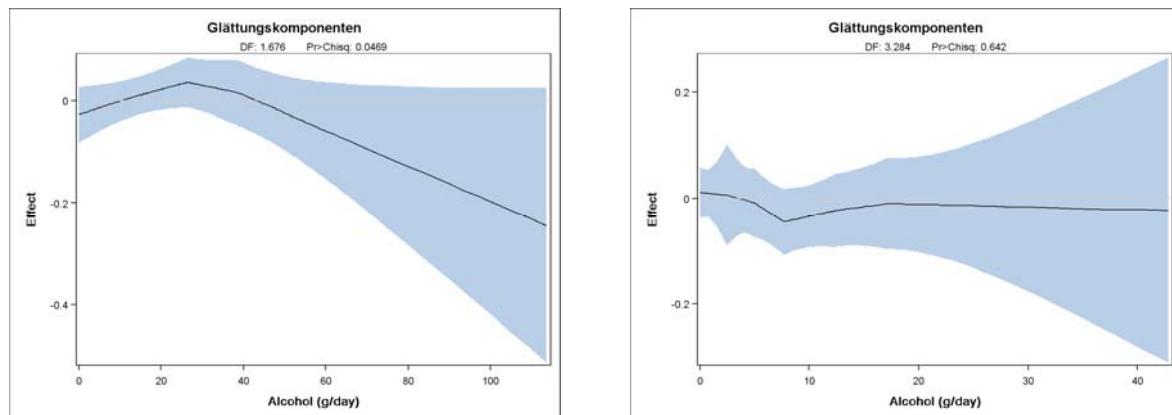


Abbildung 14: Geschlechtsspezifische Anpassungsgraphiken (Männer links, Frauen rechts) für den Zusammenhang von Alkoholkonsum und SDNN (In-transformiert) mit 95% KI.

Ernährung und HRV

Zur Überprüfung der Hypothese, dass eine gesunde Ernährung mit einer erhöhten HRV assoziiert ist, wurde aus den Häufigkeitsangaben des Ernährungsfragebogen ein Index gebildet, der um so höher ausfällt, je mehr das Ernährungsverhalten den Empfehlungen der DGE entspricht.

Der Test des Zusammenhangs von Ernährungsindex und HRV-Parametern in linearen Modellen zeigte bei gleichzeitig geringer Varianzaufklärung (<1-10%) keine statistisch signifikanten Ergebnisse (Tabelle 24).

Tabelle 24: Modellparameter für den Zusammenhang von Ernährungsindex als unabhängige Variable und zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter (In-transformiert) als abhängige Variable.

		Ernährungsindex Modell 1*			Ernährungsindex Modell 2**		
	HRV-Parameter	R ²	Schätzer β	p-Wert	R ²	Schätzer β	p-Wert
Männer	SDNN (ms)	<0,01	0,002	0,68	0,11	0,0005	0,92
	HF	<0,01	0,007	0,63	0,05	0,001	0,43
	LF	0,06	-0,006	0,63	0,10	0,0009	0,95
	LF/HF Quotient	0,10	-0,01	0,14	0,22	-0,01	0,22
Frauen	SDNN (ms)	0,01	-0,005	0,32	0,14	-0,006	0,19
	HF	<0,01	-0,0003	0,97	0,08	0,001	0,90
	LF	0,06	-0,02	0,16	0,10	-0,016	0,21
	LF/HF Quotient	0,06	-0,02	0,06	0,14	-0,02	0,06

*Modell 1 = Adjustierung für Alter; **Modell 2 = Adjustierung für Ernährungsindex, Alkoholkonsum, Rauchen, BMI, Bildung, systolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes, CVD, Medikation

Aus dem Vergleich der altersadjustierten HRV-Mittelwerte in den Quartilen des Ernährungsindex ergaben sich keine relevanten Differenzen, die darauf hindeuten könnten, dass eine Assoziation von Ernährungsindex und HRV in der Studienpopulation bestehen könnte (Tabelle 25). Dies bestätigte auch die Analyse über generalisierte additive Modelle, die eine Nichtlinearität in der Dosis-Wirkungs-Beziehung berücksichtigen.

Tabelle 25: Altersadjustierte zeit- und frequenzbezogene HRV-Parameter (In-transformiert) nach Quartilen des Ernährungsindex und Geschlecht.

		Quartile des Ernährungsindex*			
	HRV-Parameter	Q1 MW (95%KI)	Q2 MW (95%KI)	Q3 MW (95%KI)	Q4 MW (95%KI)
Männer		N=231	N=192	N=182	N=207
	SDNN (ms)	3,44 (3,37-3,51)	3,49 (3,42-3,56)	3,41 (3,34-3,49)	3,47 (3,41-3,55)
	HF	5,05 (4,87-5,22)	5,03 (4,85-5,22)	4,95 (4,76-5,14)	5,13 (4,96-5,32)
	LF	4,96 (4,80-5,12)	5,13 (4,96-5,30)	4,93 (4,75-5,10)	4,95 (4,79-5,12)
Frauen	LF/HF Quotient	-0,08 (-0,19- 0,02)	0,10 (-0,02-0,21)	-0,02 (-0,14- 0,09)	-0,19 (-0,30- -0,07)
		N=203	N=175	N=166	N=188
	SDNN (ms)	3,60 (3,54-3,66)	3,48 (3,42-3,55)	3,51 (3,44-3,57)	3,57 (3,50-3,63)
	HF	5,54 (5,39-5,68)	5,29 (5,14-5,45)	5,40 (5,24-5,56)	5,54 (5,39-5,69)
	LF	5,19 (5,04-5,33)	4,93 (4,77-5,08)	4,90 (4,73-5,06)	5,12 (4,96-5,27)
	LF/HF Quotient	-0,35 (-0,46- -0,24)	-0,36 (-0,48- -0,25)	-0,51 (-0,62- -0,39)	-0,42 (-0,53- -0,31)

*Range für Quartile des Ernährungsindex:

Männer: Q1=6-12; Q2=13-14; Q3=15-16; Q4=17-23

Frauen: Q1=5-14; Q2=15-16; Q3=17-18; Q4=19-26

Keinen Zusammenhang mit der HRV zeigte in den Analysen die Häufigkeit des Konsums von Fisch (nicht dargestellt). Ebenso ist in der Stichprobe kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Menge des täglich konsumierten Kaffees zu

finden. Tendenziell deutete sich jedoch ein Rückgang der HRV mit zunehmendem Kaffeekonsum an (ohne Abbildung).

Weitere zusammengefasste Ergebnisse – Subgruppenanalyse

Aufgrund der potentiellen Effektvermengung in Querschnittsanalysen wurden sämtliche Analysen in Subgruppen von Herzgesunden (definiert als Personen ohne prävalenten Myokardinfarkt, CABG, PTCA, Karotis-Operation oder der Einnahme von Antiarrhythmika, ACE-Hemmern, Beta-Blockern, Diuretika, Kalziumantagonisten) und Personen ohne Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 wiederholt.

Tabelle 26: Mittelwerte (95% KI) altersadjustierter zeit- und frequenzbezogener HRV Parameter (In-transformiert) bei herzgesunden Probanden nach sportlicher Aktivität (Quartile des Sportindex) und Geschlecht.

		Quartile des Sportindex*			
HRV-Parameter		Q1 MW (95% KI)	Q2 MW (95% KI)	Q3 MW (95% KI)	Q4 MW (95% KI)
Männer		N=108	N=102	N=76	N=98
Männer	SDNN (ms)	3,45 (3,37-3,53)	3,45 (3,37-3,54)	3,52 (3,42-3,62)	3,49 (3,41-3,58)
Frauen		N=88	N=83	N=63	N=96
Frauen	SDNN (ms)	3,57 (3,49-3,64)	3,56 (3,48-3,64)	3,57 (3,48-3,67)	3,58 (3,51-3,66)

* Range für Quartile des Sportindex bei Männern und Frauen: Q1=1-1,75; Q2=2-2,25; Q3=2,5-2,75; Q4=3-5

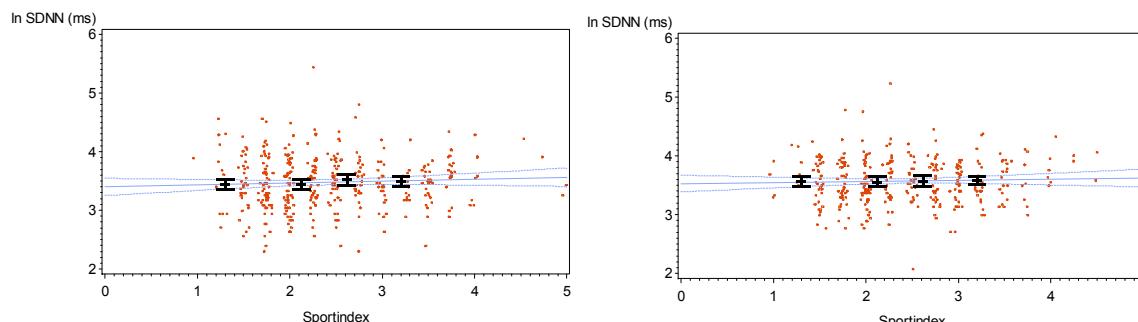


Abbildung 15: Geschlechtsspezifische Scatterplots (Männer links, Frauen rechts) des SDNN (In transformiert) mit dem Sportindex bei herzgesunden Probanden. Fehlerbalken zeigen altersadjustierte HRV-Mittelwerte für Sportindex-Quartile mit 95% KI. Linien zeigen altersadjustierte lineare Ausgleichsfunktion mit 95% KI (Zur Vermeidung von Punktüberlagerungen in der Abbildung wurde die ExpositionsvARIABLE mit einer normalverteilten Zufallsvariable addiert).

Dabei zeigten sich keine wesentlichen Änderungen der Ergebnisse. Exemplarisch ist daher lediglich der Zusammenhang von Sportindex und SDNN in der Subgruppe der Herzgesunden dargestellt (Tabelle 26 und Abbildung 15). Im Vergleich zur Gesamtgruppe ergaben sich keine Änderung hinsichtlich der Form oder der Stärke des Zusammenhangs.

2.10. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung der Fragestellung, ob es in einer Querschnittsanalyse einer älteren Allgemeinbevölkerung einen Zusammenhang zwischen gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen und der autonomen Funktion des Herzens gibt. Analysiert wurde dabei die Assoziation von körperlicher Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum und Ernährungsmustern mit den vier HRV-Indizes SDNN, HF, LF und LF/HF-Quotient. Da sowohl die risikobehaftete Ausprägung der gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen [142] als auch eine reduzierte HRV [31,74,124,125] mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte assoziiert ist, wurde hypothetisch von einem potentiell kausalen Pfad der risikobehaftet ausgeprägten gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen, über eine reduzierten HRV, hin zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität ausgegangen. Bisher wurde zwar der Zusammenhang von Lebensstil und HRV häufiger untersucht, jedoch zeigt der Forschungsstand bisher ein heterogenes Bild.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen auf lediglich schwache Zusammenhänge der untersuchten Parameter im Querschnitt hin. Sie unterstützen daher nur teilweise die These, dass der risikoreduzierende Effekt eines gesunden Lebensstils partiell über eine positive Adaptation der autonomen Herzfunktion moderiert ist. Im Folgenden werden die Ergebnisse im Zusammenhang mit dem aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstand diskutiert.

Körperliche Aktivität und HRV

In der vorliegenden Arbeit konnten keine oder lediglich schwache positive Zusammenhänge von körperlicher Freizeitaktivität bzw. sportlicher Aktivität und HRV gefunden werden. Dieses Ergebnis wird durch verschiedene, meist experimentelle Untersuchungen unterstützt [15,76,131,135]. Andere Untersuchungen stützen jedoch die Hypothese eines positiven Einfluss von körperlicher Aktivität auf die HRV [17,97,103]. Vermutet wird, dass eine trainingsinduzierte Ruhebradykardie einhergeht mit einem Anstieg der vagalen Modulation der Herzfrequenz [103].

Die Heterogenität der Studien bezüglich des Studiendesigns und der HRV-Analysemethodik erschwert eine generelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Rennie et al. fanden in einer der vorliegenden Untersuchung ähnlichen Studie einen positiven Zusammenhang von körperlicher Aktivität und HRV [97]. Dieser Effekt konnte jedoch lediglich für die Männer der Stichprobe gezeigt werden. Ein besonders deutlicher Effekt wurde bei den Männern mit häufiger anstrengender körperlicher

Aktivität und bei übergewichtigen Männern ($BMI > 25$) gefunden. Für den effektverstärkenden positiven Einfluss der Intensität der körperlichen Aktivität sprechen weitere Untersuchungen [17,96]. In einer randomisierten 5-monatigen Interventionsstudie mit zwei Trainingsgruppen unterschiedlicher Intensitäten konnten dagegen trotz signifikanter Reduzierung der Herzfrequenz keinerlei Effekte auf die HRV-Parameter und die Baroreflex-Sensitivität gezeigt werden [76]. Auch in der vorliegenden Arbeit konnten keine HRV-Unterschiede zwischen den drei Intensitätsgruppen (leicht, moderat, anstrengend) gefunden werden. In diesem Zusammenhang ist nochmals das Problem zu erwähnen, dass die detaillierten Auswertungen zur sportlichen Aktivität lediglich anhand von 570 sportlich aktiven Probanden durchgeführt werden konnte.

Eine Vielzahl verschiedener zeit- und frequenzbezogener HRV-Indizes finden bezüglich der Beeinflussbarkeit durch körperliche Aktivität Verwendung, wobei sich gerade in HRV-Analysen aus 24-Stunden-EKGs gezeigt hat, dass viele Variablen sehr stark miteinander korreliert sind [37]. Die in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Variablen SDNN, LF- und HF-Power sowie der LF/HF-Quotient sind die am häufigsten angewandten HRV-Parameter, wenngleich die frequenzbezogenen Parameter teilweise in normalisierter Form genutzt werden. Die physiologische Interpretierbarkeit der verschiedenen Parameter ist, wie oben beschrieben, nicht abschließend geklärt. Gerade die LF-Power und dementsprechend der LF/HF-Quotient sind nach wie vor Gegenstand der Diskussion. Unter der Annahme, dass eine gesteigerte körperliche Aktivität eine Veränderung der sympathovagalen Balance in Richtung verstärkter vagaler Beeinflussung der Modulation der Herzfrequenz bewirkt, ist von einer Erhöhung der Total-Power (bzw. der SDNN) und dabei speziell der HF-Anteile der HRV auszugehen. Die vorliegende Untersuchung konnte keine spezifischen Assoziationen der körperlichen Aktivität mit den verschiedenen HRV-Indizes zeigen. Die Ergebnisse einer Vielzahl an Untersuchungen zum Einfluss körperlicher Aktivität auf die HRV erlauben keine generelle Aussage bezüglich einer spezifischen Wirkung der Aktivität auf einzelne HRV-Parameter. Sandercock et al. untersuchten in einer Metaanalyse unterschiedlicher Interventionsstudien, ob ein aerobes Training zu einer Erhöhung der HF-Power führt, entsprechend der Entwicklung einer Ruhebradykardie [103]. Sie fanden trotz heterogener Ergebnisse der Einzelstudien einen signifikanten Effekt für den gepoolten Schätzer (Effektgröße $d = 0,48$; 95% KI = 0,26 - 0,70). Als

Effektmodifikator beeinflusste insbesondere das Alter der Probanden in den Trainingsstudien den Effekt auf die HF-Power. Bei älteren und mittelalten Probanden konnten lediglich geringe Effektgrößen gezeigt werden, was für eine reduzierte Trainierbarkeit der autonomen Herzfunktion mit zunehmendem Alter spricht. In den vorliegenden bevölkerungsbezogenen Querschnittsstudien konnten mit steigendem Aktivitätsniveau signifikant erhöhte HF-Power Werte zumeist nur bei Männern nachgewiesen werden [38,97]. Arbeiten, in denen der Effekt nicht geschlechtsspezifisch betrachtet wurde, ergaben entweder eine signifikant erhöhte HF-Power bei körperlich Aktiven [33] oder zeigten keinen Zusammenhang [20]. Veränderungen der niederfrequenten HRV-Parameter LF und VLF durch körperliches Training bzw. Unterschiede dieser Parameter zwischen Kollektiven körperlich aktiver und inaktiver Probanden konnten in einigen Untersuchungen gezeigt werden [33,106,128]. In der Regel konnte ein Anstieg der LF mit zunehmender Aktivität gezeigt werden. Tulppo et al. fanden eine reduzierte LF-Power, wobei dies auch auf die erfolgte Normalisierung der Frequenzparameter in dieser Untersuchung zurückgeführt werden kann [128]. Andere Untersuchungen zeigten hingegen keine Trainingseffekte auf niederfrequente HRV-Parameter [20,76,131]. Ähnlich inkonsistent sind die Ergebnisse bezüglich der die Gesamtvariabilität widerspiegelnden SDNN aus der Zeitbereichsanalytik, bzw. der Total-Power aus der Frequenzbereichsanalytik. Auch hier finden sich über alle Studiendesigns hinweg sowohl Arbeiten, die Assoziationen mit der körperlichen Aktivität bestätigten [17,33,97,106] als auch Arbeiten, die keine Effekte fanden [20,76,131].

Wie oben beschrieben, können Unterschiede im Studiendesign und in der Trainingsgestaltung nicht die heterogenen Ergebnisse erklären. Daher ist es nahe liegend, unterschiedliche EKG-Aufzeichnungsmethoden als potentielle Effektmodifikatoren näher zu betrachten. Dabei zeigt sich, dass die den positiven Befunden bezüglich des Zusammenhangs der körperlichen Aktivität mit der HRV zugrunde liegenden randomisierten Trainingsstudien vorwiegend auf Langzeit-EKG-Registrierungen beruhen [106,128]. Aktuelle Untersuchungen zeigen jedoch, dass Rückschlüsse aus 24-Stunden-EKG-Aufzeichnungen durch die Variation der körperlichen Aktivität und die zugrunde liegende Herzfrequenz während der Aufzeichnung confundiert sein können [98]. Insbesondere betroffen waren HRV-Parameter aus dem Langzeitbereich (VLF, SDANN). Das bedeutet, dass einige

HRV-Parameter aus Langzeit-EKG-Aufzeichnungen weniger die intrinsische autonome Regulation als vielmehr die aktuelle Variation der körperlichen Aktivität reflektieren. Tulppo und Huikuri schlussfolgern in ihrem *Editorial Comment* zu genannter Untersuchung: „...these recent observations suggest that analysis of short-term HR dynamics may better reflect the abnormalities in intrinsic autonomic regulatory system and the risk of mortality than do long-range HRV indexes.“ [127]. In diesem Kontext könnten auch Ergebnisse von Sajadieh et al. interpretiert werden [102]. Sie fanden bei 643 gesunden Männern und Frauen im Alter zwischen 55-75 Jahren einen positiven Zusammenhang von körperlicher Aktivität und SDNN aus 24-Stunden-EKGs. Im Gegensatz dazu konnten keine Zusammenhänge gefunden werden, wenn man anstelle der 24-Stunden-SDNN die SDNN aus einem 15-Minuten-Segment während der Nacht berechnete. Hinsichtlich der HRV während nächtlicher Aufzeichnungen zeigte im Übrigen keine der randomisierten Trainingsstudien einen Effekt.

Rauchen und HRV

Die vorliegende Untersuchung prüfte u. a. die Hypothese, dass Rauchen mit einer reduzierten HRV assoziiert ist. Nikotin gilt als starker Stimulant des Sympathikus. Eine Hyperaktivität des Sympatikus, verursacht durch Rauchen, gilt als Ursache für den plötzlichen Herztod [52]. Eine Reihe an Studien bestätigen den vermuteten Zusammenhang von Rauchen und autonomer Dysfunktion [33,36,51,53,68,74,126], allerdings nicht immer konsistent über alle HRV-Indizes. Speziell die HF-Komponente des Spektrums zeigte in einigen Untersuchungen keinen Zusammenhang mit der HRV [33,53,74]. Kuch et al. konnten den in univariaten Analysen gefundenen Zusammenhang von Rauchen und HRV in ihren multivariaten Analysen nicht bestätigen [66]. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Untersuchung von Carnethon et. al. mit Daten der ARIC-Studie [20]. Hier wurde die HRV aus jeweils 2-Minuten-EKGs im Liegen und im Stehen bestimmt. Dabei zeigte sich nur für die SDNN im Stehen ein signifikanter Unterschied bei Rauchern und Nichtrauchern. Sowohl die HF-Power als auch die SDNN im Liegen zeigten keine Differenzen. Darüber hinaus zeigte sich bei Rauchern ein stärkerer Rückgang der HRV-Parameter nach einem Wechsel vom Liegen zu Stehen. Die HRV-Response auf einen posturalen Reiz wird in der Literatur teilweise als sensitiverer Marker der autonomen Balance im Vergleich zur einfachen Ruhe-HRV beschrieben [78],

Ergebnisse der ARIC-Studie zeigten allerdings keine Vorhersagekraft hinsichtlich inzidenter kardialer Ereignisse [21].

Die meisten Untersuchungen verglichen die HRV-Indizes bei aktuellen Rauchern und Nichtrauchern. In der vorliegenden Untersuchung wurde neben dem Einfluss der aktuell gerauchten Zigaretten zusätzlich eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Packyears und HRV evaluiert. Insgesamt fanden sich nur geringe Assoziationen. Konsistent waren bei den Männern sowohl die Menge der gegenwärtig gerauchten Tabakwaren als auch die Packyears mit einem reduzierten LF/HF-Quotienten korreliert. Die Richtung des Zusammenhangs könnte auf eine reduzierte Resonanz des Baroreflexes mit einhergehender Dominanz der HF-Power zurückgeführt werden. Horsten et al. fand einen ähnlichen Zusammenhang von Rauchen und LF/HF-Quotienten bei 300 älteren Frauen [53]. Bei den Frauen in der CARLA-Population zeigte sich ein gegenläufiger Zusammenhang auf statistisch signifikantem Niveau nur für die Beziehung Packyears und LF-Power. Ob man in diesem Zusammenhang jedoch von einer relevanten Assoziation sprechen kann ist eher fraglich. So lag die mittlere LF-Power bei Frauen, die niemals rauchten bei 156 (95% KI = 144-170), bei Frauen im 4. Quartil der Packyears-Verteilung bei 142 (95% KI 97-206). Die Stärke des Zusammenhangs war allerdings äußerst gering. Eine mögliche Unterschätzung der Effekte bezüglich des Zusammenhangs von Rauchen und HRV kann nicht ausgeschlossen werden, da keine Informationen zu unmittelbar vor der Untersuchung gerauchten Tabakwaren erhoben wurden. Beschrieben wurde aber ein akuter Anstieg der LF-Power als Kurzzeiteffekt nach dem Tabakwarenkonsument [49].

Während randomisierte Studien zum Einfluss des Rauchens auf die HRV aus ethischen Gründen nicht durchführbar sind, konnte in Interventionsstudien gezeigt werden, dass die Aufgabe des Rauchens bzw. die Einnahme von Nikotinersatzpräparaten einen positiven Effekt auf die HRV hat [119,141].

Alkoholkonsum, Ernährung und HRV

Wenige wissenschaftliche Arbeiten beschäftigten sich bisher mit den Hypothesen, dass zwischen spezifischen Ernährungsmustern und der autonomen Herzfunktion bzw. zwischen Alkoholkonsum und der autonomen Herzfunktion eine Beziehung besteht. Die Daten der CARLA-Studie zeigten keinerlei Assoziationen zwischen einem *a priori* definierten Ernährungsmuster und Indizes der HRV, sowie geringe Assoziationen der Menge des aktuell konsumierten Alkohols und der HRV. Für den

Alkoholkonsum zeigten sich auf der Grundlage generalisierter additiver Modelle nichtlineare Zusammenhänge mit der SDNN und dem LF/HF-Quotienten, die darauf hindeuten, dass Personen mit moderatem Alkoholkonsum eine geringfügig erhöhte HRV besitzen. Dieser Befund korreliert mit dem vielfach gezeigten, wenngleich überschätzten, risikoreduzierendem Einfluss eines moderaten Alkoholkonsum auf kardiovaskuläre Ereignisse [28]. Bisherige Untersuchungen zum Einfluss des Alkoholkonsums auf die HRV sind widersprüchlich. Zwar gilt als gesichert, dass eine akute Alkoholexposition zu einer kurzzeitigen HRV-Reduktion führt [65]. Studien zu Langzeiteffekten des durchschnittlichen Alkoholkonsums fanden jedoch gegensätzliche Effekte. So fanden einige Studien einen positiven Zusammenhang speziell bei Frauen [58,68], andere Untersuchungen zeigten einen gegenläufigen Zusammenhang [33,51] und wiederum andere Untersuchung fanden keine Beziehung zwischen Alkoholkonsum und HRV [26,126,143]. Keine der genannten Untersuchungen fand einen separaten Anstieg der HRV bei moderatem Alkoholkonsum, wie er in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde. Die meisten Studien untersuchten, ähnlich der vorliegenden Arbeit, den generellen Zusammenhang von Alkoholkonsum und HRV unabhängig von der Art des Getränks. Lediglich die Arbeiten von Janszky et al. und Christensen et al. analysierten den spezifischen Einfluss von Wein auf die Ausprägung der HRV [26,58].

Zukünftige Studien zum Zusammenhang von Alkoholkonsum und autonomem kardialen System sollten neben der detaillierteren Betrachtung von Menge und Art des Getränks den Einfluss von Episodentrinken auf die HRV näher betrachten. Aktuelle Publikationen verweisen u. a. auf ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko bei Personen, die episodenweise trinken [123].

Ein Vergleich der Ergebnisse bezüglich Ernährungsmuster und HRV mit internationalen Forschungsergebnissen ist schwierig, da bisher keine Publikationen zum Zusammenhang komplexer Ernährungsmuster mit der HRV vorliegen. Lediglich eine Arbeit untersuchte in einer Unterfragestellung anhand einer einfachen Definition für „gesunde Ernährung“ die Assoziation mit der HRV [51]. Hier konnte eine Beziehung von „schlechter Ernährung“, definiert über häufigen Verzehr von Weißbrot, Vollmilch statt fettreduzierter Milch und wenig Obst, mit einer reduzierten HRV bei Männern gefunden werden. Einige Arbeiten untersuchten, ob der bekannte kardioprotektive Effekt ungesättigter Fettsäuren möglicherweise über eine verbesserte autonome Herzfunktion moderiert wird [25,26,34]. Christensen et al.

fanden, dass ein mit einem erhöhten Fischkonsum einhergehender Anstieg von n-3 Fettsäuren im Fettgewebe positiv assoziiert ist mit der SDNN [26]. Die Daten der CARLA-Studie zeigten keine Assoziation von Fischkonsum und HRV. Auch konnte eine randomisierte Interventionsstudie zum Einfluss von industriell produzierten Trans- und n-3 ungesättigten Fettsäuren auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (u. a. HRV) den von Christensen et al. gefundenen Effekt nicht replizieren [34].

Nicht untersucht werden konnte mit den vorliegenden Daten der Zusammenhang von Gesamtkalorienaufnahme und HRV. Aktuelle Untersuchungen im Tierversuch zeigen aber, dass eine Einschränkung der Kalorienaufnahme zu einem Anstieg der vagalen Komponenten der HRV führt [79]. Dieser Zusammenhang könnte einen Teil des gut untersuchten positiven Effekts der kalorischen Restriktion auf das kardiovaskuläre Risiko erklären [85].

Der in einigen Untersuchungen gezeigte Einfluss des durchschnittlichen Kaffeekonsums auf die HRV [126] konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden.

Die vorliegende Untersuchung unterstützt im Wesentlichen nicht die Hypothese, dass eine Assoziation zwischen positiv ausgeprägten, verhaltensbedingten Herz-Kreislauf-Risikofaktoren und einer erhöhten HRV, gemessen über zeit- und frequenzbezogene Parameter aus Kurzzeit-EKGs, in der älteren Allgemeinbevölkerung besteht. Verschiedene Strategien zur Kontrolle potentiell confundierender Variablen ergaben keine Änderung der Ergebnisse. So wurden Subgruppenanalysen bei Probanden ohne CVD oder Diabetes mellitus durchgeführt in der Annahme, dass in den Patientensamples eine erhöhte Prävalenz abnormaler Herzfrequenzmuster vorliegt, die wiederum mit einer erhöhten HRV assoziiert ist. Diese Vermutung beruht auf aktuellen Forschungsergebnissen von Stein et al. [115]. Danach ist besonders in älteren Populationen eine höhere Prävalenz an abnormalen Herzfrequenzmustern mit einer ansteigenden HRV assoziiert. Dies führt zu einer Unterschätzung des prädiktiven Werts herkömmlicher zeit- und frequenzbezogener HRV-Parameter speziell bei Kurzzeitparametern (z. B. HF-Power). Auch die Analyse in verschiedenen Altersstraten führte nicht zu einer signifikanten Veränderung der gefundenen Assoziationen.

Eine einfache Erklärung für die heterogenen Studienergebnisse erscheint nicht möglich. Verschiedene Faktoren wie unterschiedliche HRV-Messmethoden, Missklassifikation aber auch Publikationsbias könnten eine Rolle spielen. Prinzipiell

kritisch anzumerken ist, dass durch die Vielzahl der HRV-Parameter die Gefahr zufällig signifikanter Ergebnisse bei einzelnen Parametern sehr hoch ist. Die Gefahr des multiplen Testens ist einerseits hinreichend bekannt und wird bei Mehrgruppenvergleichen in der Regel auch beachtet, andererseits finden sich in der HRV-Literatur immer wieder Arbeiten, die einen Effekt bezüglich der HRV beschreiben, der lediglich bei einem von mehreren physiologisch miteinander korrelierten HRV-Indizes gefunden wurde.

Die Ergebnisse der Arbeit sprechen nicht gegen die HRV als Parameter der autonomen Funktion des Herzens. Sie sprechen lediglich gegen die Hypothese, dass bekannte verhaltensbezogene Risikofaktoren über eine autonome Dysfunktion das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Querschnitt erhöhen. Da der Wert der HRV als Risiko- und Prognosefaktor bezüglich solcher Endpunkte aber vielfach beschrieben wurde, ist von einer von verhaltensbezogenen Risikofaktoren kurzfristig eigenständigen Beziehung auszugehen.

2.11. Methodenkritik

Die vorliegende Untersuchung weist sowohl Stärken als auch Schwächen bezüglich der Erhebungs- und Auswertungsmethodik auf.

Eine Stärke der Studie stellt in erster Linie die untersuchte Population dar, d. h. repräsentative Frauen und Männer im mittleren und älteren Erwachsenenalter. Diese Gruppe ist in bisherigen Studien eindeutig unterrepräsentiert. Als weitere Stärke kann die hochstandardisierte Erhebung aller Parameter genannt werden. Ein Untersucherbias kann somit annähernd ausgeschlossen werden. Auch ist die Größe der Studie, gerade im Vergleich zu Studien mit ähnlicher Fragestellung, als Stärke zu verzeichnen. Da die Studie aber nicht primär auf die Hypothese der vorliegenden Arbeit gepowert war, kann ein β -Fehler bezüglich der statistischen Testaussagen nicht ausgeschlossen werden.

Die kontrollierte und hoch standardisierte Kurzzeitbestimmung der HRV in der CARLA-Studie kann als besondere Stärke der Untersuchung bezeichnet werden. Dabei ist nochmals hervorzuheben, dass alle EKGs liegend, unter Kontrolle der Atemfrequenz und nach vorhergehender mindestens 20-minütiger Ruhephase aufgezeichnet wurden. Weiterhin ist hervorzuheben, dass die Detektion von Artefakten und Extrasystolen im EKG untersucherunabhängig erfolgte und nichtstationäre Tachogramme von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Die in der vorliegenden Auswertung für die HRV-Berechnung verwendeten 20-Minuten-

EKGs entsprechen nicht dem durch die *Task Force* empfohlenen 5-Minuten-Zeitintervall für Kurzzeitmessungen [37]. Da für die Auswertung jedoch nur stationäre 20-Minuten-Tachogramme Verwendung fanden sowie 20-Minuten-EKGs prinzipiell besser geeignet sind niedrige Frequenzen im Spektrum zu schätzen, ist die gewählte Methode nicht als Schwäche der Untersuchung anzusehen. Um erstens die Vergleichbarkeit zu anderen Untersuchungen zu gewährleisten und zweitens weniger EKGs aufgrund von nichtstationären Tachogrammen auszuschließen, werden in zukünftigen Auswertungen stationäre 5-Minuten-Segmente der gesamten 20-Minuten-Aufzeichnung verwendet.

Prinzipiell schwierig ist eine Aussage zur Reliabilität der HRV-Analyse. Trotz einer Vielzahl an Publikationen zur HRV sind Reliabilitätsuntersuchungen bisher eher selten und häufig methodisch fragwürdig. Die Aussage, HRV-Parameter seien hoch reliabel zu messen, stellt daher auch eine starke Vereinfachung der Sachlage dar. Sandercock et al. bewerten die Reliabilität von HRV-Parametern in einem Review als eher kritisch, da die Studienlage recht heterogen ist [104]. So variieren die Variationskoeffizienten zwischen <1%->100%. Offenbar beeinflussen eine Reihe von Faktoren, unter anderem die untersuchte Population und messmethodische Details die Ergebnisse der Reliabilitätsstudien. Dabei scheinen kontrollierte Aufzeichnungsbedingungen die Reliabilität zu erhöhen. Dies bestätigt auch eine aktuelle Publikation, die die Verbesserung der Reliabilität durch Atemkontrolle während der Aufzeichnung beschreibt [92].

Einschränkend bezüglich der HRV-Methodik muss erwähnt werden, dass die vorliegende Untersuchung keine nichtlinearen HRV-Parameter berücksichtigt. Dadurch ist keine Aussage hinsichtlich des Zusammenhangs gesundheitsrelevanter Verhaltensweisen und spezifischer HRV-Muster möglich.

Kritisch muss auch die frequenzbezogene HRV-Analyse insgesamt betrachtet werden, da Voraussetzungen wie Quasi-Stationarität, lückenlose NN-Folge und ausreichende Aufzeichnungslänge in teilweisem Widerspruch zueinander stehen. Für die anzuwendenden Spektralanalysetechniken ist auch der Charakter der gewonnen Daten wichtig. Periodische Signale können immer abgetastet und mittels FFT in den Frequenzbereich transformiert werden. NN-Intervalle in Form eines Tachogrammes stellen jedoch keine abtastbaren Signale dar, so dass mathematisch streng genommen nur statistische Spektralanalysen korrekt sind [101].

Das Ziel eines Messvorgangs besteht in der möglichst fehlerfreien Erhebung der Messwerte. Jedoch weisen alle biologischen und physikalischen Messungen in allen wissenschaftlichen Gebieten Fehler auf. Es ist daher von weitreichender Bedeutung, diese Fehler zu reduzieren und falls möglich zu kontrollieren und korrigieren. Im Gegensatz zu den meisten stabilen Gesundheitsindikatoren, welche routinemäßig erhoben werden können und sich dabei kaum verändern (Körperhöhe, Gewicht etc.) stellen zu messende Verhaltensweisen eine besondere Herausforderung bezüglich der Messgenauigkeit dar. So sind diese Verhaltensweisen häufig starken temporären Schwankungen unterworfen, beispielsweise verändern sich die körperliche Aktivität wie auch Ernährungsgewohnheiten in Abhängigkeit von saisonalen Gegebenheiten. Trotz fehlender Alternativen in großen epidemiologischen Untersuchungen, sollte daher eine kritische Betrachtung der angewandten Erhebungsmethoden erfolgen.

Die Messung des sehr komplexen Verhaltens „körperliche Aktivität“ innerhalb epidemiologischer Studien stellt sich trotz aller Fortschritte nach wie vor als äußerst problematisch dar. Obwohl sich der in der CARLA-Studie angewandte Baecke-Fragebogen in verschiedenen Untersuchungen als durchaus reliabel und relativ valide ausgezeichnet hat [7,57,93,94,107,137], erscheint die Aussagekraft gerade in älteren Untersuchungspopulationen eingeschränkt zu sein. Hier weicht der Inhalt der körperlichen Aktivität häufig stark von jüngeren Populationen ab. Weniger sportliche und arbeitsplatzbezogene Aktivitäten spielen hier eine Rolle als vielmehr niederfrequente Freizeitaktivitäten und Haushaltsaktivitäten. Diesen veränderten Gesichtspunkten der körperlichen Aktivität im Alter werden unter anderem die modifizierten Formen des Baecke-Fragebogens von Voorrips et al. und Pols et al. gerecht [93,137]. In diesem Zusammenhang muss auch auf das Problem hingewiesen werden, dass in der vorliegenden Arbeit lediglich METs der sportlichen Aktivität berechnet werden konnten, da nur für sportlich aktive Probanden eine detaillierte Abfrage der Aktivität erfolgte. Ein Kompendium der körperlichen Aktivitäten erlaubt jedoch die Zuordnung von METs zu 605 spezifischen Aktivitäten [3]. Die Ausführungen weisen auf eine Abhängigkeit der Untersuchungsergebnisse von der Messmethodik der körperlichen Aktivität hin. In diesem Kontext sind Untersuchungen von Haapanen et al. aufschlussreich, welche anhand von vier unterschiedlichen Assessment-Methoden den Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Gesamt mortalität bzw. kardiovaskulärer Mortalität studierten [45]. In Abhängigkeit von der Assessment-Methode fanden sie dabei unterschiedliche

Zusammenhänge. Eine weitere Problematik im Zusammenhang mit der Beurteilung der körperlichen Aktivität, aber auch der anderen gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen stellt die Problematik der soziale Erwünschtheit von Antworten dar. Studienergebnisse zeigen, dass *face-to-face* Interviews stärker betroffen sind als beispielsweise Telefonbefragungen oder auch selbstauszufüllende Fragebögen [5]. Auch die zur Erfassung des Ernährungszustandes in der Studie eingesetzte Erhebungsmethode muss kritisch diskutiert werden. Neben eindeutigen Vorteilen der Nahrungserhebung mittels *Food Frequency Questionnaire* (strukturiert, verständlich, einfach handhabbar) stehen die Nachteile, z. B. in der Auflistung fehlende Nahrungsmittel, die das Abbild der Ernährung des Teilnehmers verzerren können. Weiterhin werden lediglich die Verzehrhäufigkeiten der Nahrungsmittel in vorgegebenen Kategorien erfragt. Damit ist es nicht möglich, die Menge der täglich zugeführten Nahrung zu bestimmen und detaillierte Aussagen zur Nährstoffzufuhr zu machen. Kalorienangaben sind demzufolge nicht möglich. Ein weiteres Problem stellt die Verwendung von *a priori* Methoden zur Abbildung von Ernährungsmustern dar. Dadurch können sowohl die Effekte einzelner Nutrienten als auch Effekte tatsächlich existierender Verhaltensmuster nicht abgebildet werden.

Bezüglich der weiteren gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen Rauchen und Alkoholkonsum kann davon ausgegangen werden, dass diese Verhaltensweisen durch die angewandten Fragebogeninstrumente valide erfasst wurden, obwohl gerade die Befragung zur Rauchhistorie die potentielle Gefahr eines *Recall-Bias* beinhaltet. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass sich Personen mit einer niedrigen HRV anders an ihre Rauchhistorie erinnern als Personen mit hoher HRV. Damit kann eine differenzielle Missklassifikation und damit eine Unterschätzung des Zusammenhangs ausgeschlossen werden.

Ein weiteres Problem der Untersuchung stellt die mögliche Selektion gesundheitsbewusster Probanden dar. Es ist anzunehmen, dass Personen mit niedrigerem Bildungshintergrund und sozialem Status in der Stichprobe verhältnismäßig unterrepräsentiert sind. Da in der CARLA-Studie auch Daten der so genannten *Nonresponder* erhoben wurden, kann in einer noch durchzuführenden Nonresponderanalyse eine quantitative Aussage hinsichtlich dieser Problematik getroffen werden.

Prinzipielle Schwäche aller Querschnittstudien ist die Unfähigkeit, Aussagen bezüglich kausaler Zusammenhänge zu machen. Es können lediglich Assoziationen beschrieben werden und Rückschlüsse aufgrund von Plausibilitätskriterien gezogen werden. Diese Einschränkung betrifft aufgrund ihres Querschnittdesigns somit auch die vorliegende Untersuchung.

Hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse muss darauf hingewiesen werden, dass dies in erster Linie für ältere kaukasisch stämmige Personen der Allgemeinbevölkerung möglich ist. Eine Übertragbarkeit auf andere Alters- und Ethnizitätsgruppen kann daher nur eingeschränkt erfolgen.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Zusammenhangs gesundheitsrelevanter Verhaltensweisen mit der autonomen Funktion des Herzens, gemessen am Parameter der HRV anhand der Daten von 1546 Probanden der Basiserhebung der CARLA-Studie im Alter von 45-83 Jahren. Eine eingeschränkte HRV gilt als Marker der autonomen Dysfunktion. Sie ist, wie auch die körperliche Inaktivität, das Rauchen oder eine fettreiche Ernährung assoziiert mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität. Möglicherweise besitzt die eingeschränkte HRV eine Mediatorfunktion zwischen kardiovaskulären verhaltensbezogenen Risikofaktoren und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität.

Die Untersuchung zeigte signifikant höhere zeit- und frequenzbezogene HRV-Indizes bei Frauen im Vergleich zu Männern und bei jüngeren im Vergleich zu älteren Probanden. Dagegen konnten für verhaltensbezogene Risikofaktoren keine oder lediglich schwache Assoziationen mit der HRV gefunden werden.

Diese Ergebnisse deuten auf eine von verhaltensbezogenen Risikofaktoren unabhängige Rolle der reduzierten HRV bei der Ätiologie von Herz-Kreislauferkrankungen hin. Zur vollständigen Beurteilung einer Mediatorfunktion der eingeschränkten HRV sind jedoch prospektive Analysen von Follow-up-Daten erforderlich. Die Folgeuntersuchung der CARLA-Population zwischen 2007 und 2010 ermöglicht entsprechende Analysen.

Trotz einer ständig steigenden Anzahl an Arbeiten zur HRV ist eine Implementierung der HRV-Analyse für diagnostische und risikostratifizierende Zwecke in den klinischen Alltag nicht absehbar. Dies ist neben der teilweise unklaren

physiologischen Interpretation auf methodische Schwierigkeiten zurückzuführen. Solange methodische Differenzen die Vergleichbarkeit von HRV-Werten behindern, ist eine breitere Anwendung von HRV-Analysemethoden nicht möglich. Es ist daher zu wünschen, dass weitere Anstrengungen unternommen werden, die zu einer Standardisierung der Methoden zur Evaluation der HRV führen.

4. Literaturverzeichnis

1. Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J: Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 2002, 113:139-149.
2. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D: Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 2001, 11:99-108.
3. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Jr., Schmitz KH, Emplaincourt PO et al.: Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000, 32:S498-S504.
4. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981, 213:220-222.
5. Anders M: Praxis der Telefonbefragung. In *Telefon und Gesellschaft. Beiträge für ein Internationales Wissenschaftliches Symposium zur Soziologie des Telefons*. Edited by Lange U, Beck K, Zerdick A. Berlin: Spiess Volker GmbH; 1990:426-436.
6. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ: Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004, 93:381-385.
7. Baecke JA, Burema J, Frijters JE: A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 1982, 36:936-942.
8. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC: Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21:729-736.
9. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC: The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993, 88:927-934.
10. Bigger JT, Jr., Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ: Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 1996, 93:2142-2151.
11. Bingham S, Riboli E: Diet and cancer--the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer* 2004, 4:206-215.
12. Bobak M, Room R, Pikhart H, Kubanova R, Malyutina S, Pajak A, Kurilovitch S, Topor R, Nikitin Y, Marmot M: Contribution of drinking patterns to differences in rates of alcohol related problems between three urban populations. *J Epidemiol Community Health* 2004, 58:238-242.
13. Bootsma M, Swenne CA, Van Bolhuis HH, Chang PC, Cats VM, Bruschke AV: Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol* 1994, 266:H1565-H1571.
14. Bothig S: WHO MONICA Project: objectives and design. *Int J Epidemiol* 1989, 18:S29-S37.
15. Boutcher SH, Stein P: Association between heart rate variability and training response in sedentary middle-aged men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995, 70:75-80.
16. Britton A, Hemingway H: Heart Rate Variability in Healthy Populations: Correlates and Consequences. In *Dynamic Electrocardiography*. Edited by Malik M, Camm AJ. Oxford: Blackwell; 2004:90-111.

17. Buchheit M, Simon C, Charloux A, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G: Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons. *Med Sci Sports Exerc* 2005, 37:1530-1534.
18. Buchheit M, Simon C, Viola AU, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G: Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2004, 36:601-605.
19. Bühringer G, Augustin R, Bergmann E, Bloomfield K, Funk W, Junge B, Kraus L, Merfert-Diete C, Rumpf HJ, Simon R et al.: Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen in Deutschland. Berlin: Das Bundesministerium für Gesundheit; 2000.
20. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Heiss G: Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *Am Heart J* 2002, 143:808-813.
21. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Rosamond WD, Heiss G: Does the cardiac autonomic response to postural change predict incident coronary heart disease and mortality? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2002, 155:48-56.
22. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE: Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001, 104:2024-2028.
23. Carpeggiani C, Emdin M, Bonaguidi F, Landi P, Michelassi C, Trivella MG, Macerata A, L'Abbate A: Personality traits and heart rate variability predict long-term cardiac mortality after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005, 26:1612-1617.
24. Challapalli S, Kadish AH, Horvath G, Goldberger JJ: Differential effects of parasympathetic blockade and parasympathetic withdrawal on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999, 10:1192-1199.
25. Christensen JH, Christensen MS, Dyerberg J, Schmidt EB: Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a dose-response study with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999, 70:331-337.
26. Christensen JH, Skou HA, Fog L, Hansen V, Vesterlund T, Dyerberg J, Toft E, Schmidt EB: Marine n-3 fatty acids, wine intake, and heart rate variability in patients referred for coronary angiography. *Circulation* 2001, 103:651-657.
27. Christensen JH, Toft E, Christensen MS, Schmidt EB: Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1999, 145:181-186.
28. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K: Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000, 95:1505-1523.
29. de Bruyne MC, Kors JA, Hoes AW, Klootwijk P, Dekker JM, Hofman A, van Bemmel JH, Grobbee DE: Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1999, 150:1282-1288.
30. de Marneffe M, Gregoire JM, Waterschoot P, Kestemont MP: The sinus node and the autonomic nervous system in normals and in sick sinus patients. *Acta Cardiol* 1995, 50:291-308.
31. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, Schouten EG: 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, 102:1239-1244.
32. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D: Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997, 145:899-908.

33. Dietrich DF, Schindler C, Schwartz J, Barthelemy JC, Tschopp JM, Roche F, von Eckardstein A, Brandli O, Leuenberger P, Gold DR et al.: Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace* 2006, 8:521-529.
34. Dyerberg J, Eskesen DC, Andersen PW, Astrup A, Buemann B, Christensen JH, Clausen P, Rasmussen BF, Schmidt EB, Tholstrup T et al.: Effects of trans- and n-3 unsaturated fatty acids on cardiovascular risk markers in healthy males. An 8 weeks dietary intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2004, 58:1062-1070.
35. Eckberg DL: Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997, 96:3224-3232.
36. Eryoncu B, Bilge M, Guler N, Uzun K, Gencer M: Effects of cigarette smoking on the circadian rhythm of heart rate variability. *Acta Cardiol* 2000, 55:301-305.
37. ESC/ NASPE Task Force: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996, 93:1043-1065.
38. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA: Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. *J Hypertens* 1999, 17:1589-1599.
39. Fleisher LA, Frank SM, Sessler DI, Cheng C, Matsukawa T, Vannier CA: Thermoregulation and heart rate variability. *Clin Sci (Lond)* 1996, 90:97-103.
40. Frederiks J, Swenne CA, TenVoorde BJ, Honzikova N, Levert JV, Maan AC, Schalij MJ, Bruschke AV: The importance of high-frequency paced breathing in spectral baroreflex sensitivity assessment. *J Hypertens* 2000, 18:1635-1644.
41. Galetta F, Franzoni F, Femia FR, Roccella N, Pentimone F, Santoro G: Lifelong physical training prevents the age-related impairment of heart rate variability and exercise capacity in elderly people. *J Sports Med Phys Fitness* 2005, 45:217-221.
42. Gohlke H, Kubler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G: [Policy paper on primary prevention of cardiovascular diseases. Current draft of 3/25/2003 issued by the Executive Committee of the German Society of Cardiology, Heart and Circulation Research. Edited by the Prevention Project Group on behalf of the Executive Committee]. *Z Kardiol* 2003, 92:522-523.
43. Greenland S, Pearl J, Robins JM: Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* 1999, 10:37-48.
44. Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Kors JA, Swenne CA, Kuss O, Werdan K, Haerting J: Cardiovascular disease, risk factors and heart rate variability in the elderly general population: design and objectives of the CARdiovascular disease, Living and Ageing in Halle (CARLA) Study. *BMC Cardiovasc Disord* 2005, 5:33.
45. Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M: Characteristics of leisure time physical activity associated with decreased risk of premature all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1996, 143:870-880.
46. Hadase M, Azuma A, Zen K, Asada S, Kawasaki T, Kamitani T, Kawasaki S, Sugihara H, Matsubara H: Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2004, 68:343-347.
47. Hainsworth R: Physiological Background of Heart Rate Variability. In *Dynamic Electrocardiography*. Edited by Malik M, Camm AJ. Oxford: Blackwell; 2004:3-12.
48. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K: Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991, 67:199-204.

49. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K: Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990, 65:84-88.
50. Hemingway H, Marmot M: Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999, 318:1460-1467.
51. Hemingway H, Shipley M, Brunner E, Britton A, Malik M, Marmot M: Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study. *Circulation* 2005, 111:3071-3077.
52. Hill P, Wynder EL: Smoking and cardiovascular disease. Effect of nicotine on the serum epinephrine and corticoids. *Am Heart J* 1974, 87:491-496.
53. Horsten M, Ericson M, Perski A, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K: Psychosocial factors and heart rate variability in healthy women. *Psychosom Med* 1999, 61:49-57.
54. Huikuri HV, Makikallio TH, Airaksinen KE, Seppanen T, Puukka P, Raiha IJ, Sourander LB: Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 1998, 97:2031-2036.
55. Huikuri HV, Niemela MJ, Ojala S, Rantala A, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE: Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* 1994, 90:121-126.
56. Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Kesaniemi YA: Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 1996, 94:122-125.
57. Jacobs DR, Jr., Ainsworth BE, Hartman TJ, Leon AS: A simultaneous evaluation of 10 commonly used physical activity questionnaires. *Med Sci Sports Exerc* 1993, 25:81-91.
58. Janszky I, Ericson M, Blom M, Georgiades A, Magnusson JO, Alinagizadeh H, Ahnve S: Wine drinking is associated with increased heart rate variability in women with coronary heart disease. *Heart* 2005, 91:314-318.
59. Janszky I, Ericson M, Mittleman MA, Wamala S, Al Khalili F, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K: Heart rate variability in long-term risk assessment in middle-aged women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *J Intern Med* 2004, 255:13-21.
60. JNC. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/express.pdf> . 2003.
61. Jöckel KH, Babitsch B, Bellach BM, Bloomfield K, Hoffmeyer-Zlotnik J, Winkler J, Wolf C: Messung und Quantifizierung soziodemographischer Merkmale in epidemiologischen Studien. In *Messung soziodemographischer Merkmale in der Epidemiologie*. Edited by Ahrens W, Bellach BM, Jöckel KH. München: RKI-Schriften 1/98; MMV Medizin Verlag GmbH; 1998:7-38.
62. John U, Greiner B, Hensel E, Ludemann J, Piek M, Sauer S, Adam C, Born G, Alte D, Greiser E et al.: Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Soz Praventivmed* 2001, 46:186-194.
63. Kaplan GA, Keil JE: Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993, 88:1973-1998.
64. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987, 59:256-262.
65. Koskinen P, Virolainen J, Kupari M: Acute alcohol intake decreases short-term heart rate variability in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1994, 87:225-230.

66. Kuch B, Hense HW, Sinnreich R, Kark JD, von Eckardstein A, Sapoznikov D, Bolte HD: Determinants of short-period heart rate variability in the general population. *Cardiology* 2001, 95:131-138.
67. Kuch B, Parvanov T, Hense HW, Axmann J, Bolte HD: Short-period heart rate variability in the general population as compared to patients with acute myocardial infarction from the same source population. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004, 9:113-120.
68. Kupari M, Virolainen J, Koskinen P, Tikkanen MJ: Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol* 1993, 72:897-903.
69. Kupper NH, Willemsen G, van den BM, de Boer D, Posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJ: Heritability of ambulatory heart rate variability. *Circulation* 2004, 110:2792-2796.
70. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C et al.: Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003, 107:565-570.
71. Laitio TT, Makikallio TH, Huikuri HV, Kentala ES, Uotila P, Jalonens JR, Helenius H, Hartiala J, Yli-Mayry S, Scheinin H: Relation of heart rate dynamics to the occurrence of myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2002, 89:1176-1181.
72. Lee IM, Paffenbarger RS, Jr.: Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. *Am J Epidemiol* 2000, 151:293-299.
73. Liao D, Barnes RW, Chambless LE, Simpson RJ, Jr., Sorlie P, Heiss G: Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Am J Cardiol* 1995, 76:906-912.
74. Liao D, Cai J, Rosamond WD, Barnes RW, Hutchinson RG, Whitsel EA, Rautaharju P, Heiss G: Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. *The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol* 1997, 145:696-706.
75. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR: Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. *The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care* 1998, 21:2116-2122.
76. Loimaala A, Huikuri H, Oja P, Pasanen M, Vuori I: Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity. *J Appl Physiol* 2000, 89:1825-1829.
77. Lombardi F: Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev* 2002, 6:245-249.
78. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S: Heart rate variability and its sympathovagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996, 32:208-216.
79. Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Abernethy DR, Mattson MP: Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J* 2006, 20:631-637.
80. Mäkikallio TH, Perkiömaa JS, Huikuri H: Nonlinear Dynamics of RR intervals. In *Dynamic Electrocardiography*. Edited by Edited by Malik M, Camm AJ. Oxford: Blackwell; 2004:23-30.
81. Mäkikallio TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV: Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev* 2002, 6:250-255.

82. Malik M: Standard Measurement of Heart Rate Variability. In Dynamic Electrocardiography. Edited by Edited by Malik M, Camm AJ. Oxford: Blackwell; 2004:13-21.
83. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ: Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. Eur Heart J 1989, 10:1060-1074.
84. Marmot MG, Devey Smith G, Stansfield S, Patel C, North F, Head J, White I, Brunner R, Feeney A: Health Inequalities among British Civil Servants: The Whitehall II Study. Lancet 1991, 337:1387-1393.
85. Mattson MP, Wan R: Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. J Nutr Biochem 2005, 16:129-137.
86. Melanson EL: Resting heart rate variability in men varying in habitual physical activity. Med Sci Sports Exerc 2000, 32:1894-1901.
87. Molgaard H, Hermansen K, Bjerregaard P: Spectral components of short-term RR interval variability in healthy subjects and effects of risk factors. Eur Heart J 1994, 15:1174-1183.
88. Mosterd A, Hoes AW, Grobbee DE: Epidemiology of heart failure: contours of an impending epidemic? Neth J Med 1998, 53:235-244.
89. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ 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, 98:1510-1516.
90. Pagani M, Mazzuero G, Ferrari A, Liberati D, Cerutti S, Vaitl D, Tavazzi L, Malliani A: Sympathovagal interaction during mental stress. A study using spectral analysis of heart rate variability in healthy control subjects and patients with a prior myocardial infarction. Circulation 1991, 83:II43-II51.
91. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC et al.: Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995, 273:402-407.
92. Pinna GD, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, La Rovere MT, Raczk G: Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. Clin Sci (Lond) 2007.
93. Pols MA, Peeters PH, Bueno-De-Mesquita HB, Ocke MC, Wentink CA, Kemper HC, Collette HJ: Validity and repeatability of a modified Baecke questionnaire on physical activity. Int J Epidemiol 1995, 24:381-388.
94. Pols MA, Peeters PH, Kemper HC, Collette HJ: Repeatability and relative validity of two physical activity questionnaires in elderly women. Med Sci Sports Exerc 1996, 28:1020-1025.
95. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de WF: Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? Eur Heart J 1998, 19:1334-1341.
96. Reland S, Ville NS, Wong S, Senhadji L, Carre F: Does the level of chronic physical activity alter heart rate variability in healthy older women? Clin Sci (Lond) 2004, 107:29-35.
97. Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M: Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. Am J Epidemiol 2003, 158:135-143.
98. Roach D, Wilson W, Ritchie D, Sheldon R: Dissection of long-range heart rate variability: controlled induction of prognostic measures by activity in the laboratory. J Am Coll Cardiol 2004, 43:2271-2277.

99. Rosengren A, Dotevall A, Eriksson H, Wilhelmsen L: Optimal risk factors in the population: prognosis, prevalence, and secular trends; data from Goteborg population studies. *Eur Heart J* 2001, 22:136-144.
100. Rothman KJ, Greenland S: Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott - Raven; 1998.
101. Rüdiger H, Henke S, Paditz E, Ziemssen T, Süß M, Süß F: Assessment of Accuracy of ECG Signal Sampling for Spectral Analysis of Beat-to-Beat Recorded R-R Intervals in a Sleep Laboratory. *Semnologie* 2006, 10:53-60.
102. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF: Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004, 25:363-370.
103. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA: Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2005, 37:433-439.
104. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA: The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol* 2005, 103:238-247.
105. Schimek MG: Smoothing and Regression. Approaches, Computation and Application. New York: Wiley; 2000.
106. Schuit AJ, van Amelsvoort LG, Verheij TC, Rijneke RD, Maan AC, Swenne CA, Schouten EG: Exercise training and heart rate variability in older people. *Med Sci Sports Exerc* 1999, 31:816-821.
107. Singer R: Zur Erfassung körperlicher bzw. sportlicher Aktivität über Selbstaussagen-Ein Vergleich verschiedener öfters eingesetzter Fragebögen. In Sportpsychologische Diagnostik, Prognostik, Intervention. Bericht über die Tagung der asp. Köln: bsp Verlag; 1998:37-42.
108. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Tsuji H, Corey D, Levy D: Genome scan linkage results for heart rate variability (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2002, 90:1290-1293.
109. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Tsuji H, Evans JC, Levy D: Heritability of heart rate variability: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999, 99:2251-2254.
110. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D: Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000, 86:309-312.
111. Sinnreich R, Friedlander Y, Luria MH, Sapoznikov D, Kark JD: Inheritance of heart rate variability: the kibbutzim family study. *Hum Genet* 1999, 105:654-661.
112. Sinnreich R, Kark JD, Friedlander Y, Sapoznikov D, Luria MH: Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart* 1998, 80:156-162.
113. Stahle A, Nordlander R, Bergfeldt L: Aerobic group training improves exercise capacity and heart rate variability in elderly patients with a recent coronary event. A randomized controlled study. *Eur Heart J* 1999, 20:1638-1646.
114. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland P: Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999, 282:2012-2018.
115. Stein PK, Domitrovich PP, Hui N, Rautaharju P, Gottdiener J: Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005, 16:954-959.
116. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE: Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005, 16:13-20.

117. Stein PK, Kleiger RE: Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999, 50:249-261.
118. Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN: Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol* 1997, 80:302-305.
119. Stein PK, Rottman JN, Kleiger RE: Effect of 21 mg transdermal nicotine patches and smoking cessation on heart rate variability. *Am J Cardiol* 1996, 77:701-705.
120. Steptoe A, Marmot M: The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J* 2002, 23:13-25.
121. Stolarz K, Staessen JA, Kuznetsova T, Tikhonoff V, State D, Babeanu S, Casiglia E, Fagard RH, Kawecka-Jaszcz K, Nikitin Y: Host and environmental determinants of heart rate and heart rate variability in four European populations. *J Hypertens* 2003, 21:525-535.
122. Taylor HL, Jacobs DR, Jr., Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G: A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis* 1978, 31:741-755.
123. Trevisan M, Dorn J, Falkner K, Russell M, Ram M, Muti P, Freudenheim JL, Nochajaski T, Hovey K: Drinking pattern and risk of non-fatal myocardial infarction: a population-based case-control study. *Addiction* 2004, 99:313-322.
124. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D: Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996, 94:2850-2855.
125. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D: Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994, 90:878-883.
126. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D: Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28:1539-1546.
127. Tulppo M, Huikuri HV: Origin and significance of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:2278-2280.
128. Tulppo MP, Hautala AJ, Makikallio TH, Laukkanen RT, Nissila S, Hughson RL, Huikuri HV: Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *J Appl Physiol* 2003, 95:364-372.
129. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M: Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:593-601.
130. Uusitalo AL, Laitinen T, Vaisanen SB, Lansimies E, Rauramaa R: Effects of endurance training on heart rate and blood pressure variability. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002, 22:173-179.
131. Uusitalo AL, Laitinen T, Vaisanen SB, Lansimies E, Rauramaa R: Physical training and heart rate and blood pressure variability: a 5-yr randomized trial. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004, 286:H1821-H1826.
132. van de Vooren H, Gademan MG, Swenne CA, TenVoorde BJ, Schalij MJ, Van der Wall EE: Baroreflex Sensitivity, Blood Pressure Buffering and Resonance: what are the Links? Computer Simulation of Healthy Subjects and Heart Failure Patients. *J Appl Physiol* 2006.
133. van der Kooy KG, van Hout HP, van Marwijk HW, de Haan M, Stehouwer CD, Beekman AT: Differences in heart rate variability between depressed and non-depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, 21:147-150.
134. Van Hoogenhuyze D, Weinstein N, Martin GJ, Weiss JS, Schaad JW, Sahyouni XN, Fintel D, Remme WJ, Singer DH: Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991, 68:1668-1676.

135. Verheyden B, Eijnde BO, Beckers F, Vanhees L, Aubert AE: Low-dose exercise training does not influence cardiac autonomic control in healthy sedentary men aged 55-75 years. *J Sports Sci* 2006, 24:1137-1147.
136. Villareal RP, Liu BC, Massumi A: Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr Atheroscler Rep* 2002, 4:120-127.
137. Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, Deurenberg P, Van Staveren WA: A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1991, 23:974-979.
138. Wang X, Thayer JF, Treiber F, Snieder H: Ethnic differences and heritability of heart rate variability in African- and European American youth. *Am J Cardiol* 2005, 96:1166-1172.
139. Winkler G, Döring A: Kurzmethoden zur Charakterisierung des Ernährungsmusters: Einsatz und Auswertung eines Food-Frequency-Fragebogens. *Ernährungs-Umschau* 1995, 42:289-291.
140. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG: Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978, 2:52-53.
141. Yotsukura M, Koide Y, Fujii K, Tomono Y, Katayama A, Ando H, Suzuki J, Ishikawa K: Heart rate variability during the first month of smoking cessation. *Am Heart J* 1998, 135:1004-1009.
142. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364:937-952.
143. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, Lowel H: Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006, 114:153-159.

5. Anlagen

SAS-Programmcodes für Regressionsmodelle und generalisierte additive Modelle

```
*Makro für allgemeine lineare Modelle zum Einfluss eines stetigen RF auf
HRV, altersadjustiert;
%macro mixs(datein,vary,byvar,varx,titel);
  ods exclude all;
  proc sort data=&datein; by &byvar; run;
  proc glm data=&datein ;
  by &byvar ;
  model &vary= &varx alter / solution CLPARM /*outpred=test*/;
  ods output NObs=N_&varx;
  ods output OverallANOVA=Anova_&varx;
  ods output ParameterEstimates=Loesung_&varx;
  title "proc glm (&vary), sex specific";
  run; quit;run;
  ods exclude none;
  proc print data=N_&varx noobs ;
  title "Anzahl Beobachtungen für HRV (&vary) - &titel Zusammenhang" ;
  run;
  proc print data=Anova_&varx noobs;
  title "Anova für HRV (&vary) - &titel Zusammenhang";
  run;
  proc print data=Loesung_&varx noobs;
  title "Lösung für HRV (&vary) - &titel Zusammenhang";
  run;
%mend mixs;

*Makro für generalisierte allgemeine Modelle zum Einfluss eines stetigen RF
auf HRV, altersadjustiert;
%macro gam(datein, file, vary, param, loess);
  ods rtf file="U:\dissertation\Outputs\GAM\&file_20min..rtf";
  ods graphics on;
  proc sort data=&datein; by sex; run;
  proc gam data=&datein plots(clm);
  by sex;
  model &vary = param(&param)loess(&loess) / method=gcv dist=gaussian;
  output out=PredGAM UCLM LCLM Predicted;
  ods output FitSummary=FitSummary
  ParameterEstimates=ParameterEstimates;
  run;
  ods graphics off;
  ods rtf close;
%mend gam;
```

6. Thesen

- (1) Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität (HRV) ist ein Marker der autonomen Dysfunktion sowie Risiko- und Prognosefaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität.
- (2) Körperliche Inaktivität, Rauchen, fettreiche Ernährung und starker Alkoholkonsum sind wesentliche verhaltensbezogene Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse.
- (3) Das Ziel der Arbeit war die Untersuchung des Zusammenhangs gesundheitsrelevanter Verhaltensweisen mit der autonomen Funktion des Herzens, gemessen am Parameter HRV.
- (4) Analysiert wurden die Daten von 1546 Probanden im Alter von 45-83 Jahren (732 Frauen und 814 Männer) der Basiserhebung der CARLA-Studie. Die CARLA-Studie ist eine Kohortenstudie in der älteren Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle (Saale).
- (5) Die HRV-Parameter SDNN (*standard deviation of normal-to-normal intervals*) aus der Zeitbereichanalyse sowie LF (*low frequency power*), HF (*high frequency power*) und LF/HF aus der Frequenzbereichanalyse wurden aus 20-Minuten-EKGs berechnet.
- (6) Frauen haben im Vergleich zu Männern höhere zeit- und frequenzbezogene HRV-Werte. Mit zunehmendem Alter sinkt die HRV, wobei speziell bei Männern im höheren Alter ein Wiederanstieg zu verzeichnen ist. Es ist zu vermuten, dass diesem Anstieg eine höhere Prävalenz an abnormalen Herzfrequenzmustern in älteren Populationen zugrunde liegt.
- (7) Eine erhöhte körperliche Aktivität, speziell eine sportliche Aktivität, ist tendenziell, wenngleich statistisch nicht signifikant, mit einer erhöhten HRV assoziiert. Männer mit erhöhtem Sportindex weisen eine höhere SDNN auf; bei sportlich aktiven Frauen ist der Energieverbrauch positiv mit der LF-Power und dem LF/HF-Quotienten assoziiert.
- (8) Die Menge der insgesamt jemals gerauchten Tabakwaren sowie die Menge der aktuell gerauchten Tabakwaren sind, in Abhängigkeit vom untersuchten Parameter, tendenziell mit der HRV assoziiert. Bei Männern sind sowohl die Menge der gegenwärtig gerauchten Tabakwaren als auch die kumulierte Anzahl jemals gerauchter Tabakwaren mit einem

reduzierten LF/HF-Quotienten korreliert. Bei Frauen ist die LF-Power gegenläufig mit der kumulierten Anzahl jemals gerauchter Tabakwaren assoziiert.

- (9) Die Menge des aktuell konsumierten Alkohols ist schwach mit der HRV assoziiert. Die auf der Grundlage generalisierter additiver Modelle gefundenen Zusammenhänge deuten darauf hin, dass Personen mit moderatem Alkoholkonsum eine geringfügig erhöhte HRV besitzen.
- (10) Ein *a priori* definiertes gesundes Ernährungsmuster zeigt keine Assoziation mit der HRV.
- (11) Die gezeigten Ergebnisse bestätigten sich in Subgruppenanalysen bei Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen und bei Personen ohne Diabetes mellitus.
- (12) Die Ergebnisse der CARLA-Studie weisen auf einen im Querschnitt lediglich schwachen Zusammenhang von gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen und zeit- und frequenzbezogenen HRV-Parametern hin. Die Ergebnisse deuten im Kontext mit der Literatur auf eine von verhaltensbezogenen Risikofaktoren kurzfristig eigenständigen Wertigkeit der HRV bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte hin.
- (13) Zur vollständigen Beurteilung einer Mediatorfunktion der eingeschränkten HRV sind prospektive Analysen von Follow-up-Daten erforderlich.

Tabellarischer Lebenslauf

Schul- und Berufsausbildung:

- * 1978-1980 POS Johannes R. Becher Karl-Marx-Stadt (Chemnitz)
 - * 1980-1988 POS N. K. Krupskaja Halle
 - * 1988-1990 Ausbildung zum Facharbeiter für Holzbearbeitungstechnik Opernhaus Leipzig
 - * 1991-1994 Schule des zweiten Bildungsweges Halle
 - * 1994 Abitur (Prädikat gut)
-

Studium:

- * 1994-1999 Studium der Sportwissenschaft an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
 - * Abschluss: Diplom (Prädikat gut)
 - * 2001-2003 Postgradualstudium Public Health – Gesundheitswissenschaften an der Technischen Universität Berlin
 - * Abschluss: Master of Public Health (Prädikat sehr gut)
-

Beruflicher Werdegang:

- * 2000 - 2001 Diplomsportlehrer in der Rehabilitationsklinik „Dübener Heide“ Bad Schmiedeberg
- * 2001 - 2003 Diplomsportlehrer im PARAMOUNT- Medical Center Halle/S.
- * seit Februar 2003 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Halle, den 30.06.07

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Ort, Datum

Alexander Kluttig

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich keinen früheren Promotionsversuch unternommen habe.

Ort, Datum

Alexander Kluttig

Hinweis auf Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit

Ergebnisse dieser Arbeit wurden bisher nicht publiziert. Ein Manuscript mit dem vorläufigen Titel „*The association of heart rate variability with health behaviour in an elderly general population*“ ist in Vorbereitung. Teile der Arbeit wurden auf internationalen und nationalen Kongressen vorgestellt.

29.06.2006 Utrecht, IEA European Congress of Epidemiology 2006 (Vortrag)

Kluttig A, Greiser KH, Schumann B, Kuss O, Kors JA, Swenne CA, Werdan K, Haerting J: Heart rate variability is associated with cardiovascular risk factors in an elderly general population. Eur J Epidemiol 2006, 21 (Supplement 13): 58.

21.09.2006 Greifswald, 1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (Vortrag)

Kluttig A, Greiser KH, Schumann B, Kuss O, Kors JA, Swenne CA, Werdan K, Haerting J: Körperliche Aktivität und Herzfrequenzvariabilität (HRV) in der älteren Allgemeinbevölkerung – Ergebnisse der CARLA-Studie. Tagungsband 2006, 74.

Das Design und die Methoden der den Ergebnissen zugrunde liegenden CARLA-Studie wurden 2005 publiziert.

Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Kors JA, Swenne CA, Kuss O, Werdan K, Haerting J: Cardiovascular disease, risk factors and heart rate variability in the elderly general population: design and objectives of the CARdiovascular disease, Living and Ageing in Halle (CARLA) Study. BMC Cardiovasc Disord 2005, 5:33.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting für die Möglichkeit, im Rahmen der CARLA-Studie wissenschaftlich am Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zu arbeiten. Darüber hinaus möchte ich mich bei Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting für die Unterstützung und Betreuung der Arbeit bedanken.

Bei Frau OÄ Dr. med. Karin Halina Greiser, Frau Barbara Schumann sowie dem gesamten CARLA-Team möchte ich mich für die Unterstützung und wunderbare Zusammenarbeit während meiner Mitarbeit an der CARLA-Studie bedanken. Nicht zuletzt gilt mein Dank den 1779 Probanden der CARLA-Studie.

Dr. rer. nat. Oliver Kuss gilt mein Dank für die hilfreichen Diskussionen zu statistischen und methodischen Problemen sowie für die Unterstützung bei der SAS-Programmierung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Isabelle und meinen Eltern für ihre in jeglicher Hinsicht liebevolle Unterstützung.

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