

Matthias Fenzl, Christian Schlegel

Medizinisches Zentrum, Swiss Olympic Medical Center Bad Ragaz

Herzratenvariabilität – Diagnosemittel für die Gesundheit: altersbezogene Effektgrößen

Zusammenfassung

Die Task Force European Society of Cardiology hat nur grobe Herzratenvariabilität (HRV) – Richtwerte zur Orientierung veröffentlicht, jedoch keine nach Alterskategorien und Geschlecht aufgeteilte Referenzwerte. Es liegen auch keine nach Methodeinflüssen von zeitbezogenen Messungen differenzierte Normwerte vor. Deshalb haben wir HRV-Effektgrößen aus Einzelstudien mit altersgemässen und geschlechtsspezifischen Angaben zusammengetragen. Die gepoolten Kennwerte wurden hinsichtlich Geschlecht, Alter und Methodenunterschiede aufgeteilt. Männer und Frauen unterschieden sich nicht in ihren HRV-Eigenschaften. Beide Geschlechter wurden daher zusammengenommen. Dies lieferte Normwerte mit Prozentrangskalen für klassische HRV-Indizes für 6 Altersstufen. Es besteht eine signifikante, negative Alterskorrelation, die sich am besten als eine quadratische Funktion beschreiben lässt. Die Korrelationskoeffizienten nehmen Werte zwischen 0.49 und 0.88 an ($p < 0.01$). Die Datenbasis enthält auch Minimalnormen (Cut points) für Aussagen zu Morbiditätswahrscheinlichkeit beim Vorliegen kritischer HRV-Werte. Die zeitbezogenen Indizes von Kurzzeit- und Langzeitregistrierungen unterschieden sich signifikant, weshalb sie getrennt aufgeführt wurden.

Summary

The Task Force of the European Society of Cardiology has recommended several reference values of heart rate variability (HRV) for clinical guidance, but neither established HRV standards for various age and sex categories nor studied the effects of 24 h-measures compared with 5 min-segments. Therefore, we gathered HRV data from studies distinguishing between gender and different stages of age. The pooled data were separated regarding gender, age, and method differences. As men and women did not differ concerning HRV, we merged the data again. Thus, we could establish standard parameters of HRV for 6 ageing classes. HRV showed a significant negative correlation with age, which are best described by a quadratic function. Spearman's rank correlation coefficients differ between 0.49 and 0.88 ($p < 0.01$). The data base contains also minimal values (cut points), which allow to predict the morbidity once critical HRV values were reached. As short- and long-term HRV measurements differ significantly, different normal range values were established.

Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie» 58 (4), 134–140, 2010

Einleitung

Die Entwicklung geeigneter Methoden zur Erfassung der autonomen Herzrhythmusregulation hat zu einer breiten diagnostischen Anwendung geführt, so beispielsweise bei der Stressmedizin, die im Variabilitätsmass einen abhängigen Parameter für psychische Gesundheit findet. Die Schwankungen der Herzperiodendauer, auch Herzratenvariabilität (HRV) genannt, sind Ausdruck der sympathischen und parasympathischen Aktivität. Permanent erhöhter Stress mit entsprechendem Sympathikotonus äussert sich in überwiegend langwelligen Schwankungen. Das neurovegetative Regulationssystem ist dann nur eingeschränkt an innere und äussere Belastungen anpassungsfähig. Dies lässt sich u.a. am gestörten Schlafrythmus erkennen, wie das beispielsweise für die Fibromyalgie an desynchronisierten REM-Phasen des Nachtschlafes gezeigt wurde (Martinez-Lavin et al. 1998): die autonome Balance des vegetativen Nervensystems ist zum Sympathikus hin verschoben; dieser überträgt sich dabei verstärkt auf den autonomen Herzrhythmus, gleichzeitig ist die Vagusaktivität abgeschwächt.

HRV-Analysen werden heute als Stütze vieler Krankheitsabklärungen und in der Vorsorgemedizin im Sinne eines Check up verwendet. Die Standardabweichung der Herzperiodendauer ist seit 1987 methodologischer Standard für die Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes nach Herzinfarkt (Kleiger et al. 1987).

Prädiktiver Wert wird der HRV auch für die Früherkennung von Diabetes mellitus und seiner langfristigen Risikosteigerung für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zuerkannt (ESC/NASPE 1996, Migliaro et al. 2003, Risk et al. 2001). Zunehmend wird die HRV-Methode für Verlaufsabklärungen im Rahmen eines ambulanten oder stationären Klinikaufenthalts eingesetzt. Innerhalb der Sportmedizin kommen der HRV in der Belastungssteuerung und in den akuten Anpassungen an Training mehr und mehr Bedeutung zu (Aubert et al. 2003, Carter et al. 2003, Cornelissen et al. 2009, Hottenrott und Hoos 2008, Hottenrott et al. 2006).

Zur Verbreitung der HRV-Methode hat die Verfügbarkeit moderner, digitaler Hochfrequenz-24-h-EKG-Schreiber beigetragen. Teilweise wird die HRV auch als Kurzzeitmessung (Short-term-period-assessment) mit Minicomputern während ruhigem Liegen in 5–10-min-Abschnitten mit und ohne Taktatmung oder in Form des Orthostase- und Valsalvamanövers erfasst. Es liegen bereits vergleichende Studien von Ergebnissen verschiedener Messsysteme und Softwareapplikationen vor, die im Allgemeinen gut übereinstimmen (Bürklein et al. 2005, Nunan et al. 2008). Die verschiedenen Geräteanbieter von Messverfahren der HRV haben in ihre Softwareroutinen anwenderfreundliche Analysemethoden und Rating-Systeme aufgenommen. Diese beinhalten automatisierte Datenberechnungen bis hin zu diagnostischer Befundung und Interpretation.

Zur Auswertung HRV-gestützter Untersuchungsergebnisse wird meist der Patienten-Wert mit einem Normalbereich verglichen, welcher anhand gesunder Kontrollpersonen erhoben wurde. Als untere und obere Normwertgrenzen für Gesundheit werden Interquartilabstand (Perzentile 25 und Perzentile 75) oder Perzentilwerte eingesetzt, mit dem niedrigsten und dem höchsten Prozentrang (Perzentile 5 bzw. 95). Gängige Angaben sind auch Punktschätzer der Verteilung wie Median, Mittelwert und Standardabweichung. Ein Analyseergebnis wird als normal angesehen, wenn es in den Normbereich fällt; dieser wurde für Frauen und Männer zwischen 18 und 70 Jahren bestimmt. Idealerweise sollten die Angaben neben der zirkadianen Erfassung im 24-h-Profil sich zusätzlich auf Tag-Nacht-Unterschiede beziehen, um die stärker hervortretenden vagal modulierten Schaltkreise im Nachtrhythmus vom Tag unterscheiden zu können.

ESC/NASPE (1996) hat nur grobe Richtwerte zur Orientierung veröffentlicht, jedoch keine nach Alterskategorien und Geschlecht aufgeteilte Referenzwerte. Dies wegen zu geringer Teilnehmerzahlen, Beschränkung auf bestimmte Alterskategorien, unterschiedlicher Verwendung von mathematischen Definitionen und Berechnungsmethoden und verschieden langer Aufzeichnungsdauer, was eine Vergleichbarkeit der Studien erschwert. Auch im Positionspapier der ACCCT (1993) wird auf fehlende prospektive Longitudinalstudien zur Beurteilung der Sensitivität, Spezifität der HRV-Indizes und deren Bedeutung für Morbidität und Mortalität aufmerksam gemacht.

Zwischenzeitlich werden in Kohortenstudien Referenzwerte für Langzeiterfassungen mitgeteilt. Dagegen bleibt die Datenlage bei den Kurzzeiterfassungen unübersichtlich. Soweit vorhanden haben wir HRV-Parameter aus vorhandenen Studien für beide Methoden (Long-/short-term-assessments) extrahiert und daraus verlässliche Kennwerte nach Alter, Geschlecht, Tag- und Nachtzeit erstellt. Eine statistische Aufarbeitung der Messdaten aus Einzelstudien ist nicht nur für die Beurteilung der eigenen Praxis von Belang; sie ist auch im Hinblick auf sich an Normwertvergleichen anlehrende Untersuchungen bedeutungsvoll.

Material und Methoden

Variablen: Die analytischen Verfahren der HRV, Zeitbereichs-, Frequenzbereichsanalysen und nichtlineare Dynamik, beziehen sich in unterschiedlicher Weise auf die Dauer aller normalen RR-Intervalle. Ihnen gemeinsam ist, dass mit Hilfe von statistischen Berechnungen allgemeine Aussagen über das Ausmass der Herzfrequenzvariabilität gemacht werden (Oeri et al. 1992, ESC/NASPE 1996, Tab. 1). Das Teilgebiet der nichtlinearen Dynamik mit den Methoden «fraktale Dimension des Herzschlags», «1/f-Fluktuationen», «Return maps» und «Phase plane plots» bleibt wegen der unübersichtlichen Datenlage mit teilweise schwer verständlichen mathematischen Algorithmen unberücksichtigt (Beckers et al. 2006, Manis et al. 2007, Schmitt und Ivanov 2007). Weitere Untersuchungen sind im Gang, teils fließen Analysemethoden als diagnostisches Instrumentarium bereits in Softwareapplikationen mit ein (Niskanen et al. 2004).

Suchstrategie: In elektronischen Datenbanken (Medline, Pubmed, Cochrane) wurden nach den Schlüsselwörtern cardiac autonomic function, HRV, short term, long term entsprechende Publikationen gesucht. Berücksichtigung fanden Biografien, die die Guidelines erfüllten, wie sie von Malik et al. (1996) und ESC/NASPE (1996) festgehalten sind. Diese stellen bei der Vielfalt der Verarbeitungstechniken der HRV einen methodologisch weithin anerkannten Konsens dar. Auch wurde auf eine persönliche handverlesene Literatursammlung zurückgegriffen. Die so gefundenen Bibliografien wurden nach Literaturhinweisen für weitere Fundstellen durchgesehen.

Review Prozess: Als a-priori-Kriterien für einen Ausschluss wurden die methodischen Mindeststandards entsprechend der Richtlinien und Handlungsempfehlungen der ESC/NASPEf (1996) zu Grunde gelegt, was auch bedeutete, dass schlecht dokumentierte Primärstudien ausgeschlossen wurden. Vorausgesetzt wurde eine

Index	Einheit	Beschreibung
Zeitbereichsparameter		
RMSSD	ms	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle. Marker für die selektive Beurteilung der efferenten Vagusaktivität und des parasympathischen Einflusses auf das Herz.
pNN50	%	Prozentsatz (Anzahl) aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen. Der Wert gibt Aufschluss über hohe spontane Änderungen der Herzfrequenz.
SDNN	ms	Standardabweichung aller RR-Intervalle beinhaltet Schwankungen über kürzere sowie weiter auseinanderliegende Zeiträume.
SDANN	ms	Standardabweichung aus den Mittelwerten von 288 5-min-RR-Intervall-Abschnitten erfasst langfristige Schwankungen.
SDNNI	ms	Die kurzfristige Variabilität der normalen RR-Intervalle erfasst man durch die Berechnung des Mittelwertes der innerhalb von 5-Minuten-Intervallen gebildeten RR-Intervall-Standardabweichungen während einer 24-h-Messung.
Frequenzparameter		
LF	ms ²	Leistungsdichtespektrum von > 0.04 bis 0.15 Hz, prozentualer LF-Anteil am Gesamtspektrum. Dieser Parameter charakterisiert die Power der niedrigen Frequenzanteile und kann auf parasympathische wie auch auf sympathische Aktivität zurückgeführt werden.
HF	ms ²	Leistungsdichtespektrum von > 0.15 bis 0.4 Hz, prozentualer HF-Anteil am Gesamtspektrum, vermittelt durch respiratorischen bedingte Modulationen der parasympathischen Aktivität.

Tabelle 1: HRV-Parameter des Zeit- und Frequenzbereichs

Samplingrate von 250 Hz. Die dabei um mehr als 30% von einem gleitenden Referenzwert abweichenden RR-Intervalle müssen geglättet und der fehlende Wert ersetzt worden sein. Der Ausschluss (super)ventrikulärer Extrasystolen hatte blickdiagnostisch durch erfahrene Prüfer zu erfolgen. Insgesamt wurde eine Aufzeichnungszeit bei den Langzeiterfassungen von mehr als 18 h vorausgesetzt, wobei die Anzahl Artefakte höchstens 10% betragen durfte. Bei den Kurzzeitaufzeichnungen werden die Bearbeitungsschritte wie Glättung, lineare Interpolation, Auswertung in mindestens 5-min-Segmenten mit definierter Anzahl an Datenpunkt-Resampling und Datensätzen von altersentsprechenden, wenn vorhanden auch von geschlechtsspezifisch getrennten Werten vorausgesetzt.

Statistische Homogenität: Bei den Publikationen wurde auf eine zahlenmässige Gewichtung der Substichproben verzichtet, die Kollektive weisen Teilnehmerzahlen von n > 50 auf (Tab. 2). Berücksichtigung fanden Studien mit Alterskorreliertheit von bis zu 7 Lebensdekaden oder bestimmten Altersabschnitten.

Verfahren der beurteilenden Statistik: Die nach Alter und Geschlecht mitgeteilten Kennwerte wurden über 7 Dekaden mit Angaben zur mittleren Tendenz und dem unteren und oberen Quartil wiedergegeben. Den systematischen Zusammenhang zwischen den Variablen und dem Alter beschreibt eine Regressionsfunktion. Die Regressionsgerade wurde aus den Medianwerten der Alterskategorien gebildet. Der Grad des Zusammenhangs zwischen den beiden Merkmalen kennzeichnet der Spearmansche Rang-Korrelationskoeffizient. Für den Methodenvergleich (Vergleich von zirkadian erhobenen Messwerten mit Kurzzeitmessungen) und für die Geschlechtsunterschiede wurden die Verteilungen in den einzelnen Alterskategorien mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test auf Homogenität geprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf ein Alpha von 0.05 festgelegt.

Autor	Jahr	N	Subgruppe	Lagemasse	Alter	Studientyp
Long-term period assessments						
Cowan et al.	1994	111	m/w	M±S	50–65	Querschnitt
Bigger et al.	1995	274	m/w	M±S	40–69	Kohorte
Yamasaki et al.	1996	210	m/w, T/N	M±S	20–78	Kohorte
Jensen-Urstad et al.	1997	102	m/w	M±S	20–69	Kohorte
Stein et al.	1997	60	m/w	M±S	33–67	Kohorte
Umetani et al.	1998	260	m+w	M±S	20–99	Kohorte
Ramaekers et al.	1998	141	m/w	M±S	<30–> 60	Kohorte
Pikkujamsa et al.	1999	78	m/w, T/N	M±S	15–> 60	Kohorte
Sowsnowski et al.	2002	296	m+w	Median	<35–> 55	Kohorte
Bonnemeier et al.	2003	166	m+w	M±S	20–70	Kohorte
Antelmi et al.	2004	653	m/w	M±S	20–> 60	Kohorte
Felber et al.	2006	499	m/w	Perzentile	20–80	Follow-up
Short-term period assessments						
Liao et al.	1995	423	m+w	M±S	40–60	Follow-up
Piccirillo et al.	1995	83	m/w	Median	45–65	Kohorte
Tsuji et al.	1996	442	m/w	M±S	30–40	Kohorte
Kuo et al.	1999	1070	m	M±S	40–70	Kohorte
Fagard et al.	1999	424	m+w	M±S	20–80	Kohorte
Fukusaki et al.	2000	373	m+w	M±S	20–70	Kohorte
Agelink et al.	2001	356	m+w	M±S	20–70	Kohorte
Sloan et al.	2005	756	m/w	M±S	40–50	Kohorte

Tabelle 2: Studiencharakteristika; N = Anzahl Teilnehmer; m+w = geschlechtsspezifisch getrennte Daten; m/w = Pooling der Geschlechter; M±S = Mittelwert und Standardabweichung; T/N = Tag-/Nachtunterschiede

Resultate

Insgesamt erfüllten 12 Studien mit 24-h-Langzeit-EKG-Aufzeichnung die Einschlusskriterien (Tab. 2), ausgeschlossen wurden die Arbeiten von Burr et al. (2006), Huikuri et al. (1996), Martinez-Lavin et al. (1998), Migliaro et al. (2003), Min et al. (2008), Yeragani et al. (1997) und Ziegler et al. (1999) wegen zu geringer Teilnehmerzahlen oder Zugehörigkeit zu soziokulturellen Spezialgruppen oder vermischten Teilgruppen zur Frage der Panelmortalität. Von den 16 Studien mit Kurzeitaufzeichnung wurden 8 Studien (Acharja et al. 2004, Kamath et al. 1991, Lipsitz et al. 1990, Sevre et al. 2001) wegen zu geringer Fallzahl (< 50), zu schwieriger Datenextraktion (Galuszka et al. 2002, Laitinen et al. 2004) oder wegen der Einordnung der Zahlenwerte in andere Kategorien (Brien et al. 1996, Ziegler et al. 1992) ausgeschlossen. Letztlich standen 8 Studien (Tab. 2) für die Gewinnung von Indices zur Verfügung. Für das Rhythmusmass im Zeitbereich konnten keine statistisch umfassenden Kontrollwerte Gesunder generiert werden. Diesbezüglich liegen Einzelstudien mit mehr oder weniger kompletten Datensätzen vor (Acharja et al. 2004, Agelink et al. 2001, Aysin et al. 2007, Fukusaki et al. 2000, O'Brien et al. 1996, Sloan et al. 2005, Tsuji et al. 1996, Ziegler et al. 1992). Auch für ein Splitting in geschlechtsspezifische Subsets ist die Datenlage bei den Kurzeitaufzeichnungen nicht ausreichend, sodass die Ausprägung der HRV zwischen den Geschlechtern hier ungeklärt bleibt. Nicht alle der eingeschlossenen Studien repräsentieren durchgängig alle Altersklassen, viele der Studien beziehen sich mit ihren Angaben auf die zweite Lebenshälfte, wo die Prävalenz von ischämischen Herzkrankungen und Störungen der Glykogensynthese überwiegt.

Die beiden Methoden Kurz- und Langzeiterfassung (short, long) ergeben unterschiedliche logarithmisierte (ln) Masszahlen: lnLF short und lnLF long unterscheiden sich hochsignifikant in allen Altersklassen (Abb. 1), lnHF short und lnHF long signifikant in den Alterskategorien von 35 bis 65 Jahren (Abb. 2).

Als weiterer wichtiger Befund ist festzuhalten, dass alle HRV-Variablen der Langzeiterfassung hinsichtlich ihrer Geschlechtszugehörigkeit keine signifikanten Unterschiede aufweisen, die p-Werte liegen in einem Range von 0.400 bis 1.000 für die jeweiligen Alterskategorien. Alle weiteren differentiellen Kennwerte der explorativen Datenanalyse beziehen sich daher auf gepoolte Datensätze von Männern und Frauen. Die Beziehung der Altersabhängigkeit mit den Variablen RMSSD, pNN50, SDNN, SDANN und SDNNi (für die Erklärungen der Abkürzungen vgl. Tab. 1) ist in den Abbildungen 3–7 dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass die Stichprobenwerte von SDNNi und SDANN stärker streuen als bei den anderen

Parametern, einzelne Punkte liegen weit ausserhalb der Identitätslinie, sodass eine Schätzung eher problematisch ist. Hierzu liefert der Korrelationskoeffizient Anhaltspunkte. Sein Betrag für SDNNi, SDANN liegt zwischen 0.49 und 0.61, was bedeutet, dass etwa 30% der HRV-Änderungen durch das Alter erklärt werden kann.

Ein Splitting in Subsets mit differenzierten Angaben zu Tag-/Nachtunterschieden war wegen der geringen Zahl von Veröffentlichungen nicht möglich (ESC/NASPE 1996, Yamasaki et al. 1996). Aus der Datenbasis wurden auch Minimalnormen aus einzeln vorliegenden Studien (Cut points) zusammengestellt (Tab. 3).

Diskussion

Idealnorm: Das Erstellen von Idealnormen aus kohortenspezifischen Primärstudien hat sich an gesundheitlich relevanten Zielgrössen zu orientieren, wie Lebenserwartung und Risikofaktoren-

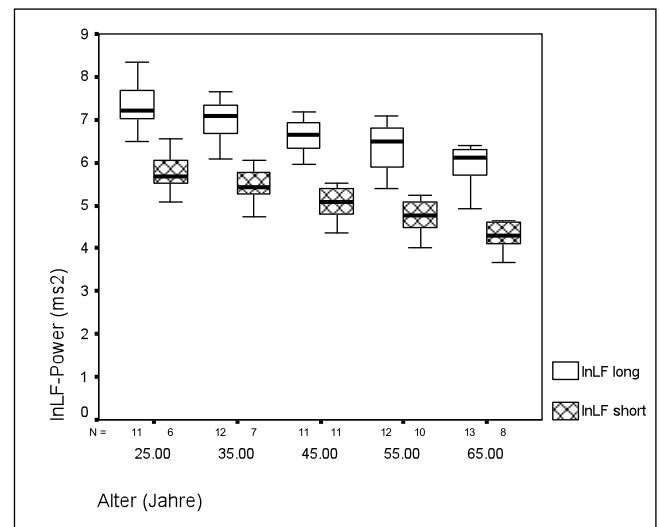


Abbildung 1: Gegenüberstellung der Spektralkomponenten lnLF long vs. lnLF short (ln: natürlicher Logarithmus; LF: Low-frequency Power; long/short: Long/short-term period assessment). Median, Interquartilabstand und kleinster bzw. grösster Messwert für 7 äquidistante Alterskategorien (Altersbreite = 1 Dekade; N = Anzahl Subgruppen; 2501 Teilnehmer). lnLF long: $y = 16.289x - 0.2405$; $r = 0.76$; $p < 0.01$; lnLF short: $y = -0.0383x + 6.8484$; $r = 0.75$; $p < 0.01$.

Autor	Dekade	rMSSD	pNN50	SDNN	SDNNi	SDANN	lnLF	lnHF
Kleiger et al. 1987				40		50		
Molgaard et al. 1994				78				
Malik et al. 1990				63		57		
ESC/NASPE 1996		< 15	< 0.75	< 50	< 30	< 40		
Ramaekers et al. 1998				72		57		
Stein et al. 1997		< 17.5	< 5%	< 70	< 30	< 55		
Sowsnowski et al. 2002	< 35			117		96		
	35–44			91		79		
	45–55			89		77		
	>55			89		76		
Felber et al. 2006	30						8.5	4.0
	40						7.1	3.5
	50						6.2	3.1
	60						5.5	2.9

Tabelle 3: Cut-off-Werte für die Trennung von normalen gegen pathologische Werte.

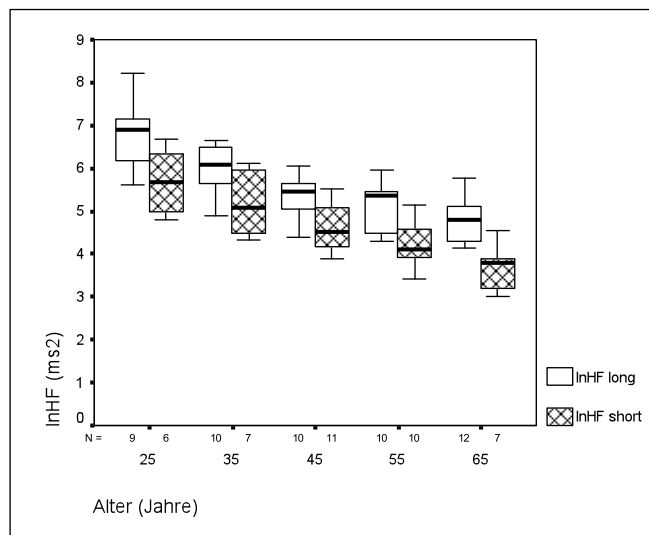


Abbildung 2: Gegenüberstellung der Spektralkomponenten lnHF long vs. lnHF short (ln: natürlicher Logarithmus; HF: High-frequency Power; long/short: Long/short-term period assessment). Median, Interquartilabstand und kleinster bzw. grösster Messwert für 7 äquidistante Alterskategorien (Altersbreite = 1 Dekade; N = Anzahl Subgruppen; 2501 Teilnehmer). lnHF long: $y = 21.3x - 0.3603$; $r = 0.78$; $p < 0.01$; lnHF short: $y = -0.0435x + 6.6979$; $r = 0.73$; $p < 0.01$.

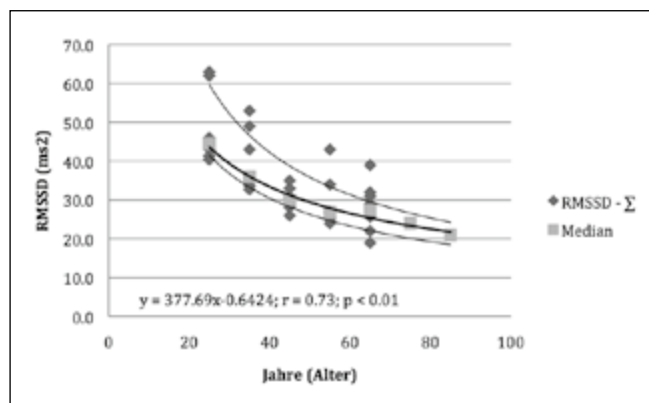


Abbildung 3: Median (P50; fette Linie) und Interquartilabstand (P25, P75; gestrichelte Linien) für 7 äquidistante Alterswerte für RMSSD (vgl. Tab. 1) des Langzeitverfahrens sowie korrelativer Zusammenhang zwischen RMSSD und Alter. Subgruppen mit 1594 Studienteilnehmern.

reduzierung. Solche Zusammenhänge lassen sich mit dem Studienmaterial nur schwer belegen. Zwar steht für die Aussage über eine präventivmedizinische Bedeutung ein hinreichend grosses Zahlenmaterial von 2608 (Langzeiterfassung), respektive 3844 (Kurzzeiterfassung), gesunden Versuchspersonen zur Verfügung, allerdings sind longitudinal angelegte Kohortenstudien zur Risikostratifizierung rar (Felber et al. 2006, Liao et al. 1995). Weitere Längsschnittstudien aus geschichteten Stichproben von biografisch vergleichbaren Personen mit und ohne Risikofaktoren sind noch ausstehend. Die umfangreiche Datenbasis mit ihren teils grossen Streuungen einzelner Parameter weist auf unterschiedliche Populationscharakteristika der Einzelstudien hin. In der Praxis könnte die Regel Anwendung finden, den Normalwert innerhalb des unteren und oberen Quantils (P25 und P75) einzugrenzen. Diese Spannweite der Lageparameter kennzeichnet dann näherungsweise den präventiv bedeutsamen Normalwert, der mit grosser Wahrscheinlichkeit in der wahren Verteilungsdichte der beiden Lagemasse zu liegen kommt.

Zusammenhangsstruktur Alter und HRV: Hierfür wurden Regressionsfunktionen bestimmt, die zufällig auftretende Streuungen eliminieren und mit ihrem angeleglichen Kurvenbild die natürlichen altersphysiologischen Verläufe abbilden. Der Zusammenhang der Variablen mit dem Alter liess sich am besten durch eine negative quadratische Regression beschreiben. Die Veränderungen der HRV-Indizes nach Alterskategorien sind auf den Einfluss des chronologischen Alters zurückzuführen. An der Abnahme sind Sympathikus und Parasympathikus gleichermaßen beteiligt (Melo et al. 2005, Stratton et al. 2003). Die deutlichsten Abnahmen wurden zwischen der 2. und 4. Lebensdekade gefunden. Anders als das Kuo et al. (1999) berichten, war kein verstärkter Abwärtstrend nach der 6. Lebensdekade zu erkennen. Einflüsse wie Fitness, Gewohnheiten, Blutdruck konnten in den Arbeiten von Fagard et al. (1999) und Fukasaki et al. (2000) nicht gezeigt werden.

Mit der hier vorliegenden Datenanalyse können die HRV-Indizes für die Risikobeurteilung hinsichtlich Letalität und arhythmogener Ereignisse dienen. lnHF, Marker der vagalen Herzfrequenzmodulation, wird als Prädiktor für Mortalität wie auch zur Bestimmung des biologischen Alters herangezogen und findet Anwendung zur Abschätzung des autonomen Tonus bei Überlastungen, Übertraining und stressbedingten Zuständen vor allem bei Störung des Nachtschlafes.

Geschlechtsunterschiede: Hinsichtlich der Frage nach Geschlechtsunterschieden gehen die Meinungen weit auseinander: Teilweise werden höhere parametrische Werte bei Männern für die gesamte autonome Aktivität (SD, SDANN, Total Power) und im Einzelnen die LF-Power (sympathische Modulationen) mitgeteilt (Fagard et al. 1999, Ramaekers et al. 1998). Hingegen ergeben sich keine Unterschiede bei den vagal modulierten Parametern zwischen

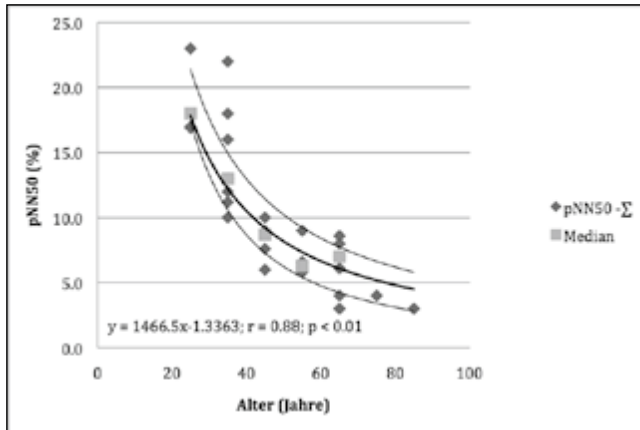


Abbildung 4: Median (P50; fette Linie) und Interquartilabstand (P25, P75; gestrichelte Linien) für 7 äquidistante Alterswerte für pNN50 (vgl. Tab. 1) des Langzeitverfahrens sowie korrelativer Zusammenhang zwischen pNN50 und Alter. Subgruppen mit 1594 Studienteilnehmern.

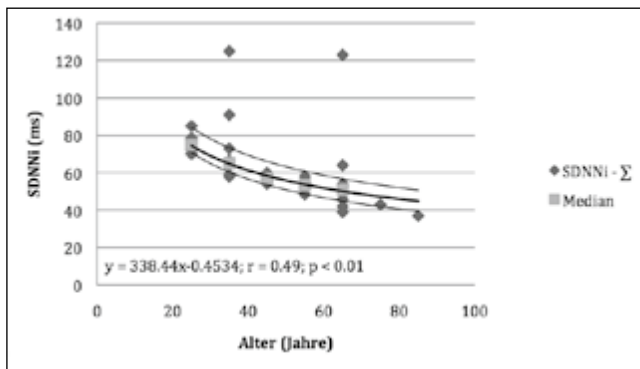


Abbildung 5: Median (P50; fette Linie) und Interquartilabstand (P25, P75; gestrichelte Linien) für 7 äquidistante Alterswerte für SDNNi (vgl. Tab. 1) des Langzeitverfahrens sowie korrelativer Zusammenhang zwischen SDNNi und Alter. Subgruppen mit 2064 Studienteilnehmern.

den Geschlechtern (Ramaekers et al. 1998, Umetani et al. 1998). Niedrigere HRV-Werte bei Männern in allen Alterskategorien finden sich bei Bigger et al. (1995), Hoogenhyze (1991) und Liao et al. (1995). Aus den Beobachtungen wird eine höhere sympathische Aktivität für Männer bzw. eine kardioprotektive Schutzwirkung für Frauen abgeleitet (Felber et al. 2006, Jensen-Urstad et al. 1997, Ramaekers et al. 1998). Es wird angenommen, dass die bei Männern stärker ausgeprägte adrenerge Aktivierungsverschiebung durch das Barorezeptorensystem angeregt wird. Über die LF-Dominanz wird mehr Energie auf das schwingungsfähige Pulsfrequenzsystem übertragen (Jensen-Urstad et al. 1997). Davon ableitend besitzen Östrogene Schutzwirkung, wobei unklar ist, inwieweit sich humorale Faktoren, körperliche Aktivität oder psychologische Faktoren auf die ANS übertragen. Nur bei Bigger et al. (1995) und Jensen-Urstad et al. (1997) waren VLF und LF bei jüngeren Frauen höher, HF verhielt sich bei beiden Geschlechtern gleich.

In Übereinstimmung mit den meisten Untersuchungen kann von einer Angleichung der Werte zwischen den Geschlechtern in der 5. Lebensdekade ausgegangen werden. Die anfänglichen deskriptiven Unterschiede in früheren Lebensabschnitten waren in unserer Analyse statistisch nicht erkennbar. Damit übereinstimmend können in der Framingham-Studie (ACCCT 1993) keine Unterschiede gezeigt werden. In der bekannten Populationsstudie sind die Daten teilweise mit kardiovaskulär kranken Personen vermischt, was eine Interpretation erschwert. Erwähnenswert sind die Arbeiten von Pikkujamsa et al. (1999) und Yamasaki et al. (1996) die diurnale Aktivitäts- und Ruherrhythmen einbeziehen und nach Alter und Geschlecht signifikant unterschiedliche Werte finden.

Cutpoints: Bezogen auf die Erkennung eines Herzinfarkttrisikos spielen offenbar die Alters- und Geschlechtsunterschiede keine

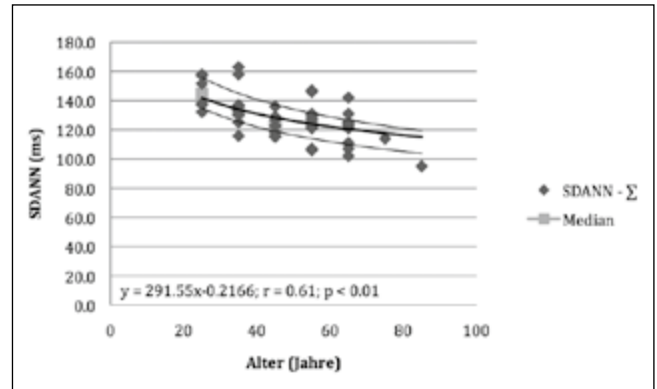


Abbildung 6: Median (P50; fette Linie) und Interquartilabstand (P25, P75; gestrichelte Linien) für 7 äquidistante Alterswerte für SDANN (vgl. Tab. 1) des Langzeitverfahrens sowie korrelativer Zusammenhang zwischen SDANN und Alter. Subgruppen mit 1483 Studienteilnehmern.

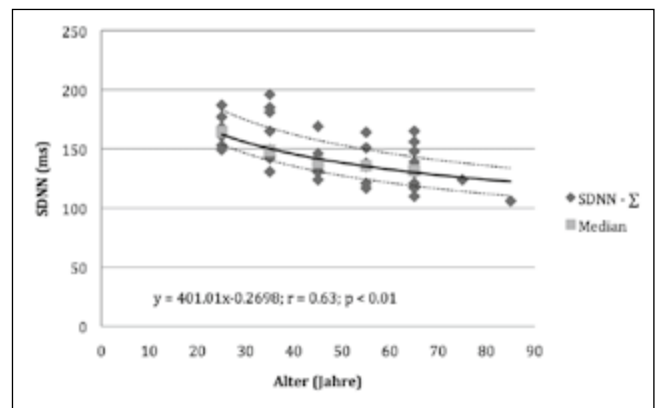


Abbildung 7: Median (P50; fette Linie) und Interquartilabstand (P25, P75; gestrichelte Linien) für 7 äquidistante Alterswerte für SDNN (vgl. Tab. 1) des Langzeitverfahrens sowie korrelativer Zusammenhang zwischen SDNN und Alter. Subgruppen mit 1890 Studienteilnehmern.

Rolle (ACCCT 1993, Stein et al. 1997, Ziegler et al. 1999). Anderer Meinung sind Felber et al. (2006) und Sosnowski et al. (2002), die altersabhängige Cutpoints finden.

Bei der Abschätzung des Prüfwertes interessieren die Unterschreitung kritischer Werte; dies können der unterste Prozentrang (Perzentile 5) oder «Cutpoints for risk of mortality» sein (Tab. 3). Erwartungsgemäss lagen die P5-Werte der HRV-Indizes für 65-Jährige geringfügig höher als die cutpoints for risk of mortality, was auch anzunehmen war, da es sich bei den randständig kleinen Werten von P5 um Restklassen Gesunder handelt, die nicht unkritisch den Cutpoints zuzuordnen sind. Sie rücken zwar in deren Nähe, sind aber noch trennscharf davon entfernt. Gelegentlich wird dennoch der eine oder andere Befund unter die kritische Grenze fallen und es ist dann zu entscheiden, ob weitere Abklärungen notwendig sind; empfehlenswert ist immer eine Wiederholung der Aufzeichnungen.

Übereinstimmungsgrad zeitbezogener Messergebnisse von HRV-Kurzzeit- und Langzeitregistrierungen: Ein weiterer Gegenstand der Untersuchung war die vergleichende Gegenüberstellung der Long- und Short-term-period-assessments: Die Frequenzspektren lnLF und lnHF ergaben signifikant unterschiedliche Ergebnissen in allen Altersklassen. Die Unterschiede erklären sich durch die Minimierung von Störvariablen bei der Kurzzeiterfassung. Im Versuchsdesign wird vor allem Wert auf die Atemfrequenz bei 0.2 Hz (= 12 Atemzüge/min) gelegt, um zu vermeiden, dass kurzweilige Oszillationen bei unregelmässiger Atmung Fluktuationen generieren, die im LF-Band um 0.1 Hz sichtbar werden und sich mit kardiovaskulären Rhythmen überlagern (Aysin et al. 2003, Gerritsen et al. 2000, Pinna et al. 2006, Tripathi et al. 2004). Die zirkadiane Erfassung der HRV während einer 24-h-Periode ist durchmisch

mit einem weiten Spektrum autonomer biologischer Rhythmen und tageszeitlicher Aktivitäten, die sich auf die vegetative Balance niederschlagen. Der Frequenzgehalt einer 24-h-Aufnahme enthält Fluktuationen durch ungleichmässige Atmung während der gesamten Aufzeichnungsdauer. Von daher ist zu verstehen, dass die HRV-Kennwerte nicht identisch sind. Am ehesten noch ist der Nachtzyklus mit den Laborbefunden vergleichbar; aber auch hier wechseln sich REM-Phasen mit Tiefschlafphasen mit typischen Atemmustern ab und führen zu Verschiebungen der vegetativen Ausgangslage.

Bedeutung von HRV-Bestimmungsgrößen für die Sportmedizin: Aus den wenigen verfügbaren Studien von Sportlern (Aubert et al. 2003) lassen sich Referenzwerte für das HRV-Spektrum nicht quantitativ darstellen. Stark verallgemeinernd kann ausgesagt werden, dass Personen, die ein langzeitliches Ausdauertraining betreiben, beispielsweise ein höheres Gesamtleistungsspektrum (Total Power) bzw. eine höhere HF-Spektralleistung aufweisen. Die Werte selbst können aber nicht als leistungsdiagnostische Kenngrößen verwendet werden. Parameter der HRV, die die efferente Vagusaktivität anzeigen, werden im sportlichen Kontext sinnvoller Weise für kurzfristige Regenerationsprozesse (short term fatigue) und darüber zur Belastungssteuerung herangezogen (Bosquet et al. 2009). Offenbar ist dabei der Orthostasetest (Liegen – Stehen) aussagekräftiger als andere Testdurchführungen (Kiviniemi et al. 2007). Evtl. lassen sich durch entsprechende Untersuchungen plötzliche Todesfälle beim Sport vermeiden (Jouven et al. 2005).

Korrespondenzadresse:

Dr. Matthias Fenzl, Medizinisches Zentrum, Swiss Olympic Medical Center Bad Ragaz, 7310 Bad Ragaz, Schweiz. Tel. 079 819 94 26, matthias.fenzl@resortragaz.ch

Danksagung:

Herrn Prof. U. Boutellier für die Durchsicht und Korrektur des Manuskripts

Literaturverzeichnis

- ACCCT Assessment Committee (1993): Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 22: 948–950.
- Acharja R., Ong Wai Sing K., Yi Ping L., Chua T. (2004): Heart rate analysis of normal subjects in various age. *Bio. Med. Eng.* 3: 24–32.
- Agelink M., Malessa R., Baumann B., Majewski T., Akila F., Zeit T., Ziegler D. (2001): Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin. Auton. Res.* 11: 99–108.
- Antelmi I., De Paula R.S., Shinzato A.R., Peres C.A., Mansur A.J., Grupi C.J. (2004): Influence of age, gender, body mass index and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am. J. Cardiol.* 93: 381–385.
- Aubert A., Seps B., Beckers F. (2003): Heart rate variability in athletes. *Sports Med.* 33: 889–919.
- Aysin B., Colombo J., Aysin E. (2007): Comparison of HRV analysis methods during orthostatic challenge: HRV with respiration or without? *Eng. Med. Biol. Soc.*: 5047–5050.
- Beckers F., Verheyden B., Aubert A. (2006): Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 290: H2560–H2570.
- Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinmann R.C. (1995): Variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 91: 1936–1943.
- Bonnemeier H., Wiegand U., Brandes A., Kluge N., Katus H., Richardt G., Potratz J. (2003): Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 14: 791–799.
- Bosquet L., Merkari S., Arvisais D., Aubert A. (2008): Is heart rate a convenient tool to monitor overreaching? A systematic review of the literature. *Br. J. Sports Med.* 42: 709–714.
- Burr R.L., Motzer S.A., Chen W., Cowan M.J., Shulman R.J., Heitkemper M.M. (2006): Heart rate variability and 24-hour minimum heart rate. *Biol. Res. Nurs.* 7: 256–267.
- Bürklein M., Vogt L., Banzer W. (2005): Messverfahren zur Erfassung der Herzfrequenzvariabilität – eine vergleichende Studie. *Dtsche Zschr. Sportmed.* 56: 415–421.
- Carter J.B., Banister E.W., Blaber A.P. (2003): Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med.* 33: 33–46.
- Cornelissen V., Verheyden B., Aubert A., Fagard R. (2009): Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate-variability. *J. Hypertens.* 24: 175–182.
- Cowan M.J., Pike K., Burr R.L. (1994): Effects of gender and age on heart rate variability in healthy individuals and in persons after sudden cardiac arrest. *J. Electrocardiol.* 27: 1–9.
- ESC/NASPE (1996): Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93: 1043–1065.
- Fagard R., Pardaens K., Staessen J. (1999): Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. *J. Hypertens.* 17: 1589–1599.
- Felber D., Schindler C., Schwartz J. (2006): Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors. Results of the SAPALDIA study. *Europace* 8: 521–529.
- Fukusaki C., Kawakubo K., Yamamoto Y. (2000): Assessment of the primary effect of aging on heart rate variability in humans. *Clin. Auton. Res.* 10: 123–130.
- Galuszka J., Stejskal P., Lukl J., Zapletalova J. (2002): Assessment of spectral analysis of heart rate variability in patients with history of atrial fibrillation by means of age-dependent parameters. *Biomed. Papers* 146: 81–85.
- Gerritsen J., TenVoorde B., Dekker J., Kostense P., Bouter L., Heethaar R. (2000): Baroreflex sensitivity in the elderly: influence of age, breathing and spectral methods. *Clin. Sci.* 99: 371–381.
- Hoogenhuuzye D., Weistein N., Martin G. (1991): Reproducibility and relationship 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.* 68: 1668–1676.
- Hottenrott K., Hoos O. (2008): Herzfrequenzvariabilität im Sport – Gesicherte und neue Erkenntnisse. In: Herzfrequenzvariabilität: Risikodiagnostik, Stressanalyse, Belastungssteuerung, K. Hottenrott, O. Hoos, H. Esperer (Hrs.), Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft, Band 192, Czwalina Verlag, S. 34–49.
- Hottenrott K., Hoos O., Esperer H. (2006): Herzfrequenzvariabilität und Sport. *Herz* 31: 544–552.
- Huikuri H.V., Pikkujamsa S.M., Airaksinen K.E. (1996): Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 94: 122–125.
- Jensen-Urstad K., Storck N., Bouvier F. (1997): Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta. Physiol. Scand.* 160: 235–241.
- Jouven X., Empana J.-P., Schwartz P., Desnos M., Courbon D., Ducimetière P. (2005): Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N. Engl. J. Med.* 352: 1951–1958.
- Kamath M., Fallen E., McKelvie R. (1991): Effects of steady state exercise on the power spectrum of heart rate variability. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 428–432.
- Kiviniemi A.M., Hautala A.J., Kinnunen H., Tulppo M. (2007): Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *Eur. J. Appl. Physiol.* 101: 743–751.
- Kleiger R., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. (1987): Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 59: 256–262.
- Kuo T., Lin T., Yang C., Li C., Chen C., Chou P. (1999): Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 277: H2233–H2239.
- Laitinen T., Niskanen L., Geelen G., Länsimies E., Hartikainen J. (2004): Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects. *J. Appl. Physiol.* 96: 2333–2340.
- Liao D., Barnes R.W., Chambless L.E. (1995): Age, race and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analyses of heart rate variability – the ARIC study. Atherosclerosis risk in communities. *Am. J. Cardiol.* 76: 906–912.
- Lipsitz L.A., Mietus J., Moody G.B., Goldberger A.L. (1990): Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. *Circulation* 81: 1803–1810.
- Malik M., Bigger J., Camm A., Kleiger R. (1996): Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur. Heart J.* 17: 354–381.

- Malik M., Farrell T., Camm A. (1990): Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am. J. Cardiol.* 66: 1049–1054.
- Manis G., Nikolopoulos S., Alexandridi A., Davos C. (2007): Assessment of the classification capability of prediction and approximation methods for HRV analysis. *Comput. Biol. Med.* 37: 642–654.
- Martinez-Lavin M., Herosillo A., Rosas M., Soto M. (1998): Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. *Arthr. Rheumat.* 41: 1966–1971.
- Melo R., Santos M., Silva E. (2005): Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 38: 1331–1338.
- Migliaro E., Eng R., Contreras P., Eng M. (2003): Heart rate variability: Short term studies are as useful as Holter to differentiate diabetic patients from healthy subjects. *Ann. Noninvas. Electrocardiol.* 8: 313–320.
- Min K., Min J., Paek D., Cho S., Son M. (2008): Is 5-minute heart rate variability a useful measure for monitoring the autonomic nervous system of workers? *Int. Heart J.* 49: 175–181.
- Molgaard J., Hermansen K., Bjerregaard P. (1994): Spectral components of short-term RR interval variability in healthy subjects and effects of risk factors. *Eur. Heart J.* 15: 1174–1183.
- Niskanen J., Tarvainen M., Ranta-aho P., Karjalainen P. (2004): Software for advanced HRV analysis. *Comp. Method. Progr. Biomed.* 76: 73–81.
- Nunan D., Jakovljevic D., Donovan G., Hodges L., Sandercock G., Brodie D. (2008): Levels of agreement for RR intervals and short-term heart rate variability obtained from the Polar S810 and an alternative system. *Eur. J. Appl. Physiol.* 103: 529–537.
- O'Brien I.A., O'Hare P., Corall R.J. (1986): Heart rate variability in healthy subjects: effects of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br. Heart J.* 55: 348–354.
- Oeri Z., Monir G., Weiss J. (1992): Heart rate variability: frequency domain analysis. *Cardiol. Clin.* 10: 499–537.
- Piccirillo G., Fimognari F.L., Viola E., Marigliano V. (1995): Age-adjusted normal confidence intervals for heart rate variability in healthy subjects during head-up tilt. *Int. J. Cardiol.* 50: 117–124.
- Pikkujamsa S.M., Makikallio T.H., Sourander L.B. (1999): Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence. Comparison of conventional and new methods based on fractals and chaos theory. *Circulation* 100: 393–399.
- Pinna G., Maestri R., La Rovere M., Gobbi E., Fanfulla F. (2006): Effect of paced breathing on ventilatory and cardiovascular variability parameters during short-term investigations of autonomic function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 290: H424–H433.
- Ramaekers D., Ector H., Aubert A.E. (1998): Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur. Heart J.* 19: 1334–1341.
- Risk M., Bril V., Broadbridge C., Cohen A. (2001): Heart rate variability measurement in diabetic neuropathy: review of methods. *Diabet. Technol. Therap.* 3: 63–76.
- Schmitt D., Ivanov P. (2007): Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: a new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293: R1923–R1937.
- Sevre K., Lefrandt J., Nordby G., Os I., Mulder M., Gans R., Rostrup M., Smit A. (2001): Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. *Hypertension* 37: 1351–1356.
- Sloan R., Huang M., Sidney S., Liu K., Williams O., Seeman T. (2005): Socioeconomic status and health: is parasympathetic nervous system activity an intervening mechanism? *Int. J. Epidemiol.* 34: 309–315.
- Sosnowski M., MacFarlane P., Czyz Z., Skrzypek-Wanha J., Boczkowska-Gaik E., Tendera M. (2002): Age-adjustment of HRV measures and its prognostic value for risk assessment in patients late after myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 86: 249–258.
- Stein P.K., Kleiger R.E., Rottmann J.N. (1997): Differing effects of age on heart rate variability in men and woman. *Am. J. Cardiol.* 80: 302–305.
- Stratton J., Levy W., Caldwell J., Jacobson A., May J., Matsuoka D., Madden K. (2003): Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41: 2077–2083.
- Tripathi K. (2004): Respiration and heart rate variability: a review with spectral reference to its application in aerospace medicine. *Ind. J. Aerospace Med.* 48: 64–75.
- Tsuji H., Larson M., Venditti F., Manders E., Evans J., Feldman C., Levy D. (1996): Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The framingham heart study. *Circulation* 94: 2850–2855.
- Umetani K., Singer D., McCraty R., Atkinson M. (1998): Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J. Am. Coll. Cardiol.* 31: 593–601.
- Yamasaki Y., Kodama M., Matsuhisa M. (1996): Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 271: H303–H310.
- Yeragani V.K., Sobolewski E., Kay J. (1997): Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc. Res.* 35: 35–42.
- Ziegler D., Laux G., Dannehl K. (1992): Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analyses, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet. Med.* 9: 166–175.
- Ziegler D., Piolot R., Strassburger K., Lambeck H., Dannehl K. (1999): Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain and nonlinear measures of 24-hour heart rate variability. *Horm. Metab. Res.* 31: 672–679.