

Aus der
Medizinischen Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit und ohne
arterielle Hypertonie unter Einbeziehung der
Nierenretentionsparameter**

-

Eine Analyse im Rahmen der Berliner Altersstudie II
(BASE-II)

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anika Gilles

aus Lissabon

Datum der Promotion: 03.03.2023

In Erinnerung an meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	XI
Abstract.....	0
Einleitung.....	1
1.1 Fragestellung.....	1
1.2 Zielstellung.....	2
Theoretische Grundlagen.....	3
2.1 Die Berliner Altersstudie und die Berliner Altersstudie II.....	4
2.1.1 Rekrutierung der Probanden.....	5
2.1.2 Die Untersuchungen der Berliner Altersstudie II.....	6
2.2 Herzfrequenzvariabilität.....	8
2.2.1 Allgemeine Hintergründe.....	8
2.2.2 Definition.....	9
2.2.3 Messverfahren.....	10
2.2.4 Klinische Bedeutung.....	11
2.3 Arterieller Bluthochdruck.....	12
2.3.1 Allgemeines.....	12
2.3.2 Definition.....	12
2.3.3 Prävalenz.....	13
2.3.4 Klassifikation.....	14
2.3.5 Diagnostik.....	15
2.3.6 Therapie.....	15
2.3.7 Prävention.....	18
2.4 Nierenretentionsparameter.....	18

2.4.1 Allgemeine Hintergründe	18
2.4.2 Glomeruläre Filtrationsrate	18
2.4.3 Einflussfaktoren auf die Nierenretentionsparameter	20
Material und Methodik	21
3.1 Stichprobenbeschreibung	21
3.2 Ausschlusskriterien	21
3.3 Status arterielle Hypertonie	21
3.3.1 Blutdruckmessung	22
3.4 Elektrokardiogramm	22
3.4.1 Langzeit-EKG	22
3.4.2 Messmethode	22
3.4.3 Messparameter	25
3.5 Herzfrequenzvariabilitätsparameter	25
3.6 Laborparameter	26
3.6.1 Blutabnahmen	26
3.6.2 Blutserum-Gewinnung	26
3.6.3 Beurteilung der Laborparameter	27
3.7 Statistische Auswertung	28
Ergebnisse	29
4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	29
4.2 Arterielle Hypertonie	30
4.2.1 Häufigkeitsverteilung der arteriellen Hypertonie	30
4.2.2 Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Bezug auf Alter und Geschlecht	33
4.2.3 Graphische Darstellung der Geschlechtsverteilung	33
4.3 Nierenretentionsparameter	34
4.3.1 Serumkreatinin im Vergleich der Altersgruppen	34
4.3.2 Serumharnstoff im Vergleich der Altersgruppen	34

4.3.3 Glomeruläre Filtrationsrate	34
4.4 Allgemeines Vorgehen der statistischen Auswertung für alle erhobenen Parameter	36
4.5 Betrachtung des HRV-Parameter SDNN	37
4.5.1 Vergleich arterielle Hypertonie und Alter.....	37
4.5.2 Vergleich Serum-Kreatininwert und Alter.....	38
4.5.3 Vergleich Serum-Harnstoffwert und Alter.....	40
4.5.4. Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium I	42
4.5.5. Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium II.....	43
4.6 Betrachtung des HRV-Parameter SDANN	44
4.6.1 Vergleich arterielle Hypertonie und Alter.....	44
4.6.2 Vergleich Serum-Kreatininwert und Alter.....	46
4.6.3 Vergleich Serum-Harnstoffwert und Alter.....	48
4.6.4 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium I	50
4.6.5 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium II.....	51
4.7. Betrachtung des HRV-Parameter pNN50	52
4.7.1 Vergleich arterielle Hypertonie und Alter.....	52
4.7.2 Vergleich Serum-Kreatinin und Alter	54
4.7.3 Vergleich Serum-Harnstoffwert und Alter.....	56
4.7.4 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium I	58
4.7.5 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium II.....	59
4.8. Betrachtung des HRV-Parameters rMSSD	60
4.8.1 Vergleich arterielle Hypertonie und Alter.....	60
4.8.2 Vergleich Serum-Kreatinin und Alter	62
4.8.3 Vergleich Serum-Harnstoffwert und Alter.....	64
4.8.4 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium I	66
4.8.5 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium II.....	67
Diskussion.....	70

5.1 2-h-EKG und HRV-Parameter	70
5.2 Laborparameter	72
5.3 Einfluss des arteriellen Bluthochdrucks auf die HRV	73
5.4 Einfluss von Kreatinin auf die HRV	74
5.5 Einfluss von Harnstoff auf die HRV	75
5.6 Einfluss der eGFR auf die HRV.....	75
5.7 Korrelation von Alter und HRV-Veränderung.....	75
5.8 Limitationen	77
5.9 Ausblick	78
5.10 Zusammenfassung.....	78
5.11 Schlussfolgerung	79
Literaturverzeichnis.....	81
Eidesstattliche Versicherung	XIV
Lebenslauf.....	XV
Danksagung.....	XVI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die untersuchten Zusammenhänge dieser Arbeit.	2
Abbildung 2: Entwicklung der Population der über 65 Jahre alten Menschen in Deutschland, x-Achse: Jahre, y-Achse: Anzahl in %, Daten von der WHO Europa Datenbank.....	3
Abbildung 3: Übersicht des 1. Untersuchungstag der Berliner Altersstudie II.....	6
Abbildung 4: Prävalenz der arteriellen Hypertonie 1998, geschlechtsspezifisch aufgeteilt	13
Abbildung 5: Prävalenz der arteriellen Hypertonie im Vergleich von 1997-99 zu 2008-11 [35]	14
Abbildung 6: Einnahme der antihypertensiven Medikamente in %, im Vergleich von 1998 zu 2008; Quelle: BGS98	16
Abbildung 7: Medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie – mögliche Kombinationen der Medikamente (eigene Darstellung) Stand 2014	17
Abbildung 8: Medikamentöse Therapie Empfehlung laut ESC/EHS Guidelines 2018 ©ESC/EHC 2018 [36] (ACEi =Angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB=Angiotensin receptor blocker, CCB=Calcium channel blocker)	17
Abbildung 9: Schematische Darstellung der Brustwandableitungen nach Wilson, V_{3R} und V_{4R} wurden in dieser Studie nicht miterfasst. [41].....	23
Abbildung 10: Beispiel eines LZ-EKG-Rekorders von Getemed Typ CardioMem CM 3000-12 BT [42]	24
Abbildung 11: Ansicht einer Auswertung eines LZ-EKGs über das Programm CardioDay Version 2.2.1.	24
Abbildung 12: Quelle: Fraunhofer ITWM, normale EKG Ableitung zweier Herzaktionen.....	25
Abbildung 13: Definition der Untergruppen.....	27
Abbildung 14: Geschlechtsverteilung im gesamten Probandenkollektiv in Abhängigkeit der Altersgruppe.	29
Abbildung 15: Altersverteilung des gesamten Probandenkollektivs (N=1571).....	30
Abbildung 16: Systolischer Blutdruck im Vergleich der Geschlechter und der Altersgruppen, ●/● = Ausreißer.....	32
Abbildung 17: Diastolischer Blutdruck im Vergleich der Geschlechter und der Altersgruppen, ●/● = Ausreißer.....	32
Abbildung 18: Verteilung der Geschlechter bezogen auf die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie, A: Männer; B. Frauen.....	33

Abbildung 19: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der GFR-Stadien bezogen auf das Gesamtkollektiv	35
Abbildung 20: SDNN Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	37
Abbildung 21: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied	38
Abbildung 22: SDNN Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	39
Abbildung 23: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, Krea= Serum-Kreatinin	39
Abbildung 24: SDNN Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	41
Abbildung 25: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, HST = Serum-Harnstoff	41
Abbildung 26: SDNN Werte im Vergleich der Altersgruppen im eGFR Stadium I, ● = Ausreißer, * = Extremwerte	42
Abbildung 27: SDNN Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR Stadium II, ● = Ausreißer, * = Extremwerte	43
Abbildung 28: SDANN Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	45
Abbildung 29: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied	45
Abbildung 30: SDANN Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	47
Abbildung 31: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, Krea = Serum-Kreatinin	47
Abbildung 32: SDANN Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	49
Abbildung 33: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, HST = Serum-Harnstoff	49
Abbildung 34: SDANN Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR Stadium I, ● = Ausreißer, * = Extremwerte	50
Abbildung 35: SDANN Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR Stadium II, ● = Ausreißer, * = Extremwerte	51

Abbildung 36: pNN50 Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	53
Abbildung 37: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied	53
Abbildung 38: pNN50 Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	55
Abbildung 39: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied	55
Abbildung 40: pNN50 Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	57
Abbildung 41: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, HST = Serum-Harnstoff	57
Abbildung 42: pNN50 Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR Stadium I, ● = Ausreißer, * = Extremwerte	58
Abbildung 43: pNN50 Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR Stadium II, ● = Ausreißer, * = Extremwerte	59
Abbildung 44: rMSSD Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	61
Abbildung 45: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied	61
Abbildung 46: rMSSD Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	63
Abbildung 47: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied	63
Abbildung 48: rMSSD Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte	65
Abbildung 49: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, HST = Serum-Harnstoff	65
Abbildung 50: rMSSD Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR Stadium I, ● = Ausreißer, * = Extremwerte	66
Abbildung 51: rMSSD Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR Stadium II, ● = Ausreißer, * = Extremwerte	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 1. Untersuchungstag mit Schwerpunkten der einzelnen Untersuchungen.....	7
Tabelle 2: Übersicht über den 2 Untersuchungstag	8
Tabelle 3: Die Parameter der Zeitdomäne im Vergleich zur Frequenzdomäne.....	9
Tabelle 4: Klassifikation von Praxisblutdruck in mmHg [31]	14
Tabelle 5: Prävalenz der Erwachsenen mit Hypertonie, mit bekanntem, behandeltem und kontrolliertem Status	15
Tabelle 6: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von der GFR [40] ...	20
Tabelle 7: Laborwerte für Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff im Normbereich (Quelle: Labor 28 Berlin).....	27
Tabelle 8: Verteilung der Häufigkeit der arteriellen Hypertonie bezogen auf die Altersgruppen	31
Tabelle 9: Mittelwerte der systolischen (syst.) und diastolischen (diast.) Blutdruckwerte in beiden Altersgruppen bezogen auf das Geschlecht.....	31
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der arteriellen Hypertonie bezogen auf die vier Untergruppen, n= Anzahl	33
Tabelle 11: Übersicht über die Gruppenverteilung bezüglich der Harnstoffkategorie	34
Tabelle 12: Einteilung der eGFR-Stadien und Häufigkeitsverteilung in der Gesamtpopulation..	35
Tabelle 13: Auflistung der Stichprobenanzahl in den jeweiligen Bezugsgruppen	36
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der eGFR Stadien in Abhängigkeit vom Alter	36
Tabelle 15: Charakterisierung SDNN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, art. = arterieller.....	38
Tabelle 16: Charakterisierung SDNN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, norm. = normwertig, erhöht. = erhöhter.....	40
Tabelle 17: Charakterisierung SDNN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, norm. = normwertig, erhöht. = erhöhter, HST = Serum-Harnstoff.....	42
Tabelle 18: Charakterisierung SDNN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung	43
Tabelle 19: Charakterisierung SDNN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung	44

Tabelle 20: Charakterisierung SDANN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, art. = arterieller	46
Tabelle 21: Charakterisierung SDANN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, norm. = normwertig, erhöht. = erhöhter.....	48
Tabelle 22: Charakterisierung SDANN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, norm. = normwertig, erhöht. = erhöhter, HST = Serum-Harnstoff.....	50
Tabelle 23: Charakterisierung SDANN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung	51
Tabelle 24: Charakterisierung SDANN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung	52
Tabelle 25: Charakterisierung pNN50 mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, art.= arterieller	54
Tabelle 26: Charakterisierung pNN50 mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, normw. = normwertig, erhöht. = erhöhter	56
Tabelle 27: Charakterisierung pNN50 mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, normw. = normwertig, erhöht. = erhöhter, HST = Serum-Harnstoff.....	58
Tabelle 28: Charakterisierung pNN50 mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung	59
Tabelle 29: Charakterisierung pNN50 mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung	60
Tabelle 30: Charakterisierung rMSSD mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, art.= arterieller	62
Tabelle 31: Charakterisierung rMSSD mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, normw. = normwertig, erhöht. = erhöhter.....	64
Tabelle 32: Charakterisierung rMSSD mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, normw. = normwertig, erhöht. = erhöhter, HST = Serum-Harnstoff.....	66
Tabelle 33: Charakterisierung rMSSD mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung	67
Tabelle 34: Charakterisierung rMSSD mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung	68

Tabelle 35: Signifikanzniveaus aller untersuchten Gruppen, Prob. = Probanden, HST = Serum-Harnstoff, Krea =Serum- Kreatinin, rote Werte = signifikante Unterschiede 69

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACEi	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
ADL	Aktivität des täglichen Lebens
AHA	American Heart Association
ARB	Angiotensin receptor blocker
BASE	Berliner Altersstudie
BGS98	Bundesgesundheitsurvey 1998
BIA	Bioelektrische Impedanzmessung
CCB	Calcium channel blocker
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depressions Scale
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DEGS1	Erste Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DXA	Dual energy x-ray Absorptiometry
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FFT	Fast Fourier Transformation
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GDS	Geriatric Depression Scale
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HRST	Herzrhythmusstörung
HRV	Heart rate Variability / Herzfrequenzvariabilität
HRV TI	Herzfrequenzvariabilität Triangular Index
ICR	Intercostalraum
IDAL	Instrumentelle Aktivität des täglichen Lebens
KHK	Koronare Herzkrankheit
KREA	Serum-Kreatinin
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MPI	Max-Planck-Institut für Bildungsforschung
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NN	Normal zu Normal QRS Komplex
NN50	Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
pNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom vorangegangenen Intervall
rMSSD	Root Mean Square of successive differences
RR	Abstand von einer zur nächsten R-Zacke im EKG
SD	Standartabweichung
SDANN	Standard deviation of the average NN-intervals
SDNN	Standard deviation of NN-intervals

SDNNi	Mittelwert der Standardabweichung aller NN-Intervalle für alle 5-Minuten-Abschnitte bei 24-h-Aufzeichnung
SDSD	Standardabweichung benachbarter NN-Intervalle
SOEP	Sozio-ökonomisches Panel
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SPSS	Statistical Package for Social Science
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor
UT	Untersuchungstag

Abstract

Titel: Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie unter Einbeziehung der Nierenretentionsparameter.

Hintergrund: Aufgrund der immer älter werdenden Gesellschaft nimmt die Prävalenz altersassoziierter Erkrankungen zu. Insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II spielen dabei eine zentrale Rolle. Aus medizinischen und ökonomischen Gründen ist es entscheidend frühzeitig prädiktive Marker zur Erkennung und Vermeidung solcher „Volkskrankheiten“ zu detektieren. **Methodik:** Im Rahmen der Berliner Altersstudie II wurden 2200 Probanden aus zwei Altersklassen rekrutiert. 600 Probanden waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 20 und 35 Jahre und 1600 Probanden waren im Alter zwischen 58 und 85 Jahre alt. Für die vorliegende Studie wurden Zwei-Stunden-EKGs, Serumkreatinin und -harnstoff, sowie die geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und die Blutdruckwerte in Bezug auf die Herzfrequenzvariabilitätsparameter (SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD) ausgewertet. Zur statistischen Auswertung wurde der Kruskal-Wallis-Test, bei Signifikanz der Mann-Whitney-U-Test für Paarvergleiche verwendet. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Alters- und geschlechtsbezogene Untergruppen wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Für metrische Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. **Ergebnisse:** Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (SDNN: $p = 0,034$; SDANN: $p = 0,043$; pNN50 $p = 0,014$) zwischen arterieller Hypertonie und eingeschränkter Herzfrequenzvariabilität bei Probanden über 58 Jahren. Die eGFR (im Stadium I und II) ergab bei allen vier HRV-Parameter einen signifikanten Zusammenhang im Vergleich zwischen den Altersgruppen. Ein ebenfalls signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen den jungen und den alten Probanden in allen HRV-Parametern bei normwertigen Serumparametern und Blutdruckwerten im Normbereich. **Schlussfolgerung:** Die HRV Parameter lassen sich nur eingeschränkt als prädiktiver Marker im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen einsetzen. Es zeigt sich bei älteren Menschen nur dann eine signifikante Veränderung der Herzfrequenzvariabilität, wenn sie zeitgleich auch eine arterielle Hypertonie aufweisen.

Abstract

Title: Heart rate variability in patients with and without arterial hypertension including renal retention parameters.

Background: Due to the ageing society, the prevalence of age-associated diseases is increasing. In particular, cardiovascular diseases and metabolic diseases such as diabetes mellitus type II play a central role here. For medical and economic reasons, it is crucial to detect predictive markers for the detection and prevention of such "widespread diseases" at an early stage. **Methods:** In the Berlin Aging Study II, 2200 subjects from two age groups were recruited. At the time of data collection 600 subjects were between 20 and 35 years old and 1600 subjects were between 58 and 85 years old. For the present study, two-hour ECGs, serum creatinine and urea, as well as estimated glomerular filtration rate (eGFR) and blood pressure values were evaluated in relation to heart rate variability parameters (SDNN, SDANN, pNN50 and rMSSD). For statistical evaluation, the Kruskal-Wallis test was used, and in the case of significance, the Mann-Whitney U test for pairwise comparisons. A $p < 0.05$ was considered significant. Age- and gender-related subgroups are described using descriptive statistics. Means and standard deviations were given for metric variables. **Results:** There was a significant association (SDNN: $p = 0.034$; SDANN: $p = 0.043$; pNN50 $p = 0.014$) between arterial hypertension and restricted heart rate variability in subjects over 58 years of age. The eGFR (in stage I and II) showed a significant correlation for all four HRV parameters in the comparison between the group of young subjects and the old subjects. There was also a significant correlation between the young and the old subjects in all HRV parameters with serum parameters and blood pressure values in the normal range. **Conclusion:** HRV parameters can only be used to a limited extent as predictive markers in the field of cardiovascular diseases. Older people only show a significant change in heart rate variability if they also have arterial hypertension at the same time.

Einleitung

In den letzten 100 Jahren hat sich die Lebenserwartung verdoppelt. [1] Die wesentlichen Gründe für die Steigerung der Lebenserwartung sind Fortschritt durch bessere Ernährung, verbesserte Hygiene, verminderte Säuglingssterblichkeit, Verbesserung der sozialen Sicherheit und der medizinischen Versorgung. [2] Mit zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz an altersassoziierten Erkrankungen wie kardiovaskulären Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II zu. Dadurch bedingt steigen die Morbidität und Mortalität der immer älter werdenden Bevölkerung. [3]

Der Prozess des Alterns ist inhomogen und wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Manche Menschen haben ein höheres Risiko im Alter zu erkranken als andere. Um diese Prozesse besser zu verstehen und Erkrankungen im höheren Alter früher erkennen zu können, ist es in der heutigen Zeit für die Forschung von großer Bedeutung, Risikofaktoren zur Entstehung von Krankheiten zu identifizieren und den Prozess des „Älterwerdens“ besser zu begreifen. Um an diesem Punkt anzusetzen, erhob die Berliner Altersstudie II zunächst als Querschnittsstudie bei 2200 rekrutierten Probanden einen aktuellen Gesundheitszustand mit dem Ziel, die gesundheitlichen Veränderungen in den Folgejahren zu erfassen.

Eine wichtige Methode der aktuellen Forschung im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen ist die Herzfrequenzvariabilität (HRV, englisch: heart rate variability). Die HRV-Berechnung wird schon seit vielen Jahren im Bereich der Sportmedizin und Kardiologie genutzt und findet nun auch im Bereich der Präventivmedizin erste Beachtung.

Es gibt bereits viele Studien [4] [5], die belegen, dass eine arterielle Hypertonie die Herzfrequenzvariabilität negativ beeinflusst und zu einer eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität führt. Wohingegen der Einfluss der Nierenfunktion in Form der Retentionsparameter Kreatinin, Harnstoff und der eGFR auf die HRV bisher nur eingeschränkt untersucht worden ist. [6]

1.1 Fragestellung

Es wurde die Hypothese untersucht, ob zum einen eine veränderte Nierenfunktion und eine damit einhergehende Erhöhung der Serumwerte für Kreatinin und Harnstoff sowie eine erniedrigte eGFR (Einteilung der GFR-Stadien entsprechend der Empfehlung der National Kidney Foundation. [40]) und zum andern eine arterielle Hypertonie Auswirkung auf die Herzfrequenzvariabilität im Alter haben.

Hierzu wurden die Fragestellungen immer im Vergleich zweier Altersgruppen (20-35 Jahre und 58-85 Jahren) untersucht, um zusätzlich den Einfluss des Alters auf die Veränderung der HRV-Parameter darzustellen.

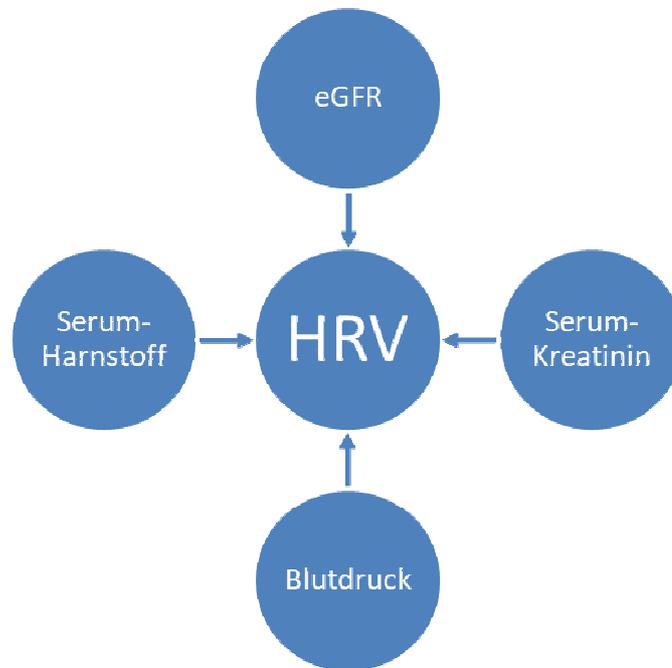


Abbildung 1: Die untersuchten Zusammenhänge dieser Arbeit.

Bisher gibt es vergleichbare Arbeiten, die sich auf ein Probandenkollektiv mittleren Alters beziehen und daher nur eingeschränkt Aussagen über die Entwicklung im Alter treffen können. [7]

1.2 Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen der HRV, den untersuchten Serum-Nieren – und Blutdruckparametern sowie dem Alter besteht.

Würde sich ein Zusammenhang bestätigen, könnte die HRV perspektivisch als ein Indikator zur Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen genutzt werden.

Theoretische Grundlagen

Die deutsche Bevölkerung wird im Durchschnitt immer älter. Der Grund dafür liegt in der seit Jahren steigenden Lebenserwartung und den geringen Geburtenzahlen. Die Lebenserwartung bei einem heute geborenen Mädchen liegt bei 82,7 Jahren und bei Jungen bei 77,7 Lebensjahren. [44] Im Jahr 2014 sank die Sterbezahl um 2,8% im Vergleich zum Vorjahr. Dazu kommt, dass seit 1972 kontinuierlich mehr Menschen sterben, als Kinder geboren werden. Im Jahr 2014 betrug diese Differenz 153 000. [45] Verdeutlicht wird dies in der untenstehenden Graphik (Abbildung 2) der WHO Europa, die den Zuwachs im Zeitraum 1990 - 2014 an über 65-Jährigen zeigt.

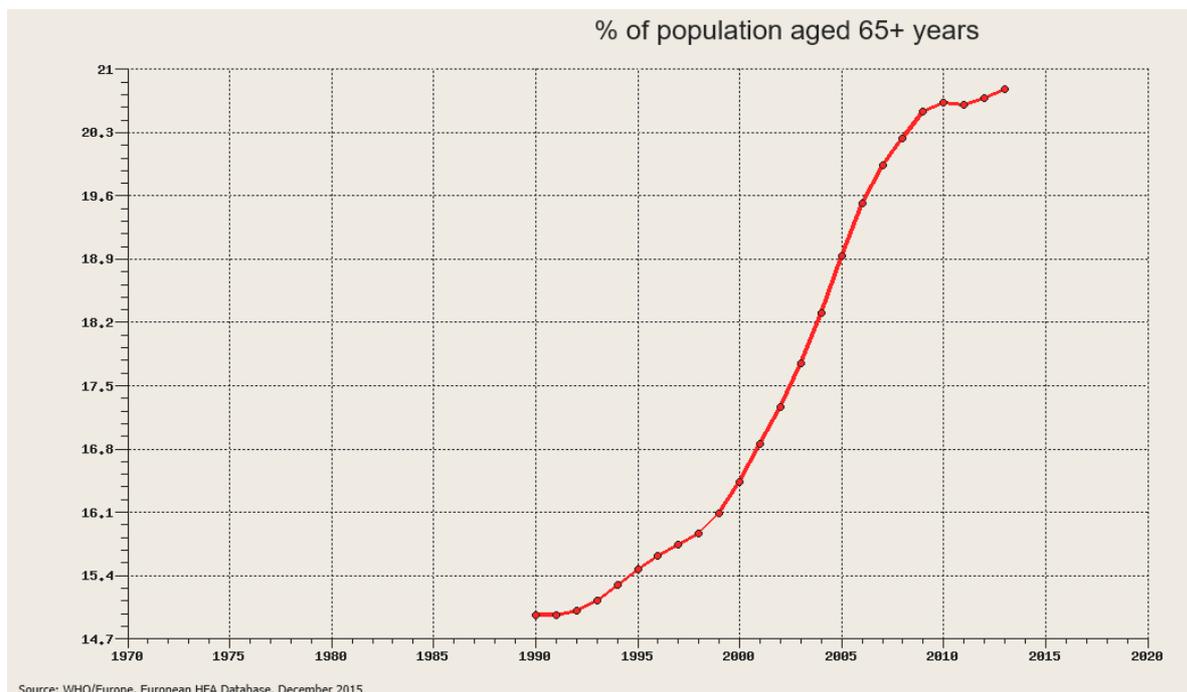


Abbildung 2: Entwicklung der Population der über 65 Jahre alten Menschen in Deutschland, x-Achse: Jahre, y-Achse: Anzahl in %, Daten von der WHO Europa Datenbank

Mit dem wachsenden Anteil an älteren Menschen steigt auch die Anzahl an Erkrankungen, die mit dem Alter assoziiert sind. Hier sind vor allem die kardiovaskulären Erkrankungen wie Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Arteriosklerose zu nennen, die einen Großteil der Todesfälle im Alter darstellen [46]. Es gibt Studien, die belegen, dass mit zunehmendem Alter eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität das Auftreten von plötzlichem Herztod erhöht ist [7] [18] [19] [20] [47]. Daher ist es medizinisch von großer Bedeutung, Risikofaktoren für kardiovaskuläre Faktoren frühzeitig zu erkennen und Folgeerkrankungen zu verhindern.

Um an der aktuellen Forschung anzuknüpfen, war das Ziel dieser Arbeit herauszufinden, ob es prädiktive Marker im Bereich der arteriellen Hypertonie und Niereninsuffizienz für eine einge-

schränkte HRV gibt und ob diese möglicherweise in Zukunft als präventive Behandlungsoption der älteren Bevölkerung genutzt werden können. Eine Studie, die einen möglicherweise präventiven Zusammenhang zwischen den HRV-Parametern und dem Bluthochdruck sowie der Niereninsuffizienz untersucht, fehlt bisher.

2.1 Die Berliner Altersstudie und die Berliner Altersstudie II

Die Berliner Altersstudie II (BASE II) ist eine Folgestudie von BASE. Es ist eine inter- und multidisziplinär ausgerichtete Querschnittsstudie, die als Längsschnittstudie weitergeführt werden soll. Die Studie umfasst insgesamt 2200 Probanden aus zwei Altersklassen, eine „junge Gruppe“ von 600 Probanden im Alter von 20-35 Jahre und eine Gruppe „älterer Menschen“ von insgesamt 1600 Probanden im Alter von 58-85 Jahren. In beiden Gruppen sind die Geschlechter gleich verteilt.

In BASE (Berliner Altersstudie) wurden im Zeitraum von 1990-1993 erstmalig örtlich begrenzt in einer Großstadt (ehemaliges West-Berlin) umfassend psychische, gesundheitliche, soziale und ökonomische Aspekte im Alter erfasst hat. Diese Studie ist als Berliner Altersstudie (BASE) publiziert worden. [8] Die Studie wurde als multidisziplinäre Längsschnittstudie mit 14 Erhebungssitzungen und sieben Follow-up Studien durchgeführt. Der Schwerpunkt dieser Studie lag auf Menschen im Alter von 70 bis 103 Jahren (Altersdurchschnitt: 84,9 Jahre). Insgesamt wurden 516 Teilnehmer erfasst, wovon 109 Probanden eine klinische Demenzdiagnose erhielten. Es wurde eine Testbatterie mit 14 kognitiven Tests durchgeführt, die fünf kognitive Fähigkeiten umfasste. Dazu zählten Denkfähigkeit, Gedächtnis/Merkfähigkeit, Wahrnehmungsgeschwindigkeit, Wissen und Wortflüssigkeit. Zusammenfassend ließ sich unter Anderem feststellen, dass eine lineare Abnahme der Leistungshöhe in allen fünf kognitiven Fähigkeiten mit dem Alter einherging. Die dokumentierten individuellen Unterschiede bei Probanden im Alter von 70 - 74 Jahren waren auch in sehr hohem Alter (über 95 Jahre) zu verzeichnen. Lebenslaufbezogene sozialstrukturelle-biographische Faktoren besaßen einen geringeren Vorhersagewert in der kognitiven Leistungsfähigkeit als biologisch-medizinische Indikatoren. Bei Probanden ohne klinische Demenzdiagnose, blieb bei ausreichender Hilfestellung, die Merk- und Lernfähigkeit bis ins höchste Alter erhalten, wohingegen Teilnehmern mit Demenzerkrankung die kognitiven Fähigkeiten weitgehend und fortschreitend verloren.

Der Fokus der Berliner Altersstudie II liegt auf der Erkennung von neuen Biomarkern, die zur Prävention und zum tieferegreifenden Verständnis der Krankheitsentstehung im Alter genutzt werden könnten. Um möglichst verschiedene Bereiche, die den Altersprozess abbilden, abzude-

cken, sind an dieser Studie mehrere Kliniken und Einrichtungen beteiligt. Dazu zählen die Forschungsgruppe Geriatrie Charité – Universitätsmedizin Berlin (Innere Medizin und Geriatrie), das Max-Planck-Institut für Bildungsforschung (Entwicklungspsychologie), das Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik (Molekulargenetik), das Deutsche Institut für Wirtschaftsforschung (Sozio-ökonomisches Panel und Sozialwissenschaften), die Universität Lübeck (Molekulargenetik) und das Zentrum für medizinische Forschung in Tübingen. Das Ziel von BASE II ist es, durch die verschiedenen Schwerpunkte der jeweiligen Teilprojekte eine Aussage über die genetischen, kognitiven, sozioökonomischen und gesundheitlichen Veränderungen und die Entstehung spezifischer Erkrankungen im Alter zu treffen. Durch das Einschließen des jungen Probandenkollektivs hat BASE II gegenüber BASE den Vorteil, eine noch präzisere Aussage über die Entwicklung der Prozesse des Älterwerdens zu treffen, da über einen langen Zeitraum immer wieder Follow-up Untersuchungen durchgeführt werden können. Alle Teilnehmer der BASE II Studie sind zeitgleich auch Teilnehmer des Sozio-ökonomischen Panels (SOEP), welches seit über 30 Jahren auf unterschiedlichen Ebenen die Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland untersucht. Dies hat den Vorteil, dass ein Teil der Daten, die bei BASE II erhoben werden, auf die Bundesbevölkerung bezogen werden können, indem sie mit den SOEP-Daten in Beziehung gesetzt werden.

2.1.1 Rekrutierung der Probanden

Die Probanden von BASE II wurden über Aushänge in den öffentlichen Verkehrsmitteln und Anzeigen in Zeitungen rekrutiert, wobei die Teilnahme ausschließlich auf freiwilliger Basis stattfand. Die Probanden, die zum Teil zuvor an anderen Studien teilgenommen hatten, wurden über das Max-Planck-Institut (MPI) für Bildungsforschung rekrutiert. Der telefonische Erstkontakt erfolgte ebenfalls über das MPI. Während des Telefonates wurden die Probanden bereits gezielt befragt und über den groben Ablauf der Studie informiert. Nachdem die Probanden Interesse geäußert hatten, an der Studie teilzunehmen, wurde ihnen Informationsmaterial via Post oder E-Mail zugesandt. Es wurden nur Menschen aus Berlin und der direkten Umgebung eingeschlossen. Insgesamt wurden für die Berliner Altersstudie II 2200 Probanden rekrutiert.

Die Ethikanträge wurden von den Ethikkommissionen der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie der Ethikkommission des Max-Planck-Instituts genehmigt (Zulassungsnummer EA2/029/09).

2.1.2 Die Untersuchungen der Berliner Altersstudie II

Die Untersuchung der Probanden innerhalb der Forschungsgruppe Geriatrie/Innere Medizin erfolgte an zwei Untersuchungstagen mit einem Abstand von einer Woche.

1. Untersuchungstag:

Der 1. Untersuchungstag (UT) begann mit einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über den Ablauf der Studientage, die Nutzung der Daten, den Datenschutz und die Verwendung der genetischen Informationen. Die Probanden mussten zunächst mit dieser Nutzung einverstanden sein, bevor sich die ärztliche Untersuchung sowie die Anamnese daran anschlossen. Es erfolgten weiterhin am 1. Tag eine neuropsychologische Testung über standardisierte Fragebögen, ein Gang-Test und die Pulswellenanalyse. Zusätzlich wurde den Probanden ein Bewegungsgürtel ausgehändigt, der über die folgenden 7 Tage getragen werden sollte und am 2. Untersuchungstag zur Auswertung wieder abgegeben wurde. Den Probanden wurden Fragebögen bezüglich körperlicher Aktivität, Sexualanamnese, sozialer Situation, Sehvermögen, 5-Tage-Ernährungsprotokoll, Schlafgewohnheiten und ein Fragebogen für eine Bezugsperson ausgehändigt, die sie zum 2. Untersuchungstag wieder mitbringen sollten. Um den Ablauf und die Untersuchungen möglichst standardisiert ablaufen zu lassen und die Fehleranfälligkeit gering zu halten, wurden die Untersuchungen anhand eines Case-Report-Bogens durchgeführt.

Übersicht über die Bestandteile des 1. Untersuchungstages bei der Berliner Altersstudie II



Abbildung 3: Übersicht des 1. Untersuchungstag der Berliner Altersstudie II

Die Tabelle 1 zeigt den Ablauf und die Schwerpunkte des 1. Untersuchungstages:

Ablauf	Inhalt
Aufklärungsgespräch	Studieninformationen, Ablauf der Untersuchungstage
Ärztliche Anamnese	Aktuelle Anamnese, vegetative Anamnese, frühere Krankengeschichte, Hören/ Sehen, Suchtmittelanamnese
Familienanamnese	Erbkrankheiten, Stammbaumauffälligkeiten
Medikamentenanamnese; Frühere Therapien	Aktuelle Medikamenteneinnahme, Voroperationen
Medizinische Versorgung	Krankenhausaufenthalte, Arztkontakte, Hausarztversorgung, Versicherung
Funktionelle Kapazität	ADL, Barthel-Index, IADL(Lawton/Brody)
Körperliche Untersuchung	Blutdruck/Puls, allgemeiner intersitischer Status, neurologischer Status, Pulswellenanalyse
Mobilitätstest	Test nach Tinetti, Timed „Up & Go“- Test
Neuropsychologisches Screening	Uhren-Test, Dem-Tect, MMSE, CES-D, GDS
Ausgehändigte Fragebögen	Körperliche Aktivität (RAPA), Schlafgewohnheiten, Ernährungsgewohnheiten, Sexualleben, sozialer Kontakt, Sehvermögen, Fragebogen für Bezugsperson

Tabelle 1: 1. Untersuchungstag mit Schwerpunkten der einzelnen Untersuchungen.

ADL = Aktivität des täglichen Lebens, Barthel-Index [9] = Bewertungsverfahren zur Selbstständigkeit und Pflegebedürftigkeit im täglichen Leben, IADL = Instrumentelle Aktivität des täglichen Lebens, Testverfahren nach Lawton/Brody, Test nach Tinetti = Test zur Messung des Sturzrisikos, Timed „Up&Go“-Test = Mobilitätstest; Dem-Tect = Demenz Detection, MMSE = Mini-Mental-State-Examination, CES-D = Center for Epidemiologic Studies Depressions Scale, GDS = Geriatric Depression Scale; RAPA = Fragebogen zur körperlichen Aktivität

2. Untersuchungstag:

Nach sieben Tagen erfolgte der zweite Untersuchungstag, an dem die Probanden nüchtern erscheinen sollten. Zu Beginn wurde die erste umfassende Blutentnahme durchgeführt und im Anschluss daran der orale Glucose-Toleranztest. Es erfolgten weitere Messungen und Testungen, die in Tabelle 2 aufgeführt sind.

Tabelle 2 zeigt die diagnostischen Schwerpunkte am 2. Untersuchungstag:

2. Studientag	
Labordiagnostik	2 Blutabnahmen (ca.8 und 10 Uhr) Urinprobe, oGTT
Kardiovaskuläre Untersuchung	Ruhe-EKG, Langzeit-EKG (2h) mit Orthostasetest
Pulmonale Untersuchung	Lungenfunktionsprüfung, Pulsoxymetrie
Körperanalyse	BIA, DXA-Messung
Muskuloskeletale Untersuchung	Greifkraftmessung, Feinmotorik
Anthropometrische Untersuchung	Digitometrie, Photographien, Körperumfangbestimmung
Sonstige Untersuchungen	Sehtest, Hörtest, Fragebögen

Tabelle 2: Übersicht über den 2. Untersuchungstag

oGTT = oraler Glucosetoleranztest, BIA = Bioelektrische Impedanzmessung, DXA-Messung = Dual energy X-ray Absorptiometry

2.2 Herzfrequenzvariabilität

2.2.1 Allgemeine Hintergründe

Unter der Herzfrequenzvariabilität (HRV) versteht man die neurovegetative Anpassungsfähigkeit der Herzfrequenz, sich auf die jeweiligen endogenen und exogenen Bedingungen einzustellen. Zu den endogenen Einflussvariablen zählen die Atemfrequenz, die Atemtiefe, der Blutdruck, der Hormonstatus sowie Vorerkrankungen [6][48] und die Körpertemperatur. Der R-R-Abstand variiert von Herzschlag zu Herzschlag in Abhängigkeit von der aktuellen körperlichen und psychischen Belastung, sowie der strukturellen Gegebenheit des Herzens. Des Weiteren zählen zu den konstitutionellen Faktoren das Alter [4][7], das Geschlecht [10], das Gewicht (BMI), die allgemeine Leistungsfähigkeit und die genetischen Anlagen. Außerdem wird die HRV durch exogene Faktoren wie Medikamenteneinnahme, zirkadianen Rhythmus, Körperlage, Stress, körperliche Aktivität oder Nahrungsmittelaufnahme beeinflusst. [11]

Abgesehen von den oben beschriebenen Einflüssen, trifft die HRV eine prädiktive Aussage über die Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislaufsystems [11] und die autonome Funktion des Herzens. Die HRV ist das Resultat aus dem Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus. Der Parasympathikus bewirkt am Herzen eine negative Dromotropie, Inotropie und Chronotropie, wohingegen der Sympathikus antagonistisch dazu wirkt. So ist es möglich, eine Aussage über

die „sympatho-vagale Balance“ zu treffen. Ist die Herzfrequenzvariabilität herabgesetzt, kann das Risiko für Myokardinfarkte und plötzlichen Herztod steigen. [12]

2.2.2 Definition

Gemessen wird die HRV über die Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms (EKG), als Möglichkeit der nichtinvasiven Messung. Die Auswertung findet zum einen zeitbezogen („Time-Domäne“) oder frequenzbezogen („Frequency-Domäne“) statt, zum anderen nicht-linear (Poincaré-Plots). Bei der Zeitdomäne werden die Intervalle zwischen den RR-Zacken in einem bestimmten Zeitintervall gemittelt und die Standardabweichung gebildet. In der Literatur wird meist von NN-Intervallen gesprochen. Diese bezeichnen den Abstand zwischen zwei R-Zacken normaler QRS-Komplexe (Normal zu Normal). Da im deutschsprachigen Raum die Bezeichnung „RR-Intervall“ häufig zu Verwirrung mit der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci (abgekürzt RR) geführt hat, bezeichnet man das Intervall im Allgemeinen als NN-Intervall. Bei der Frequenzdomäne wird eine Frequenzanalyse in Form einer Leistungsdichtespektrumanalyse (Fast Fourier Transformation) durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurden nur solche Parameter der Zeitdomäne untersucht. Die Tabelle 3 zeigt die einzelnen Parameter in den verschiedenen Domänen.

Zeitdomäne	Frequenzdomäne
SDNN (ms)	TP (Hz)
SDANN (ms)	HF (Hz)
pNN50 (%)	LF (Hz)
rMSSD (ms)	VLF (Hz)

Tabelle 3: Die Parameter der Zeitdomäne im Vergleich zur Frequenzdomäne.

SDNN: Standardabweichung aller NN-Intervalle einer Messung, SDANN: Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle aller 5-Minuten-Segmente einer Messung, pNN50: Prozentsatz aufeinanderfolgender NN-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden, rMSSD: Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen sukzessiver NN-Intervalle, TP: Total Power, HF: High Frequency Power, LF: Low Frequency Power, VLF: Very Low Frequency Power

Die vier Parameter der Zeitdomäne SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD werden folgendermaßen berechnet:

- SDNN: Standardabweichung aller NN-Intervalle einer Messung (Gesamtvariabilität)
- SDANN: Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle aller 5-Minuten-Segmente einer Messung
- pNN50: Prozentsatz aufeinanderfolgender NN-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden. (Indikator der parasympathischen Aktivität.)

- rMSSD: Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen sukzessiver NN-Intervalle. (Indikator der parasympathischen Aktivität.)

rMSSD sagt aus, wie stark sich die Herzfrequenz von Herzschlag zu Herzschlag verändert und ist wie der Parameter pNN50 ein Indikator für die parasympathische Aktivität des Herzens. SDNN und SDANN können nicht eindeutig einer sympathischen oder parasympathischen Aktivität zugeordnet werden. [13] Fehler bei der Berechnung können durch Artefakte oder Rhythmusstörungen entstehen. Daher muss zur Bestimmung aller Parameter bei der Auswertung der Langzeit-EKGs der Ausschluss von Artefakten und Rhythmusstörungen berücksichtigt werden.

Bei der Analyse der Frequenzdomäne werden die Daten mittels mathematischer Verfahren (Fast Fourier Transformation) ausgewertet. Die daraus resultierenden Frequenzanteile der Fast Fourier Transformation (FFT) lassen sich dem Sympathikus (Low Frequency) und dem Parasympathikus (High Frequency) zuordnen. Der Quotient aus Low Frequency und High Frequency wird für die Beschreibung der Balance zwischen Parasympathikus und Sympathikus herangezogen.

Der Vorteil der zeitbezogenen statistischen Auswertung der HRV liegt in der besseren prognostischen Vorhersagekraft der HRV-Parameter. [13]

2.2.3 Messverfahren

Die Aufzeichnungen zur Berechnung der HRV-Parameter erstrecken sich von kurz- (wenige Minuten) über mittel- (bis zu 2h) zu langfristigen Aufnahmen (24h-EKG). Die Erfassung der NN-Intervalle wird über mittel- oder langfristige EKG-Aufzeichnungen im stationären oder teilstationären Bereich als auch im ambulanten Setting mittels mobiler EKG-Geräte vorgenommen. Unterteilt werden die HRV-Analysen in Frequenz-, Zeit- und Phasenbereiche. Die Messungen können offline aufgezeichnet werden, um zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet zu werden oder online mit direktem Übertragen und der Möglichkeit zur umgehenden Auswertung. [14]

Bei der frequenzbezogenen HRV-Analyse wird aus allen NN-Intervallen ein Leistungsspektrum berechnet. Dabei handelt es sich um Spektralanalysen mittels FFT oder Autoregression. Bei der FFT werden die Intervalle addiert, gemittelt und rechnerisch durch eine Sinusfunktion zerlegt, sodass im Anschluss eine graphische Darstellung möglich ist. [15] Da die frequenzbezogenen Parameter nicht in die vorliegende Arbeit mit einbezogen werden, wird an dieser Stelle auf eine nähere Ausführung der Analysenmethode verzichtet.

2.2.4 **Klinische Bedeutung**

1965 fanden Hon und Lee [16] heraus, dass sich unter fetalem Stress die NN-Intervalle der Feten veränderten, noch bevor sich eine Änderung der Herzfrequenz zeigte. Sie leiteten daraus erstmalig eine klinische Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität ab.

Mitte der 90er Jahre wurden von dem Task Force Committee der European Society of Cardiology (ESC) und der North American Society of Pacing and Electrophysiology (früher: NASPE) Richtlinien zur Erfassung, Interpretation und klinischem Einsatz publiziert. [17]

Heutzutage wird in der Kardiologie die Herzfrequenzvariabilität vor allem im Bereich der Risikostratifizierung bei Postinfarktpatienten genutzt. Es wurde festgestellt, dass bei Patienten nach einem Myokardinfarkt die sympathische Aktivität der vagalen Aktivität überwiegt. Eine dauerhafte Erhöhung der sympathischen Aktivität führt durch eine verminderte autonome Regulation unter anderem zu einer eingeschränkten HRV. Die eingeschränkte HRV ist ein Risikofaktor für kardiale Ereignisse wie Rhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod bei Patienten, die einen Myokardinfarkt überlebt haben. [7] [12] [18] [19] [20] [47] Der Zusammenhang zwischen einer erniedrigten HRV und einer erhöhten Mortalität ist zwar in vielen Studien belegt, jedoch ist eine Risikoabschätzung durch die alleinige Erhebung der HRV-Parameter nicht vollends valide. Werden die HRV-Parameter mit weiteren Risikofaktoren wie ventrikulärer Arrhythmien oder der eingeschränkten LVEF (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion) kombiniert betrachtet, erhöht sich die prädiktive Aussagekraft. [21] [22]

Des Weiteren spielt die Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Rolle. Da die Mortalität bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie um ein Vielfaches erhöht ist, ist es von großer Bedeutung, diese Komplikation früh zu erkennen. Möglich wird die frühzeitige Erkennung unter anderem durch die Parameter der Frequenzdomäne der HRV, die im Falle einer Polyneuropathie insgesamt erniedrigt sind. [23]

Im Fachbereich der Psychiatrie wird die Einschränkung der HRV bei an Depression erkrankten Patienten diskutiert. Es ist belegt, dass depressive Patienten eine höhere Prävalenz der koronaren Herzerkrankung haben und diese eventuell mit einer Einschränkung der HRV einhergehen. [24]

Insgesamt hat die klinische Bedeutung in den vergangenen Jahrzehnten zugenommen und die Anzahl der veröffentlichten Studien ist deutlich gestiegen. Im Anhang sind exemplarisch Studien aufgeführt. [25] [26] [27]

2.3 Arterieller Bluthochdruck

2.3.1 Allgemeines

Der arterielle Bluthochdruck ist eine Volkskrankheit, die nicht nur sehr viele Menschen betrifft, sondern vor allem schleichend beginnt, falls Symptome auftreten und oft über Jahre hinweg unentdeckt bleibt. Dazu kommt, dass viele Patienten die bestehenden Symptome (wie Schwindel, Ohrensausen, Palpitation, Epistaxis oder Schlafstörung) nicht ernst nehmen und es zu keiner ärztlichen Vorstellung kommt. So lässt sich die absolute Zahl, der an arterieller Hypertonie erkrankten Menschen in Deutschland nur ungefähr abschätzen. Aktuell wird die Zahl auf knapp 19 Million Menschen geschätzt. [28] Erste Anzeichen eines seit längerem bestehenden arteriellen Bluthochdrucks können morgendliche Kopfschmerzen im Bereich des Hinterkopfes sein. Folge einer länger bestehenden arteriellen Hypertonie können eine Druckhypertrophie des linken Ventrikels und damit einhergehend Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Hirninfarkte, hypertensive Nephropathie, hypertensive Retinopathie, das Bauchaortenaneurysma oder Aortendissektionen sein.

Die arterielle Hypertonie zählt auf Grund ihrer Häufigkeit und der anfallenden Behandlungskosten zu einer der volkswirtschaftlich wesentlichen Erkrankungen in Deutschland [29]. Die indirekten und direkten Kosten der Behandlung der Hypertonie sowie der Folgeerkrankungen wie Schlaganfälle und Herzinfarkte nehmen seit Jahren einen hohen Stellenwert ein. 2008 betrug die Gesamtkrankheitskosten in Deutschland 254 Milliarden Euro. Davon nahmen mit 14,5% (etwa 36 Milliarden Euro) die Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems den größten Anteil ein. [30]

2.3.2 Definition

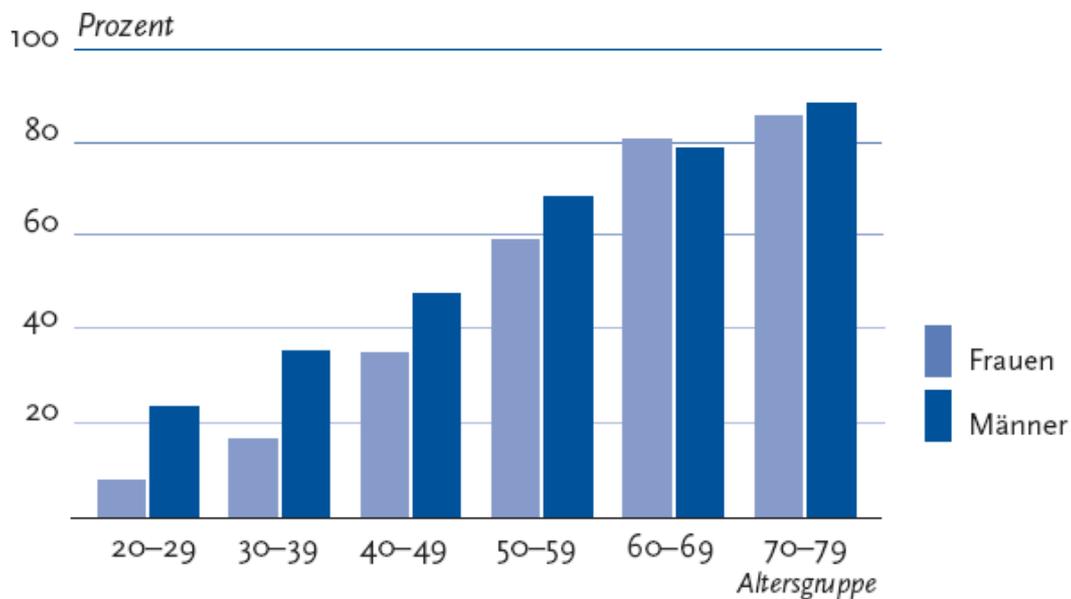
Die arterielle Hypertonie wird sowohl von der deutschen Hochdruckliga als auch von der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) [31] in die untenstehenden Kategorien eingeteilt (Tabelle 4). Definiert ist der krankhafte arterielle Bluthochdruck ab einem Wert von $\geq 140/90$ mmHg. Ab Werten von $\geq 120/80$ mmHg und entsprechenden Risikofaktoren steigt die Gefahr für kardiovaskuläre Komplikationen stark an. Von der American Heart Association (AHA) wird der arterielle Bluthochdruck ähnlich definiert. [32] Ab dauerhaften Werten von $\geq 120/80$ mmHg spricht man in den USA von „Elevated“ (Erhöht) und ab $\geq 130/90$ mmHg von „Hypertonie im Stadium 1“. Für Kinder und Jugendliche existieren andere Grenzwerte, die jedoch für diese Arbeit nicht relevant sind, da alle teilnehmenden Probanden über 18 Jahre alt sind.

2.3.3 Prävalenz

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Zahl, der an arteriellem Bluthochdruck erkrankten Menschen in den letzten Jahren stark zugenommen hat. [29] Der systolische Blutdruck steigt mit zunehmendem Lebensalter an, wohingegen der diastolische Blutdruck ab dem 60. Lebensjahr wieder absinkt. Durch die immer älter werdende Bevölkerung in den Industrienationen steigt auch die Prävalenz der arteriellen Hypertonie. In Europa liegt die Prävalenz bei ca. 23 %, in den USA bei ca. 18%, weltweit bei 22 % (2018). Die Zahl, der an Hypertonie erkrankten, weltweit ist von 594 Millionen im Jahr 1975 auf 1,13 Billionen im Jahr 2015 gestiegen. Im Jahr 2018 lag die Zahl der kassenärztlich versicherten Menschen mit Hypertonie in Deutschland bei 26,3 %. [33] Insgesamt ist die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Männern höher als bei Frauen, diesbezüglich gibt es weltweit keinen Unterschied. Erst mit zunehmendem Alter wird der Unterschied zwischen den Geschlechtern geringer. Jeder vierte Mann und jede fünfte Frau weltweit sind an arterieller Hypertonie erkrankt. [34]

Prävalenz der Hypertonie* (in %) nach Altersgruppen und Geschlecht

Quelle: Bundes-Gesundheitssurvey 1998



* Hypertonie: SBD ≥ 140 mmHg und/oder DBD ≥ 90 mmHg und/oder Einnahme antihypertensiver Medikamente und SBD < 140 mmHg und DBD < 90 mmHg

Abbildung 4: Prävalenz der arteriellen Hypertonie 1998, geschlechtsspezifisch aufgeteilt

Bekannte Hypertonie und hypertoner Messwert ohne Hypertoniediagnose nach Alter und Geschlecht, 1997-1999 und 2008-2011
 Datenquelle: BGSg8, DEGS1

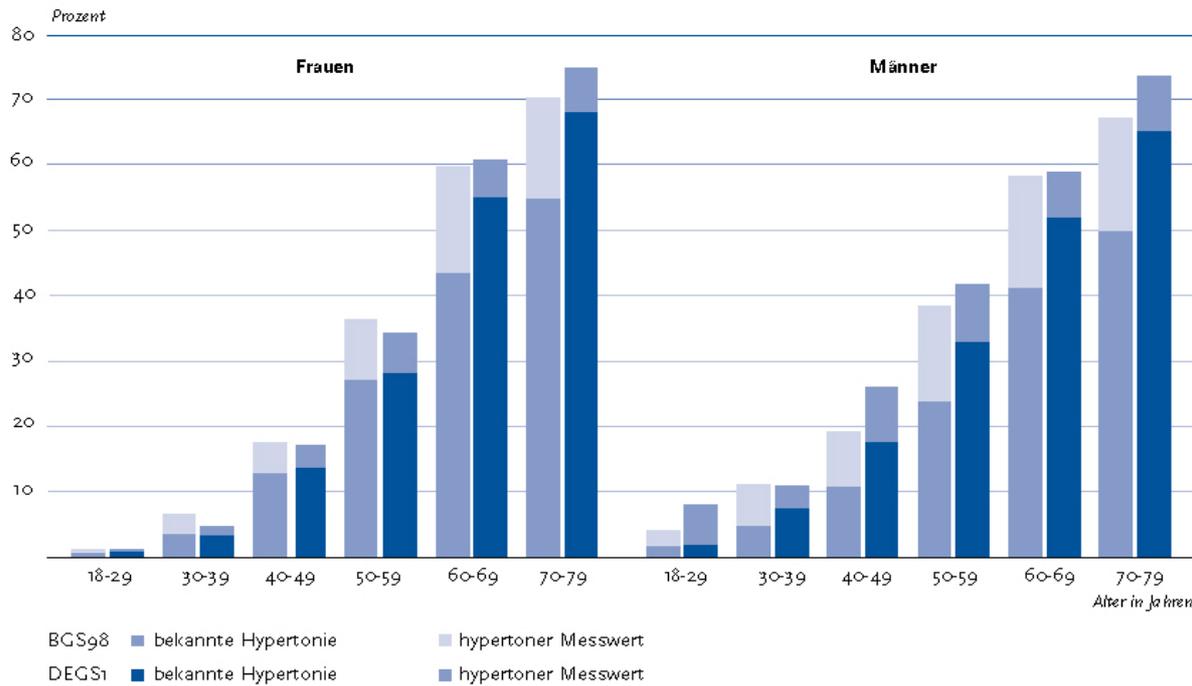


Abbildung 5: Prävalenz der arteriellen Hypertonie im Vergleich von 1997-99 zu 2008-11 [35]

2.3.4 Klassifikation

Tabelle 4 zeigt die Einteilung des Praxisblutdrucks. Der Praxisblutdruck wird nach 5-minütiger Ruhephase im Abstand von 1-2 Minuten dreimalig im Sitzen gemessen, die letzten beiden gemessenen Werte werden gemittelt und ergeben den gemessenen Blutdruck. Liegen die Werte über 140/90 mmHg spricht man von einer arteriellen Hypertonie. [36]

Tabelle 4: Klassifikation von Praxisblutdruck in mmHg :

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

Tabelle 4: Klassifikation von Praxisblutdruck in mmHg [31]

2.3.5 Diagnostik

Diagnostiziert wird die arterielle Hypertonie meist im Rahmen einer Routineuntersuchung, bei einer Selbstmessung in häuslicher Umgebung oder wenn sich der Patient symptomatisch bei einem Arzt vorstellt. Um die Diagnose „arterielle Hypertonie“ zu stellen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein: Der Blutdruck muss an beiden Armen auf Herzhöhe und mit der passenden Blutdruckmanschette (die Manschette muss 2/3 des Oberarmes bedecken) gemessen werden. Um eine Maskierung des Blutdrucks bei einmalig gemessenen Werten in Form einer „Weißkittelhypertonie“ oder „falsch“ niedrigen Werten auszuschließen, empfiehlt sich eine 24-h-Langzeitmessung oder wiederholte Messung in der Praxis und zu Hause. [37]

Vervollständigt wird die Diagnostik mit einer ausführlichen Anamnese inklusive Familienanamnese, Medikamentenanamnese und Risikofaktoren sowie Laboruntersuchungen (Blut und Urin) und Untersuchungen auf bereits vorhandene Endorganschäden (hypertensive Retinopathie, hypertensive Kardiomyopathie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, hypertensive Nephropathie).

2.3.6 Therapie

Ein großes Problem in der Behandlung der Hypertonie ist, dass nur ungefähr 1/3 der Patienten wissen, dass sie an arterieller Hypertonie erkrankt sind. [35] Von diesem Drittel sind ungefähr die Hälfte der Patienten nicht oder nur unzureichend medikamentös eingestellt. Dieser Anteil der Patienten konnte in den letzten Jahren reduziert werden, somit ist der Anteil der Behandelten von 54,8% auf 71,7% angestiegen. [35]

	Bekannte Hypertonie [%]	Behandelte Hypertonie [%]	Kontrollierte Hypertonie [%]
1997-1999 (BGS98):			
Frauen	73,8	62,0	25,1
Männer	65,0	47,5	20,3
Gesamt	69,4	54,8	22,7
2008-2011 (DEGS1):			
Frauen	86,8	79,1	57,5
Männer	78,3	65,3	45,4
Gesamt	82,3	71,7	51,2

Tabelle 5: Prävalenz der Erwachsenen mit Hypertonie, mit bekanntem, behandeltem und kontrolliertem Status

BGS98 = Bundesgesundheitsurvey 1998 DEGS1 = erste Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes

Abhängig von der Blutdruckhöhe, den bereits vorhandenen Endorganschäden und dem individuellen Risiko für die Entwicklung einer KHK wird eine Therapieempfehlung ausgesprochen. Zu den Basismaßnahmen zur Senkung des Blutdrucks zählen:

- Gewichtsnormalisierung
- Moderates Ausdauertraining
- Salzarme Ernährung
- Mediterrane Kost
- Kontrolle der bereits eingenommenen Medikamente
- Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. Nikotinabusus, Kaffeekonsum, Alkoholkonsum, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus).

Reichen diese Maßnahmen nicht mehr aus, ist eine medikamentöse Therapie indiziert. Ziel ist es, mit möglichst wenigen Medikamenten oder Kombinationen aus einzelnen Medikamenten eine Blutdrucksenkung zu erreichen. Insgesamt hat die Einnahme von Antihypertensiva in den vergangenen Jahren zugenommen und so zu einer verbesserten Blutdruckeinstellung der Patienten geführt. Diese Entwicklung wird in der untenstehenden

Abbildung 6 verdeutlicht.

In der Hypertoniebehandlung von 18- bis 79-jährigen eingesetzte Substanzklassen, 1997-1999 und 2008-2011
Datenquelle: BGS98, DEGS1

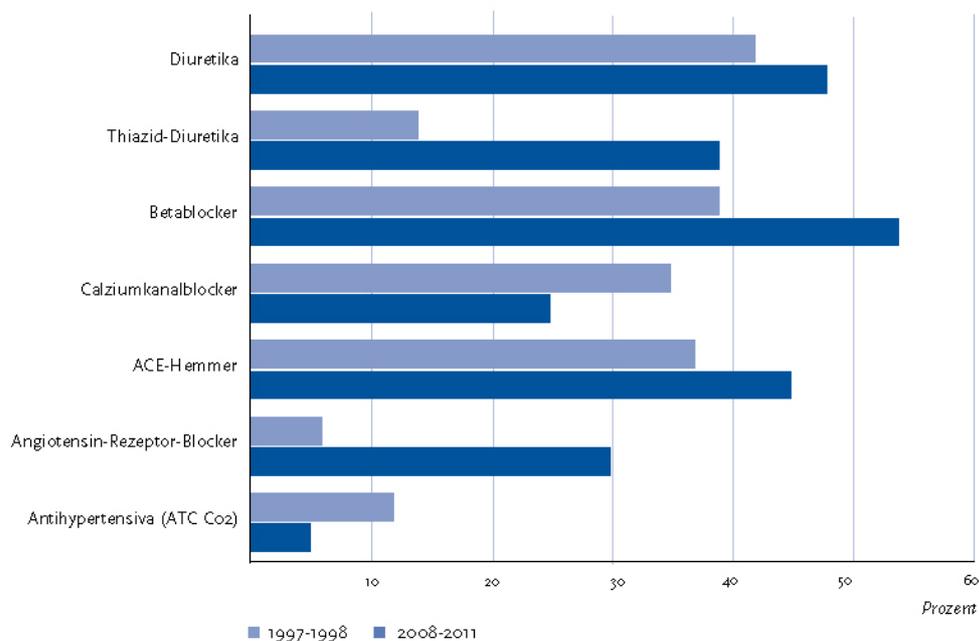


Abbildung 6: Einnahme der antihypertensiven Medikamente in %, im Vergleich von 1998 zu 2008; Quelle: BGS98

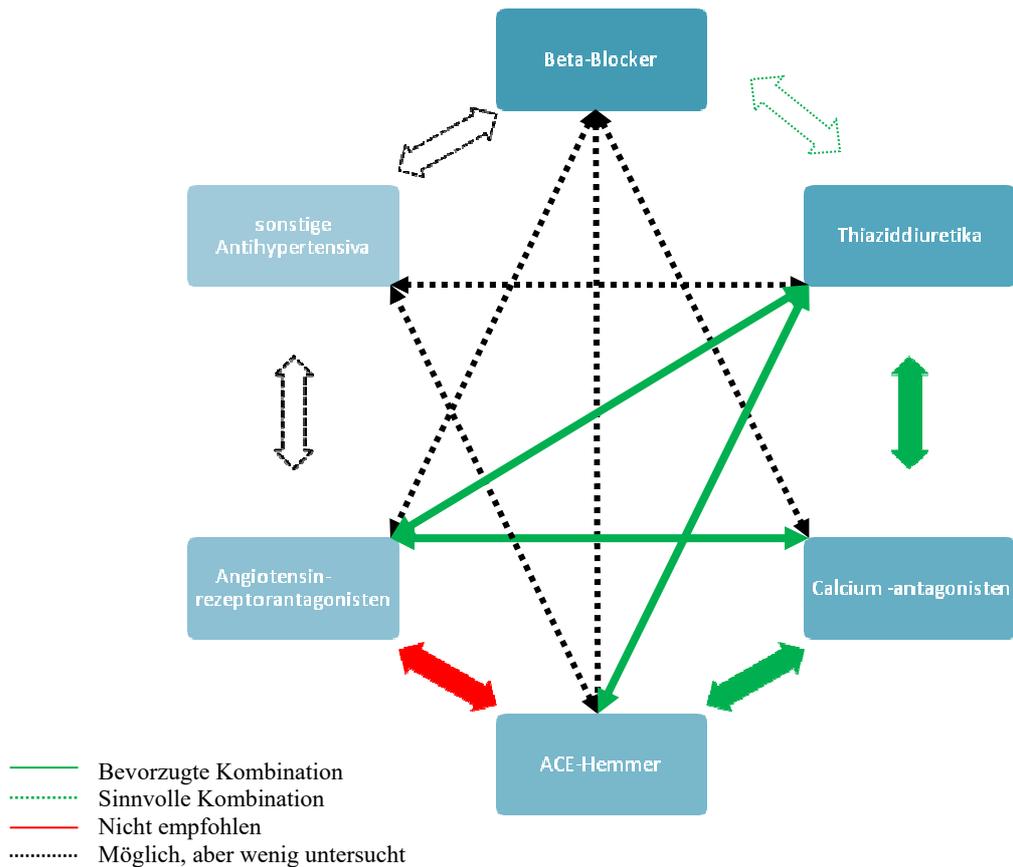


Abbildung 7: Medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie – mögliche Kombinationen der Medikamente (eigene Darstellung) Stand 2014

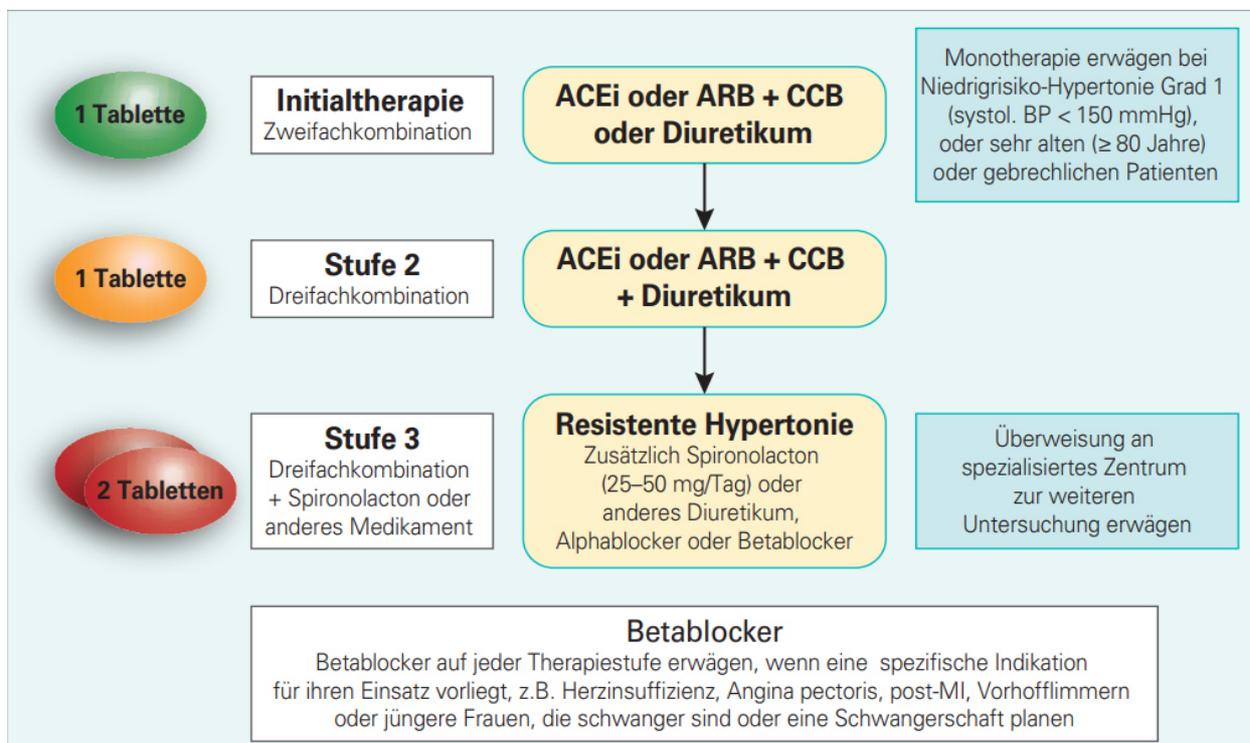


Abbildung 8: Medikamentöse Therapie Empfehlung laut ESC/EHS Guidelines 2018 ©ESC/EHC 2018 [36] (ACEi =Angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB=Angiotensin receptor blocker, CCB=Calcium channel blocker)

Die in Abbildung 7 dargestellte Therapieempfehlung der arteriellen Hypertonie wurde zuletzt 2018 in den ESC/EHS Guidelines verändert. Durch eine initiale Monotherapie (eine Tablette beinhaltet zwei Wirkstoffen) soll eine möglichst hohe Compliance bei den Patienten erreicht werden. [36]

2.3.7 Prävention

Präventiv kann man in jungen Jahren die Risikofaktoren minimieren und insbesondere auf eine leichte sportliche Betätigung achten, um einer Adipositas vorzubeugen, da das Übergewicht der wichtigste Risikofaktor zur Entstehung der arteriellen Hypertonie ist. Ab dem mittleren Lebensalter empfiehlt sich eine regelmäßige Blutdruckkontrolle beim Hausarzt, um frühzeitig eine arterielle Hypertonie zu diagnostizieren und zu behandeln.

2.4 Nierenretentionsparameter

2.4.1 Allgemeine Hintergründe

Nierenretentionsparameter werden bestimmt, um eine Aussage über die Funktion der Niere zu treffen. Zu diesen zählen unter anderem Kreatinin als endogenes Muskelabbauprodukt, das renal ausgeschieden wird, Harnstoff als Abbauprodukt des Proteinstoffwechsels, welches zu über 90% renal eliminiert wird, und Cystatin C, welches in dieser Studie nicht berücksichtigt wird.

2.4.2 Glomeruläre Filtrationsrate

Das Gesamtvolumen an Primärharn, welches pro Zeiteinheit durch glomeruläre Filtration des Blutplasmas in den Nieren entsteht, bezeichnet man als Glomeruläre Filtrationsrate. Um die GFR zu bestimmen, benötigt man eine Substanz, die renal vollständig eliminiert und gleichzeitig tubulär nicht rückresorbiert oder sezerniert wird. Die GFR wird als „estimated GFR“ (eGFR) bezeichnet, da sie näherungsweise bestimmt wird. Die eGFR kann über verschiedene Formeln berechnet werden. Für diese Arbeit wird die eGFR mit der CKD-EPI-Formel berechnet.

Formel 1: **CKD-EPI-Formel** [38] (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration):

$$eGFR = \Omega * \left(\frac{\text{Serumkreatinin} \frac{\text{mg}}{\text{dl}}}{x} \right)^\alpha * 0,993^{\text{Alter}} * \beta$$

$\Omega = 144$ wenn weiblich, 141 wenn männlich

$x = 0,7$ wenn weiblich, 0,9 wenn männlich

$\alpha = -0,329$ wenn weiblich und Krea $\leq 0,7$ mg/dl und $-1,209$ wenn Krea $> 0,7$ mg/dl oder $-0,411$ wenn männlich und Krea $\leq 0,9$ mg/dl und $-1,209$ wenn Krea $> 0,9$ mg/dl

$\beta = 1,159$ bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe (erhöhter Muskelanteil)

Eine weitere Möglichkeit, die eGRF zu berechnen, besteht über die Formel 2:

Formel 2: **MDRD-Formel** (Modification of Diet in Renal Disease) [38]:

$$eGFR \left[\frac{\text{ml/min}}{1,73\text{m}^2} \right] = (175 * Scr^{-1,154} * Alter^{-0,203}) * \alpha * \beta$$

Scr = Serum-Kreatinin

$\alpha = 0,742$ bei Frauen

$\beta = 1,21$ bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe (erhöhter Muskelanteil)

Die MDRD-Formel sollte möglichst nur bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² angewendet werden. Die eGFR wird berechnet mit einer standardisierten Körperoberfläche von 1,73m².

Die CKD-EPI-Formel schätzt die eGFR auch im Bereich von > 60 ml/min/1,73m² ab und wurde an einem großen Patientenkollektiv entwickelt. [38]

Die eGFR wird genutzt, um die aktuelle Nierenfunktion zu beurteilen. In der vorliegenden Arbeit werden die Probanden in eGFR-Stadien entsprechend der Empfehlung der National Kidney Foundation bei chronischer Nierenerkrankung eingeteilt (siehe untenstehende Tabelle 6). [40] 2012 wurde in der KDIGO Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease eine ähnliche Unterteilung der einzelnen eGFR-Stadien zur Einteilung der Nierenfunktion aufgeführt. [39] Der einzige Unterschied zur Einteilung der eGFR-Stadien der National Kidney Foundation zur KDIGO ist die Unterteilung des Stadium 3 in 3a (45-59 ml/min/1,73m²) und 3 b (30-44 ml/min/1,73m²).

Tabelle 6 zeigt die GFR Stadieneinteilung bei CKD (Chronic Kidney Disease):

Stadium	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min pro Körperoberfläche)	Bezeichnung
Stadium 1	GFR > 90 ml/min/1,73 m ²	Nierenschädigung ohne eingeschränkte Nierenfunktion
Stadium 2	GFR 60 – < 90 ml/min/1,73 m ²	voll kompensierte Niereninsuffizienz mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion
Stadium 3	GFR 30 – < 60 ml/min/1,73 m ²	Teilkompensierte Niereninsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion
Stadium 4	GFR 15 – < 30 ml/min/1,73 m ²	Präterminale Niereninsuffizienz
Stadium 5	GFR < 15 ml/min/1,73 m ²	Terminale Niereninsuffizienz

Tabelle 6: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von der GFR [40]

2.4.3 Einflussfaktoren auf die Nierenretentionsparameter

Die CKD-EPI-Formel bezieht in ihre Berechnung neben dem Geschlecht, dem Alter und der Rasse auch das Serumkreatinin ein. Der Serumkreatininwert ist abhängig von der Muskelmasse eines Menschen. Je größer die Muskelmasse eines Menschen, desto höher der Kreatininwert im Serum und damit einhergehend eine erniedrigte eGFR. Um diese „Fehlerquelle“ zu reduzieren, wird bei Menschen mit dunkler Hautfarbe (bei denen man von einem erhöhten Muskelanteil ausgeht) das Ergebnis der eGFR bei der CKD-EPI-Formel mit dem Faktor 1,159 multipliziert. Umgekehrt führt eine Abnahme der Muskelmasse im Alter zu einer falsch hohen eGFR, die eine mögliche Niereninsuffizienz verschleiern könnte. Eine Exsikkose würde ebenfalls zu erhöhten Serumkreatininwerten führen und damit zu den oben genannten Ergebnissen.

Der Harnstoffserumwert unterliegt vielen Einflussfaktoren. Eine Harnstoffserumhöhung liegt bei katabolen Stoffwechselsituation im Körper vor, wie zum Beispiel Hungerphasen, postoperativ, bei fieberhaften Infektionen und bei Zellzerfall. Eine Erhöhung des Serumharnstoffs bei Niereninsuffizienz steigt erst bei einem Funktionsverlust der Niere von über 25 % an. Daher wird Harnstoff nachrangig als Parameter für die Einschätzung der Nierenfunktion verwendet.

Material und Methodik

3.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt wurden 2200 Probanden eingeladen und im Rahmen dieser Studie untersucht. Für die vorliegende Arbeit lagen von 1571 Probanden Werte zur Auswertung vor. Die Probanden wurden in zwei Gruppen unterteilt, in eine junge Gruppe (22 – 36 Jahren) und eine Gruppe höheren Alters (58 – 83 Jahre). Insgesamt wurden nur europäische Probanden eingeschlossen, sodass große ethnische Unterschiede ausgeschlossen werden können.

Von den oben genannten 1571 Probanden habe ich eigenständig bei 418 Probanden die Auswertung der LZ-EKGs durchgeführt. Die Auswertung der anderen Probanden und die Blutabnahmen zur Bestimmung der Serumparameter erfolgte als Gemeinschaftsprojekt der BASE II.

3.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Berliner Altersstudie II galt die Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten zwei Jahre. Für diese Analyse wurden zusätzlich jene Probanden ausgeschlossen, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, Operationen am Herzen, Gefäßen oder am Kopf in der Vorgeschichte aufwiesen oder einen Herzschrittmacher/Defibrillator trugen.

Weitere Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der BASE-II Studie waren:

- Körpergewicht von ≥ 120 kg
- Zigarettenkonsum von mehr als 10 Zigaretten pro Tag
- Morbus-Parkinson-Erkrankung
- Klaustrophobie oder nicht MRT geeignete Prothesen (für MRT-Untersuchungen des MPIs)

3.3 Status arterielle Hypertonie

Von den 1571 BASE-II-Teilnehmern wiesen 283 Probanden einen arteriellen Bluthochdruck auf. 12 Teilnehmer wurden wegen fehlerhafter Messungen ausgeschlossen. Definiert wurde in dieser Arbeit ein arterieller Bluthochdruck ab einem Blutdruck von $\geq 140 / \geq 90$ mmHg, gemessen nach der Riva-Rocci Methode im Sitzen am linken Oberarm.

3.3.1 Blutdruckmessung

Am ersten Untersuchungstag wurden insgesamt sechs Blutdruckmessungen durchgeführt. Die Messungen erfolgten automatisiert mittels „boso-medicus-memory“ der Firma Bosch und Sohn GmbH und wurden jeweils im Seitenvergleich im Stehen, Sitzen und im Liegen nach einer Dauer von 5 - 10 Minuten Ruhe gemessen. Für die vorliegende Arbeit wurde der gemessene systolische und diastolische Blutdruck am linken Arm im Sitzen verwendet. Auffällig zu hohe oder zu niedrige Blutdruckwerte wurden manuell nachgemessen. Zusätzlich erfolgten eine ausführliche Medikamentenanamnese sowie eine Befragung bezüglich kardialer und allgemeiner Vorerkrankungen.

3.4 Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm zeichnet graphisch die aktuelle elektrische Erregung der Herzaktion auf, indem es die Potenzialdifferenzen zwischen den Elektroden misst und widerspiegelt. Es wird eingesetzt, um in Akutsituationen (Beispiel: akuter Myokardinfarkt) eine Aussage über die Herzfunktion treffen zu können oder als Langzeitaufnahme, um eventuelle seltenere Ereignisse wie intermittierende Tachykardien oder Pausen aufzuzeichnen.

3.4.1 Langzeit-EKG

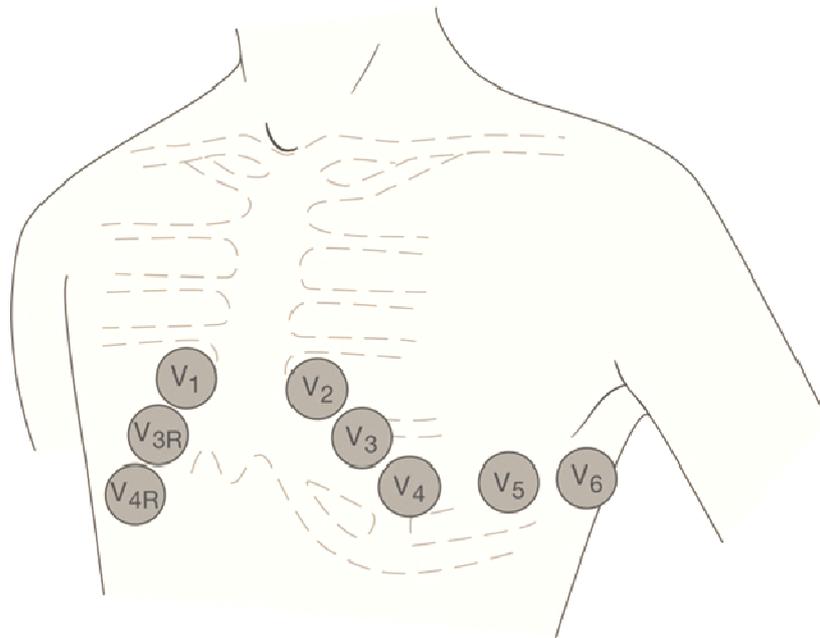
Im klinischen Alltag wird das Langzeit-EKG über 24 Stunden aufgezeichnet, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, das vermutete Ereignis zu erfassen, welches die Beschwerden der Patienten erklären könnte. Des Weiteren führt man eine LZ-EKG Messung durch, um eine Aussage über die Herzfunktion in den verschiedenen Belastungssituationen treffen zu können.

Auf Grund der Praktikabilität wurde in dieser Studie darauf verzichtet, das LZ-EKG über 24 Stunden aufzuzeichnen, um so den Probanden die dritte Vorstellung im Institut zu ersparen. Das EKG wurde bei allen Teilnehmern über mindestens zwei Stunden abgeleitet und im Anschluss daran ausgewertet.

3.4.2 Messmethode

Das LZ-EKG wurde mit dem Gerät CardioMem® CM 3000-12 BT der Firma Getemed mit einer 128MB Speicherkarte aufgezeichnet und über das Programm CardioDay Version 2.2.1 ausgewertet. Der LZ-EKG-Rekorder zeichnet ein 12-Kanal-EKG über 2 Stunden mit einer Abtastrate von 1024 Hz und einer 12-Bit-Auflösung auf. Die Klebeelektroden für die Ableitung des 12-Kanal-EKGs wurden an folgenden Stellen angelegt: V1: rechts parasternal im 4. ICR, V2: links parasternal im 4. ICR, V4: in der medioclavikular Linie im 5. ICR, V3: zwischen V2 und V4, V5: vordere Axillarlinie links im 5. ICR, V6: hintere Axillarlinie links im 5. ICR. Die Ableitungen I-

III und aVR, aVL sowie aVF wurden links und rechts unterhalb des lateralen Klavikuladrittels sowie unterhalb der beiden Rippenbögen im rechten und linken Unterbauch angebracht. Insgesamt waren es 12 Ableitungen, davon 3 Ableitungen nach Einthoven (I, II, III), 3 Ableitungen nach Goldberger (aVR, aVL, aVF) und 6 Brustwandableitungen nach Wilson V1-V6.



Aus: Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage (Copyright: ABW Wissenschaftsverlag GmbH)

Abbildung 9: Schematische Darstellung der Brustwandableitungen nach Wilson, V_{3R} und V_{4R} wurden in dieser Studie nicht miterfasst. [41]

CardioDay ist ein retrospektives Analyseprogramm, welches jedes EKG auf verschiedene Ereignisse hin analysieren kann. Dazu zählen supraventrikuläre Extrasystolen, Ventrikuläre Extrasystolen, Supraventrikuläre Tachykardien, Ventrikuläre Tachykardien, ventrikulärer Bigeminus, Couplets, Trigemini, Bradykardien, Pausen, Vorhofflimmern, AV-Blöcke, Schenkelblöcke und Salven.

Weiterhin berechnet das Programm alle Artefakte und nicht eindeutige Daten, die dann aus der Wertung ausgeschlossen werden.



Abbildung 10: Beispiel eines LZ-EKG-Rekorders von Getemed Typ CardioMem CM 3000-12 BT [42]

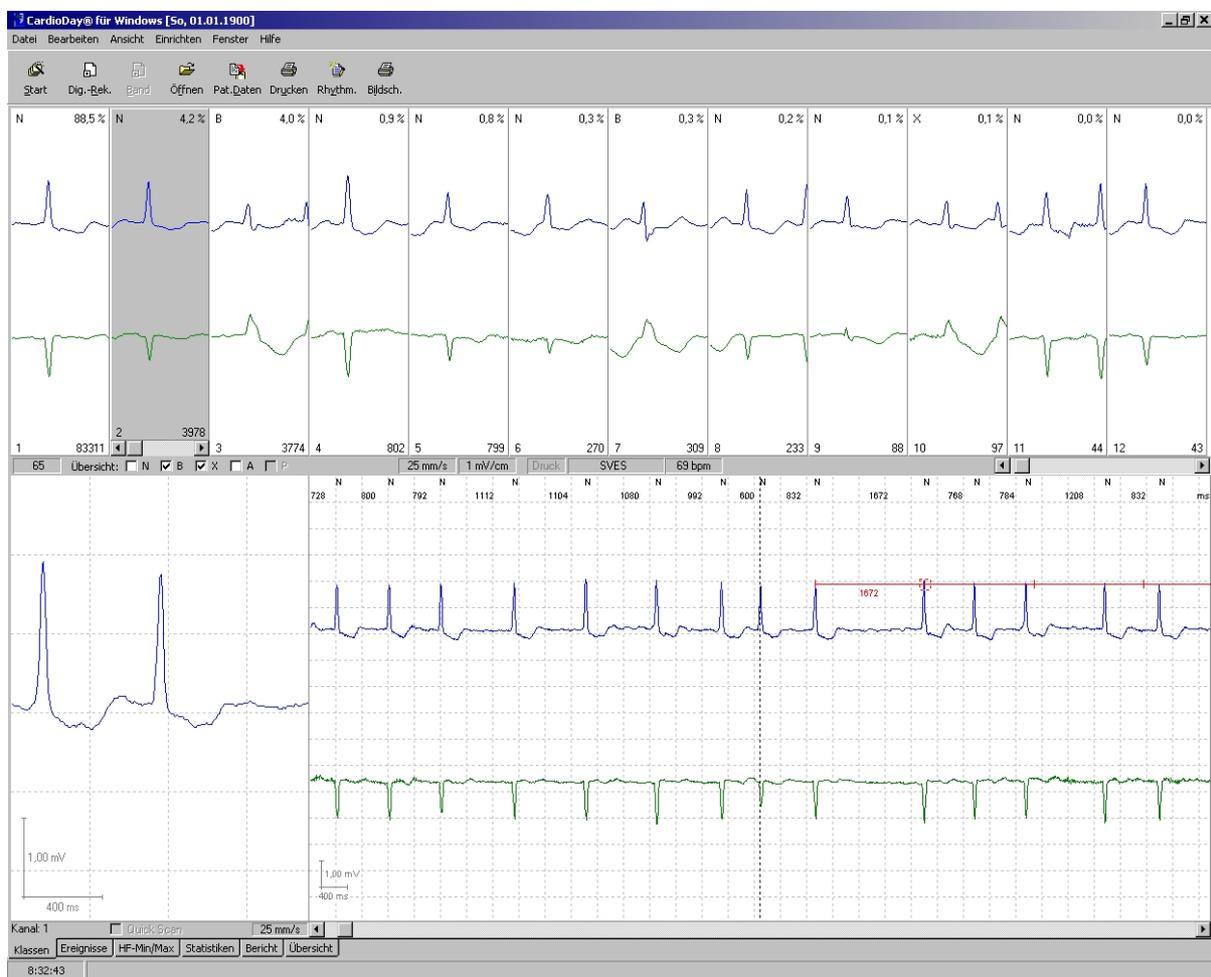


Abbildung 11: Ansicht einer Auswertung eines LZ-EKGs über das Programm CardioDay Version 2.2.1.

3.4.3 Messparameter

Nach der Auswertung der LZ-EKGs durch das Programm CardioDay wurden die Ergebnisse tabellarisch erfasst und in die Unterkategorien „alle Intervalle“ und „NN-Intervalle“ gegliedert. Hierzu zählten für beide Kategorien folgende Parameter: N (Anzahl), Dauer (h), RR (ms), Median (ms), SDNN (ms), SDANN (ms), SD (ms), HRV TI (Anzahl), NN50 (Anzahl), pNN50 (%), rMSSD (ms), SDNN Ind. (ms), SDDSD (ms), Schiefe (Anzahl) und Wölbung (Anzahl).

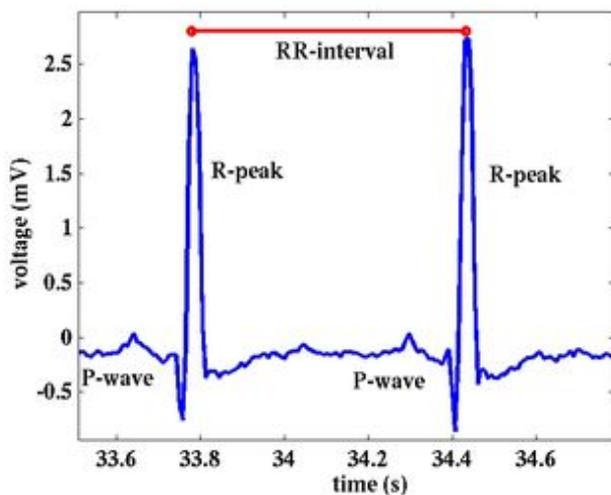
In die Auswertung eingeschlossen wurden SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD als Herzfrequenzvariabilitätsparameter.

3.5 Herzfrequenzvariabilitätsparameter

Die Berechnung der HRV-Parameter der Zeitdomäne sind in den untenstehenden Abbildungen und Formeln dargestellt.

SDNN:

Standard deviation of NN-intervals, Standardabweichung aller NN-Intervalle im Messzeitbereich, gemessen in Millisekunden



$$\text{Mittelwert: } \mu(RR) = \frac{(RR1 + RR2 + \dots + RRn)}{n}$$

SD von μ :

$$\Omega = \frac{\sqrt{(RR1 - \mu(RR))^2 + (RR(n+1) - \mu(RR))^2}}{n}$$

SD = Standardabweichung

RR = RR-Intervall

n = Anzahl

μ = Mittelwert

Abbildung 12: Quelle: Fraunhofer ITWM, normale EKG-Ableitung zweier Herzaktionen

SDANN:

Standard deviation of the average NN-intervals: Mittelwert der Standardabweichungen aller konsekutiven 5-Minuten-RR-Intervalle zur Abschätzung der HRV bei Langzeitmessungen, in Millisekunden

pNN50:

Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom vorangegangenen Intervall

rMSSD:

Root Mean Square of successive differences: Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen, gemessen in Millisekunden (Formel 3):

$$rMSSD = \sqrt{\frac{(RR1 - RR2)^2 + (RR2 - RR3)^2 + \dots + (RR(n-1) - RRn)^2}{n}}$$

RR = RR-Intervalle

n = Anzahl

3.6 Laborparameter

Für diese Arbeit wurde der im Serum gemessene Kreatinin sowie Harnstoff (in mg/dl) berücksichtigt. Aus dem Serum-Kreatinin-Wert und in Abhängigkeit des Alters, des Geschlechts und der Hautfarbe wurde dann die geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der CKD-EPI-Formel [38] berechnet. Die MDRD-Formel wurde nicht zur Berechnung der eGFR verwendet, da nur 108 Probanden (6,9 % des gesamten Probandenkollektivs) eine eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² aufwiesen und somit die MDRD-Formel ungenauere Ergebnisse ergeben hätte.

3.6.1 Blutabnahmen

Insgesamt erfolgten am zweiten Untersuchungstag zwei venöse Blutentnahmen bei den Probanden. Für die erste Blutentnahme wurden 2 S-Monovetten[®] à 7,5 ml Z-Gel (Artikelnummer 01.1602) zur Gewinnung des Blutserums für die Bestimmung des Kreatinin- und des Harnstoffwertes verwendet. Die verwendeten Röhrchen gehören zum Sarstedt-System. Insgesamt wurden 5 Monovetten mit Blut befüllt und in das Medizinische Versorgungszentrum Labor 28 GmbH (in Berlin, Mecklenburgische Str.28, 14197) verschickt.

3.6.2 Blutserum-Gewinnung

Aus der gewonnenen Blutprobe wurde mittels Zentrifugation bei 3000 Umdrehung pro Minute über 10 Minuten das Serum als Überstand abpipettiert und in einem 10 ml Stuhlrohrchen an das

Labor 28 (siehe oben) verschickt. Die verwendete Zentrifuge war von der Firma Heraeus Instruments Laborfuge 400e.

3.6.3 Beurteilung der Laborparameter

Es wurden Referenzwerte des Labors verwendet. Die Probanden wurden in Abhängigkeit von ihrem Alter und dem Geschlecht in die jeweilige Gruppe eingestuft (erhöhte Werte versus Normalwerte). Zur Übersicht sind in der untenstehenden Tabelle 7 [43] alle verwendeten Grenzwerte aufgeführt:

Einteilung		Kreatinin (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)
Männer	≥ 50 Jahre	0,81 – 1,44 mg/dl	21 – 43 mg/dl
	< 50 Jahre	0,84 – 1,25 mg/dl	15 – 40 mg/dl
Frauen	≥ 50 Jahre	0,66 – 1,09 mg/dl	18 – 55 mg/dl
	< 50 Jahre		19 – 44 mg/dl

Tabelle 7: Laborwerte für Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff im Normbereich (Quelle: Labor 28 Berlin)

Definition der Untergruppen bezogen auf die Nierenretentionsparameter (Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff) des gesamten Probandenkollektivs:

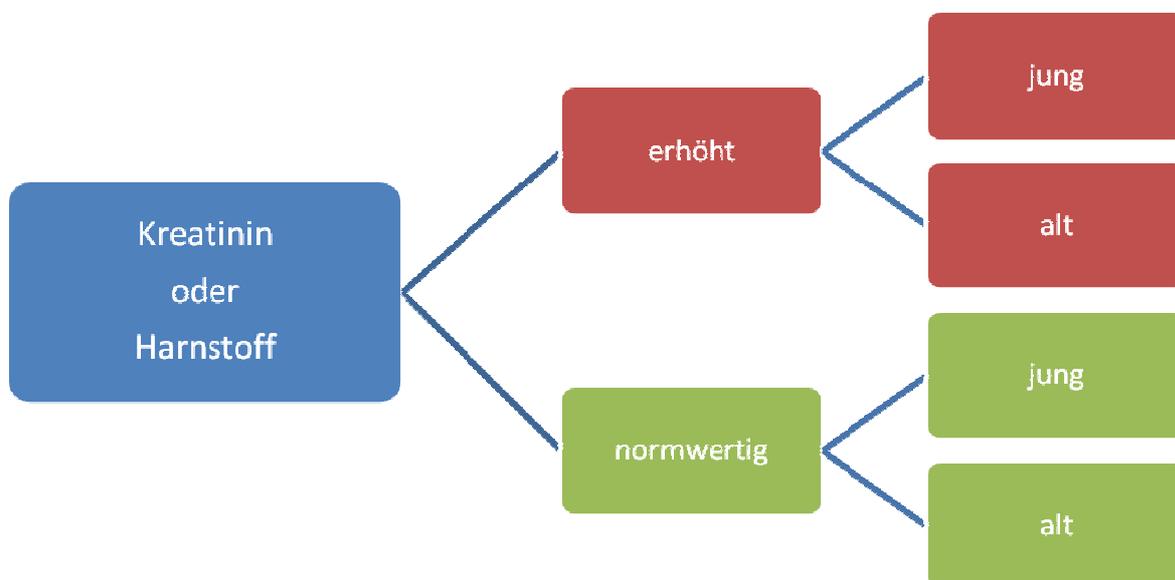


Abbildung 13: Definition der Untergruppen

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Version 22 für Windows durchgeführt. Es wurden alle Daten, die für die Auswertung dieser Arbeit eingeschlossen wurden, in das Statistikprogramm übertragen und mit einem Variablenschlüssel versehen.

Häufigkeitsberechnungen in den alters- und geschlechtsbezogenen Untergruppen fanden als deskriptive Statistik statt. Für metrische Variablen werden Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde die Variablen „arterielle Hypertonie“ und „Alter“ auf Normalverteilung getestet. Das Probandenkollektiv wurde anhand des Alters und der erhobenen Nierenretentionsparameter sowie der arteriellen Hypertonie in Gruppen mit erhöhten versus normalen Wert unterteilt. Es fand jeweils ein paarweiser Vergleich statt.

Da es sich bei den Daten um unabhängige Stichproben von zwei oder mehreren Variablen handelt, wurden der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test zur Berechnung der Signifikanz der Unterschiede herangezogen. Bei den Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Die graphische Darstellung erfolgte mit Hilfe von Boxplot, Balkendiagrammen sowie Histogrammen.

Ergebnisse

4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In den beiden Altersgruppen bestand ungefähr eine ausgewogene Geschlechterverteilung. Die Gruppe der älteren Probanden umfasste 679 (56,5%) Frauen und 526 (43,5%) Männer. Bei den jüngeren Probanden waren 214 (63,7%) Frauen und 152 (36,3%) Männer (siehe Abbildung 14: Geschlechtsverteilung im gesamten Probandenkollektiv in Abhängigkeit der Altersgruppe.). Insgesamt wurden 366 (23,3%) junge und 1205 (76,7%) ältere Probanden berücksichtigt.

Die Häufigkeitsverteilung im gesamten Probandenkollektiv ist in Abbildung 15: Altersverteilung des gesamten Probandenkollektivs (N=1571) mittels eines Balkendiagramms dargestellt. Daran anschließend folgen die Darstellungen der einzelnen Altersgruppen aufgeteilt in beide Geschlechter.

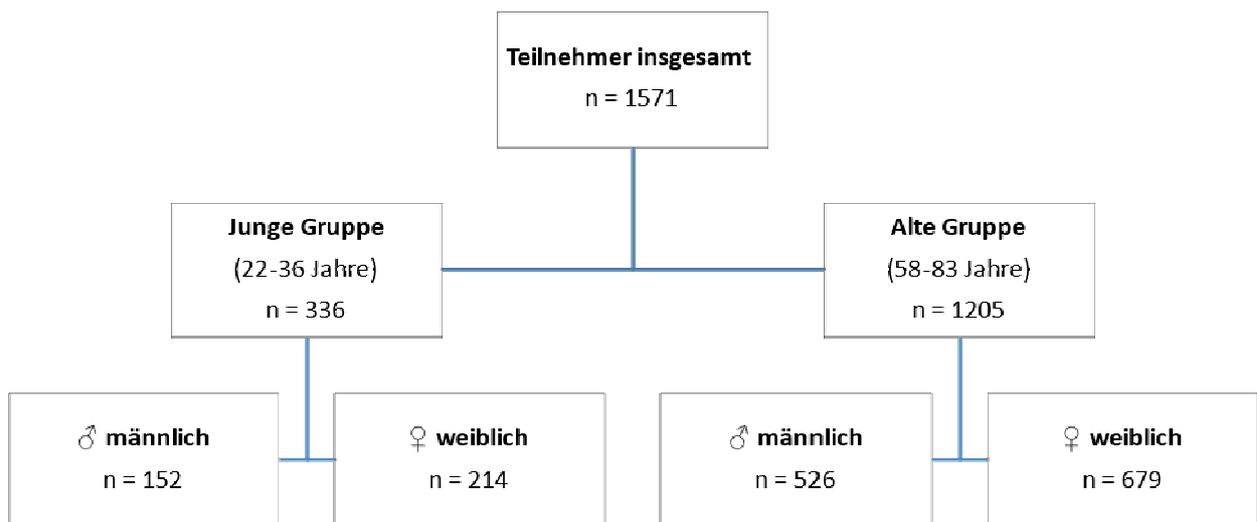


Abbildung 14: Geschlechtsverteilung im gesamten Probandenkollektiv in Abhängigkeit der Altersgruppe.

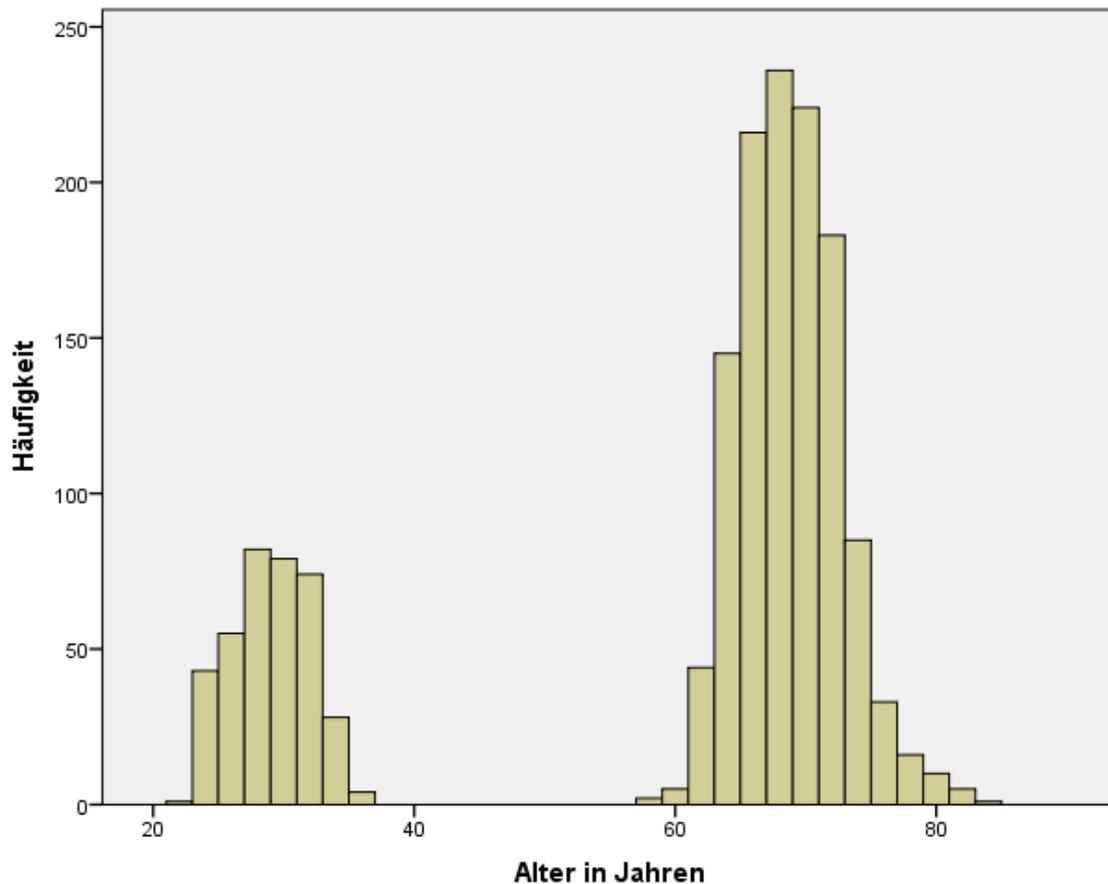


Abbildung 15: Altersverteilung des gesamten Probandenkollektivs (N=1571)

Die Altersspanne der teilnehmenden Probanden lag bei den jungen Teilnehmern zwischen 22 und 36 Jahren (Durchschnitt $28,5 \pm 3,0$). Bei den älteren waren die Probanden zwischen 58 und 83 Jahre alt, im Durchschnitt $68,32 \pm 3,806$.

4.2 Arterielle Hypertonie

4.2.1 Häufigkeitsverteilung der arteriellen Hypertonie

Im gesamten Probandenkollektiv gab es 283 Probanden mit erhöhten Blutdruckwerten (18,0% des Gesamtkollektivs), 1276 Teilnehmer ohne arterielle Hypertonie (81,2%) und 12 Fälle (0,8%) wurden auf Grund von fehlerhaften oder fehlenden Messungen ausgeschlossen. Die Verteilung der Hypertonie bezogen auf die Altersgruppen jung versus alt ist in Tabelle 8 gezeigt.

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der arteriellen Hypertonie in BASE II

			Arterielle Hypertonie		Gesamt
			nein	ja	
Untergruppe jung/alt	jung	Anzahl	345	19	364
		% in Untergruppe jung	94,8	5,2	100
		% des Gesamtergebnisses	22,1	1,2	23,3
	alt	Anzahl	931	264	1195
		% in Untergruppe alt	77,9	22,1	100
		% des Gesamtergebnisses	59,7	16,9	76,7
Gesamtsumme		Anzahl	1276	283	1559
		% des Gesamtergebnisses	81,8	18,2	100

Tabelle 8: Verteilung der Häufigkeit der arteriellen Hypertonie bezogen auf die Altersgruppen

Der durchschnittliche mittlere systolische Blutdruck betrug in der Gruppe der jungen Probanden $121,04 \pm 4,73$ mmHg und bei den älteren Probanden $142,69 \pm 19,95$ mmHg. Der diastolische Mittelwert lag bei $77,3 \pm 10,26$ mmHg bei den jüngeren Teilnehmern sowie bei $82,89 \pm 10,9$ mmHg bei den älteren Probanden. Es bestand nur für den systolischen Blutdruck ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,01$) [diastolisch $p = 0,3$]. Geschlechtsspezifische Unterschiede für die Mittelwerte der Blutdruckwerte sind in der Tabelle 9 aufgeführt.

Untergruppe	Häufigkeit (n)	Mittelwert Systolischer Blutdruck (mmHg)	SD (syst.)	Mittelwert Diastolischer Blutdruck (mmHg)	SD (diast.)
♀ jung	212	115,75	12,64	75,38	9,41
♂ jung	152	128,41	14,29	79,99	10,87
♀ alt	672	141,47	20,27	82	10,83
♂ alt	523	144,25	19,43	84,04	10,89

Tabelle 9: Mittelwerte der systolischen (syst.) und diastolischen (diast.) Blutdruckwerte in beiden Altersgruppen bezogen auf das Geschlecht.

Insgesamt sind die durchschnittlichen Blutdruckwerte bei den Männern höher als in der jeweiligen Altersklasse der Frauen.

In den untenstehenden Abbildungen wird mittels Boxplots die Verteilung der jeweiligen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bezogen auf die Altersgruppen und das Geschlecht graphisch dargestellt.

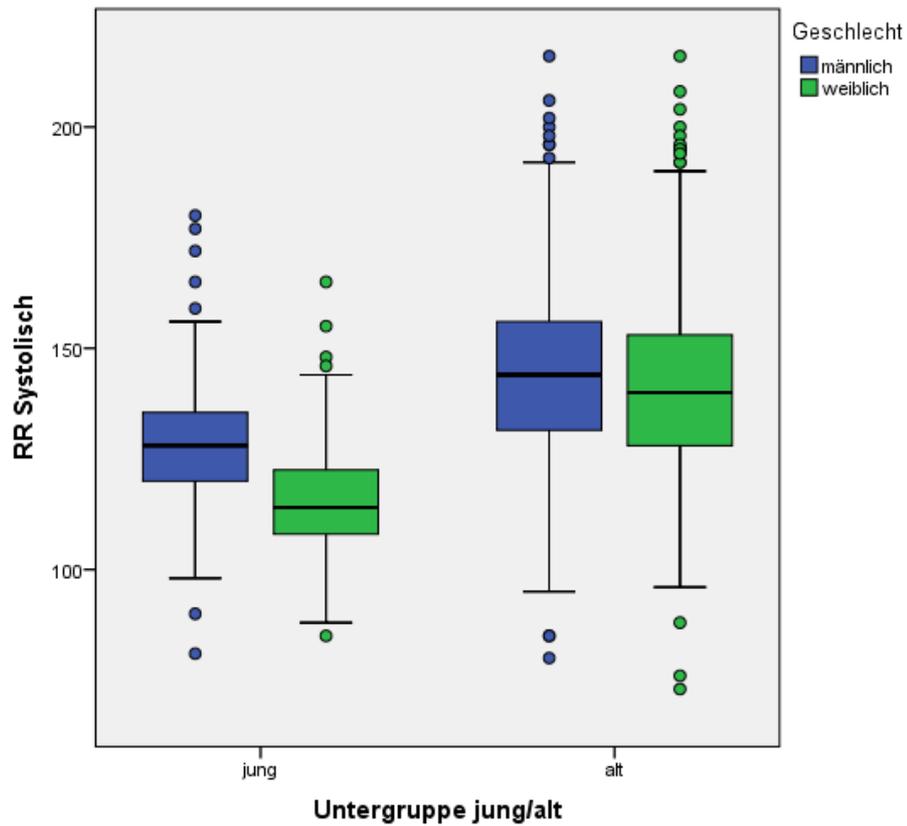


Abbildung 16: Systolischer Blutdruck im Vergleich der Geschlechter und der Altersgruppen, ●/● = Ausreißer

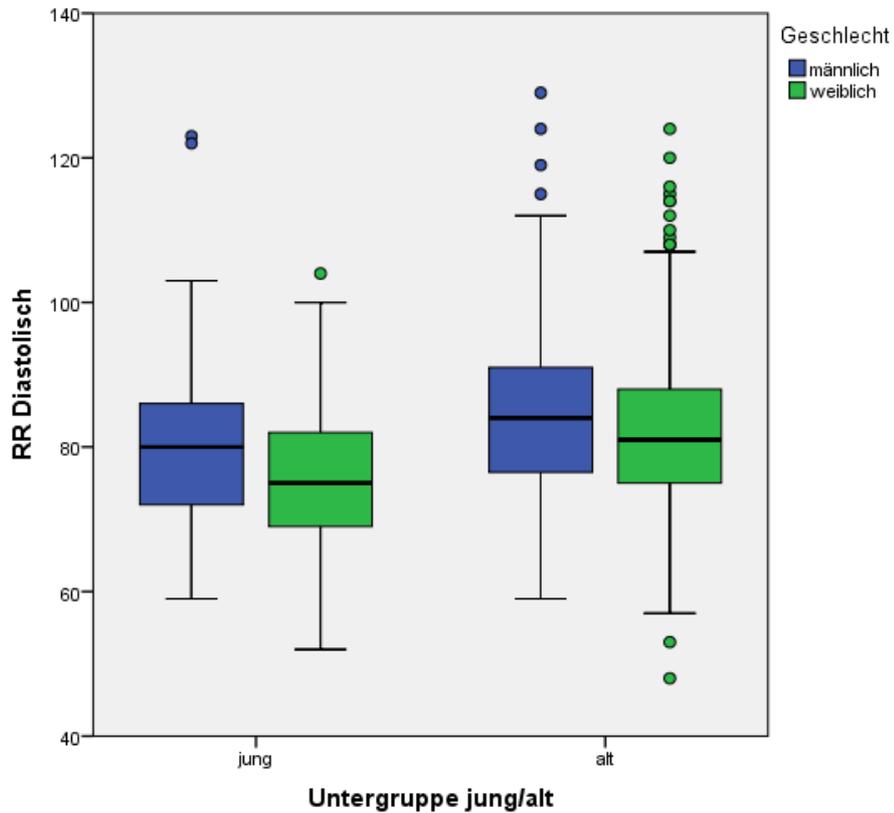


Abbildung 17: Diastolischer Blutdruck im Vergleich der Geschlechter und der Altersgruppen, ●/● = Ausreißer

4.2.2 Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Bezug auf Alter und Geschlecht

In der Gruppe der jüngeren Probanden hatten 13 (3,6%) der männlichen und 6 (1,6%) der weiblichen Teilnehmer erhöhte Blutdruckwerte. Bei den Probanden der alten Gruppe waren es 136 (11,4%) männliche und 128 (10,7%) weibliche Hypertoniker, was insgesamt das Ergebnis der WHO-Studie bezüglich der Geschlechterverteilung widerspiegelt. [34]

Tabelle 10: Verteilung der Hypertonie bezogen auf Geschlecht und Alter

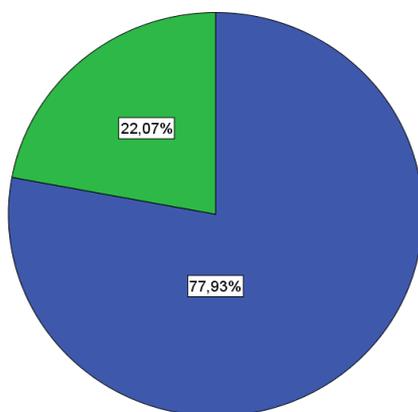
Geschlecht	Altersgruppe	Arterielle Hypertonie (mmHg)		n	% des Gesamtergebnisses der Hypertoniker
		ja	nein		
männlich	alt	136	387	523	11,4
	jung	13	139	152	3,6
weiblich	alt	128	544	672	10,7
	jung	6	206	212	1,6

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der arteriellen Hypertonie bezogen auf die vier Untergruppen, n= Anzahl

4.2.3 Graphische Darstellung der Geschlechtsverteilung

In den Kreisdiagrammen wird deutlich, dass der Anteil der männlichen Hypertoniker deutlich größer ist als der entsprechende weibliche. 22,07% der männlichen Probanden wiesen einen arteriellen Bluthochdruck auf, wohingegen es bei den weiblichen Teilnehmerinnen nur 15,16% waren.

A: Männer



B: Frauen

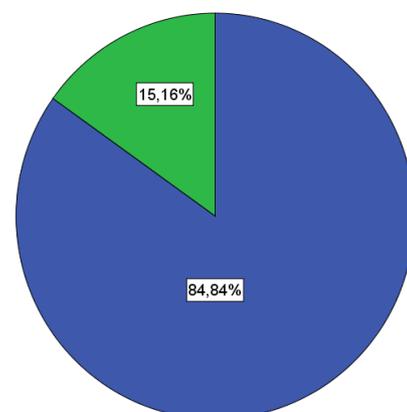


Abbildung 18: Verteilung der Geschlechter bezogen auf die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie, A: Männer; B: Frauen

Legende: Grün = arterielle Hypertonie, Blau = keine arterielle Hypertonie

4.3 Nierenretentionsparameter

Für die vorliegende Arbeit wurden als Nierenretentionsparameter Kreatinin und Harnstoff im Serum gemessen.

4.3.1 Serumkreatinin im Vergleich der Altersgruppen

Die Probanden wurden anhand ihrer Serum-Kreatininwerte in zwei Gruppen unterteilt. In eine Gruppe mit normalem Serum-Kreatinin Wert und eine Gruppe mit erhöhten Werten. Es gab insgesamt 35 Teilnehmer (2,2%) mit einem erhöhtem Kreatininwert, wovon 7 Probanden (20%) der jungen Gruppe zugeteilt werden konnten und 28 Fälle (80%) der älteren Gruppe.

4.3.2 Serumharnstoff im Vergleich der Altersgruppen

Analog zu den Kreatininwerten wurden die Teilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt. Die Verteilung der Probanden mit erhöhten Harnstoffwerten in den jeweiligen Altersgruppen wird in der untenstehenden Tabelle 11 gezeigt.

			Harnstoffkategorie		Gesamtsumme
			Normwert	erhöht	
Untergruppe jung/alt	jung	Anzahl	356	10	366
		% des Gesamtergebnisses	22,7%	0,6%	23,3%
	alt	Anzahl	1122	83	1205
		% des Gesamtergebnisses	71,4%	5,3%	76,7%
Gesamtsumme		Anzahl	1478	93	1571
		% des Gesamtergebnisses	94,1%	5,9%	100,0%

Tabelle 11: Übersicht über die Gruppenverteilung bezüglich der Harnstoffkategorie

Von den insgesamt 5,9% der Probanden ($n = 93$), die einen erhöhten HST-Wert haben, fielen 89,2 % auf die Gruppe der älteren Menschen. Die Einteilung der Normwerte für Kreatinin und Harnstoff im Serum sind in Tabelle 7: Laborwerte für Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff im Normbereich (Quelle: Labor 28 Berlin) dargestellt.

4.3.3 Glomeruläre Filtrationsrate

Die eGFR wurde nach der CKD-EPI-Formel [38] berechnet. Die Probanden wurden in die 5 Stadien der eGFR bei chronischen Nierenerkrankungen eingeteilt. Die Einteilung der 5 Stadien wurde bereits im Kapitel „Theoretische Grundlagen“ aufgeführt. Insgesamt waren es 32% ($n=496$) Teilnehmer im Stadium 1, 61% ($n=947$) in Stadium 2, 6,9% ($n=107$) in Stadium 3 und 0,1 % ($n=1$) in Stadium 4. Stadium 5 wurde von keinem Probanden erfüllt.

Die Häufigkeitsverteilung wird graphisch im Balkendiagramm gezeigt.

Tabelle 12: Prävalenz der eGFR-Stadien im gesamten Probandenkollektiv

eGFR-Stadien	Häufigkeit	Prozent
Stadium 1 (≥ 90 ml/min/1,73 m²)	496	31,6
Stadium 2 (≥ 60-<90 ml/min/1,73 m²)	947	60,3
Stadium 3 (≥ 30-<60 ml/min/1,73 m²)	107	6,8
Stadium 4 (≥ 15-<30 ml/min/1,73 m²)	1	0,1
Stadium 5 (≤ 15 ml/min/1,73 m²)	0	0
Gesamtsumme	1551	98,7
Fehlend	20	1,3
Gesamtsumme	1571	100,0

Tabelle 12: Einteilung der eGFR-Stadien und Häufigkeitsverteilung in der Gesamtpopulation

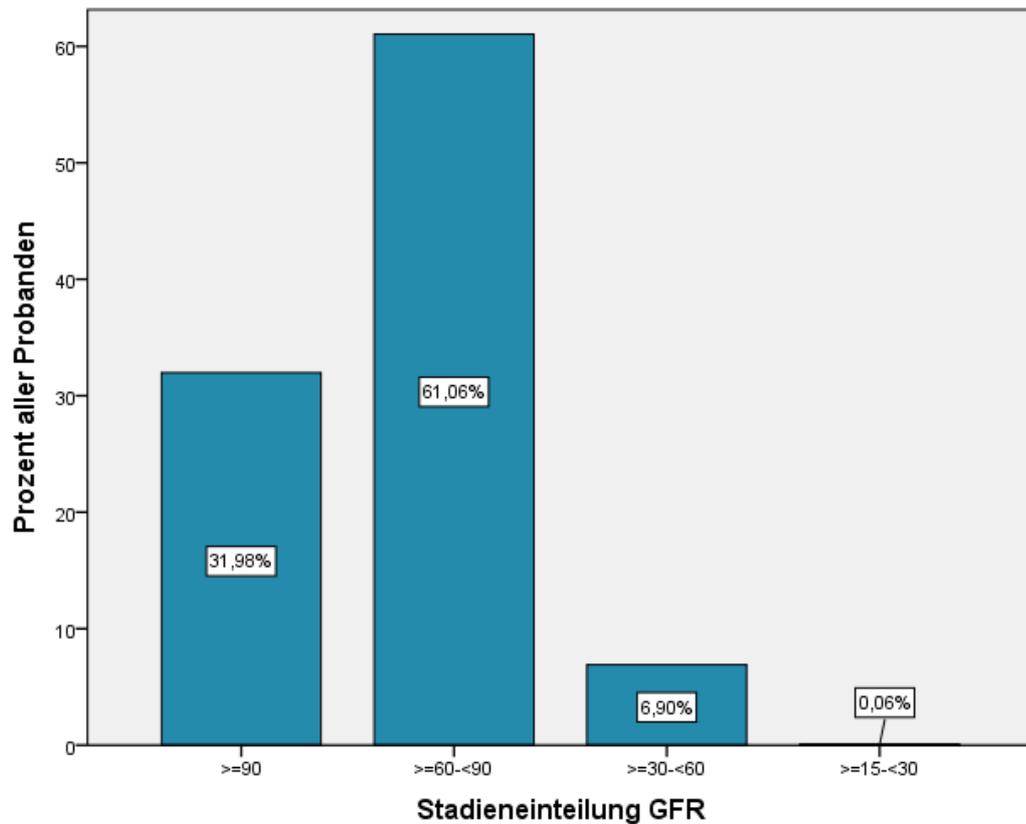


Abbildung 19: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der GFR-Stadien bezogen auf das Gesamtkollektiv

4.4 Allgemeines Vorgehen der statistischen Auswertung für alle erhobenen Parameter

Die gemessenen Parameter (arterieller Blutdruck, Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff und eGFR) wurden jeweils als Mittelwert und SD angegeben. Es wurden zu jedem Mittelwert folgende Untergruppen miteinander verglichen: Alte und junge Probandengruppe mit und ohne Auffälligkeiten, sowie die zwei Altersgruppen (junge und alte Probanden) innerhalb der Gruppe mit und ohne Auffälligkeiten. Insgesamt gab es vier Gruppen. Ein Vergleich unter den Gruppen fand mittels t-Test statt. Es wurden jeweils die Herzfrequenzvariabilitätsparameter SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD untersucht.

Übersicht über die Stichprobenanzahl bezogen auf die jeweiligen Bezugsgrößen:

Untersuchte Bezugsgröße	Stichprobe
arterielle Hypertonie	n = 1381
Serum-Kreatinin	n = 1390
Serum-Harnstoff	n = 1390
GFR Stadium I und II	n = 1443

Tabelle 13: Auflistung der Stichprobenanzahl in den jeweiligen Bezugsgruppen

Verteilung der eGFR-Stadien bezogen auf die Altersgruppen:

		Stadieneinteilung GFR (ml/min)					Gesamtsumme
		≥ 90	$\geq 60-90$	$\geq 30-60$	$\geq 15-30$	≤ 15	
Altersgruppe	Jung	312	49	0	0	0	361
	Alt	184	898	107	1	0	1190
Gesamtsumme		496	947	107	1	0	1551

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der eGFR-Stadien in Abhängigkeit vom Alter

Wie aus der Tabelle 14 ersichtlich wird, gab es im untersuchten Probandenkollektiv in der Untergruppe der jungen Teilnehmer keine Probanden, die eine GFR ≤ 59 ml/min aufwiesen. Damit war eine Testung der HRV-Parameter im Vergleich der beiden Altersgruppen nur für das Stadium I und das Stadium II der GFR mit einer Stichprobe von n=1443 möglich.

4.5 Betrachtung des HRV-Parameter SDNN

4.5.1 Vergleich arterielle Hypertonie und Alter

Es wurden insgesamt vier Gruppen untersucht, jeweils eine Gruppe **mit** arterieller Hypertonie ($RR \geq 140/90\text{mmHg}$) in der Altersgruppe von 22 bis 36 Jahren und eine Gruppe der Probanden im Alter von 58 bis 83 Jahren, sowie beide Altersgruppen **ohne** arterielle Hypertonie. Der Medianwert der jungen Hypertoniker lag bei 103,35 ms. Im Vergleich dazu ergab sich bei den älteren Hypertonikern ein Wert von 79,62 ms. In den Vergleichsgruppen ohne arterielle Hypertonie hatten die jungen Probanden einen Medianwert von 107,25 ms und die älteren Teilnehmer von 84,47 ms (Abbildung 20). Es bestand ein signifikanter Unterschied für den HRV Parameter SDNN, im Vergleich folgender Gruppen: Ältere Probanden mit versus ohne Bluthochdruck ($p = 0,034$) und junge versus alte Nicht-Hypertoniker ($p < 0,001$). Innerhalb der jungen Probandengruppe ($p = 0,099$) (mit vs. ohne Hypertonie) und für die Gruppe der Hypertoniker ($p = 0,051$) (jung vs. alt) bestanden jedoch kein signifikanter Unterschied (Abbildung 21).

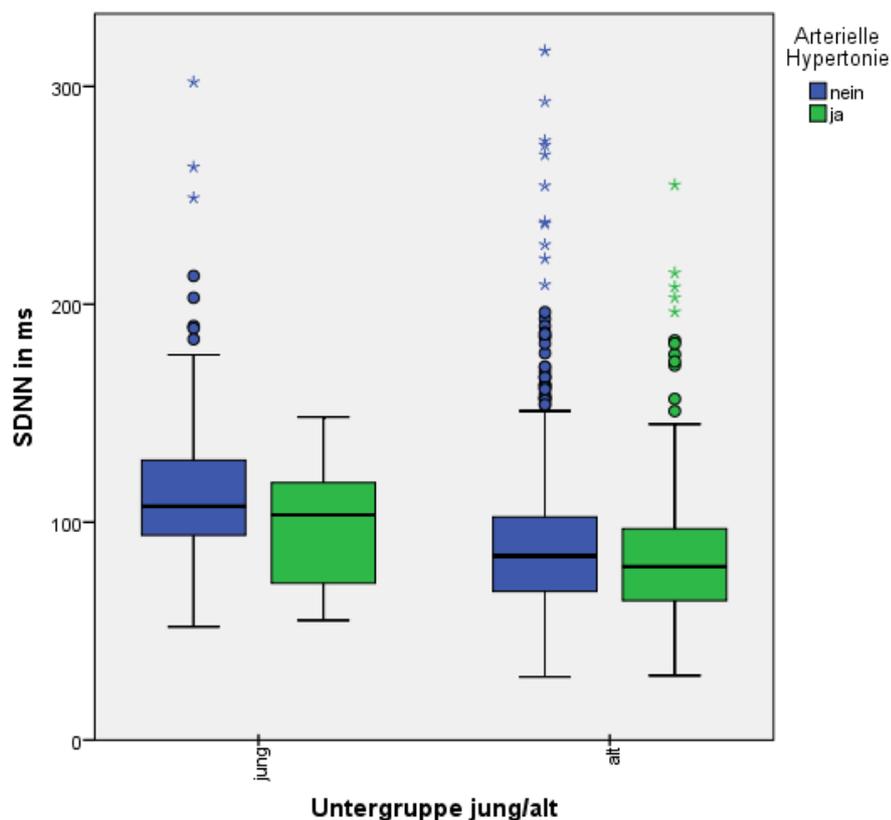


Abbildung 20: SDNN-Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen - HRV Parameter SDNN:

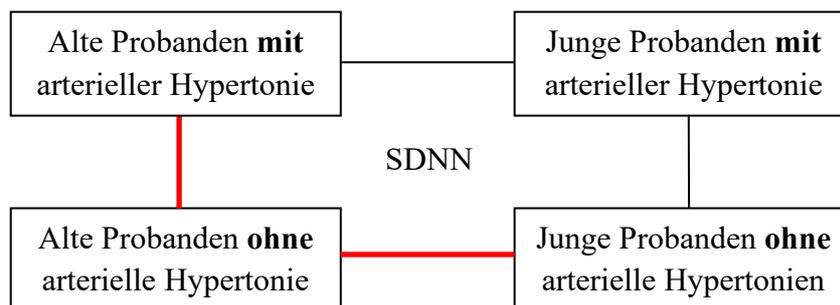


Abbildung 21: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied

In Tabelle 15 sind für den HRV Parameter SDNN die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimum-, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit arterieller Hypertonie bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert \pm SD $97,94 \pm 27,77$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert \pm SD $85,99 \pm 32,78$ ms.

Tabelle 15: Charakterisierung des HRV-Parameters SDNN in den Untergruppen in Abhängigkeit vom Hypertoniestatus:

Untergruppe	SDNN (in ms)					
	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + ohne art. Hypertonie	113,32	107,25	302	52	31,79	316
Jung + mit art. Hypertonie	97,94	103,35	148	55	27,77	16
Alt + ohne art. Hypertonie	90,2	84,47	316	29	34,47	810
Alt + mit art. Hypertonie	85,99	79,62	255	30	32,78	239

Tabelle 15: Charakterisierung SDNN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, art. = arterieller

4.5.2 Vergleich Serum-Kreatininwert und Alter

Das Probandenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt (22-36 Jahre und 58 – 83 Jahre). In der jeweiligen Altersgruppe in eine Gruppe mit erhöhtem Serum-Kreatininwert und eine Gruppe mit normwertigem Serum-Kreatininwert (siehe Tabelle 7). Der Medianwert des HRV Parameters SDNN der jungen Probanden mit erhöhtem Serum-Kreatinin lag bei 120 ms, im Vergleich dazu zeigte sich bei den älteren Probanden ein Medianwert von 87 ms. In beiden Vergleichsgruppen mit normwertigem Serum-Kreatinin hatten die jungen Probanden einen Medianwert des SDNN-Parameters von 107 ms und die älteren Teilnehmer von 83 ms (Abbildung 22). Es bestand ein

signifikanter Unterschied für den HRV Parameter SDNN im Vergleich der jungen und der alten Probanden mit normwertigem Serum-Kreatinin ($p < 0.001$). Für alle anderen Vergleiche war kein signifikanter Unterschied festzustellen (Abbildung 23).

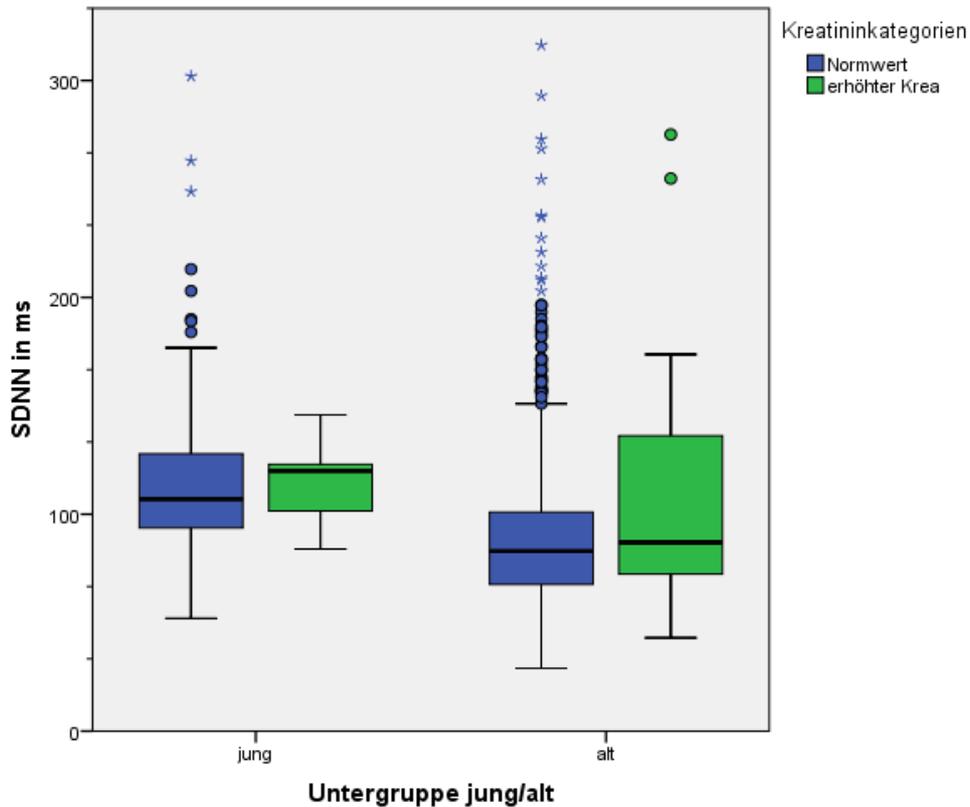


Abbildung 22: SDNN-Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen - HRV Parameter SDNN:

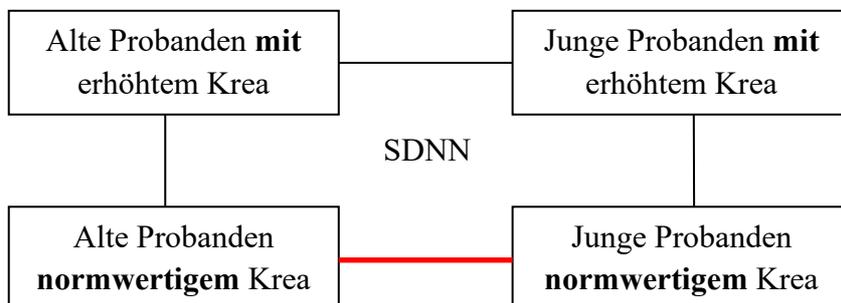


Abbildung 23: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, Krea= Serum-Kreatinin

In Tabelle 16 sind für den HRV Parameter SDNN die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimum-, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit

erhöhtem Serum-Kreatininwert bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert $114,12 \pm 20,13$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $109,18 \pm 59,96$ ms.

Tabelle 16: Charakterisierung des HRV-Parameters SDNN in den Untergruppen in Abhängigkeit vom Serum-Kreatininwert:

<i>SDNN (in ms)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + norm. Kreatinin	112,47	107	302	52	31,89	327
Jung + erhöht. Kreatinin	114,12	120	146	84	20,13	7
Alt + norm. Kreatinin	88,85	83	316	29	33,22	1032
Alt + erhöht. Kreatinin	109,18	87	275	43	59,96	24

Tabelle 16: Charakterisierung SDNN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, norm. = normwertig, erhöht. = erhöhter

4.5.3 Vergleich Serum-Harnstoffwert und Alter

Der Medianwert der jungen Probandengruppe mit erhöhtem Serum-Harnstoff lag bei 125 ms, im Gegensatz dazu lag der Wert bei der Gruppe der älteren Probanden mit erhöhtem Serum-Harnstoff bei 80,93 ms. Bei den Teilnehmern mit normwertigem HST war der Medianwert der jungen Teilnehmer bei 107 ms und den alten Probanden bei 83,94 ms (Abbildung 25Abbildung 24). Es bestand ein signifikanter Unterschied für den HRV Parameter SDNN, im Vergleich folgender Gruppen: Junge Probanden mit erhöhtem Serum-Harnstoff und alten Probanden mit erhöhtem Serum-Harnstoff ($p = 0,029$) und junge versus alte Probanden mit normwertigem Serum-Harnstoff ($p < 0,001$). Kein signifikanter Unterschied bestand jedoch innerhalb der älteren Probandengruppe im Vergleich normwertiger vs. erhöhter Serum-Harnstoffwerte ($p = 0,869$) und innerhalb der Gruppe der jungen Teilnehmer mit erhöhtem vs. normwertigem Serum-Harnstoff ($p = 0,496$) (Abbildung 25).

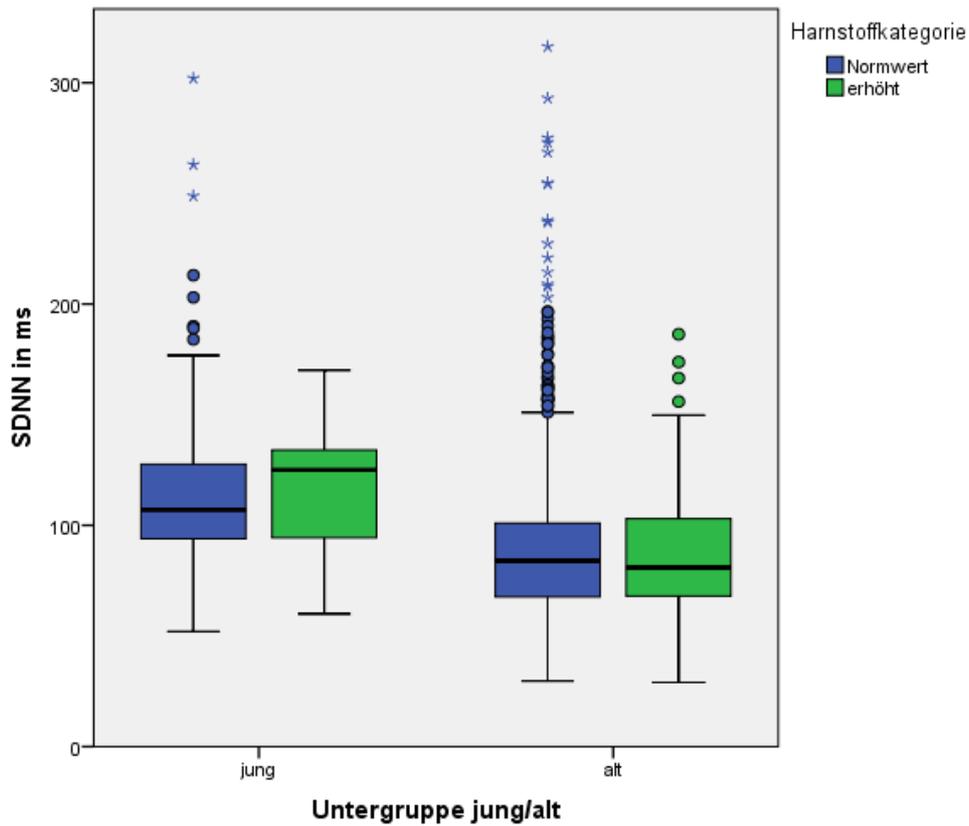


Abbildung 24: SDNN-Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen - HRV Parameter SDNN:

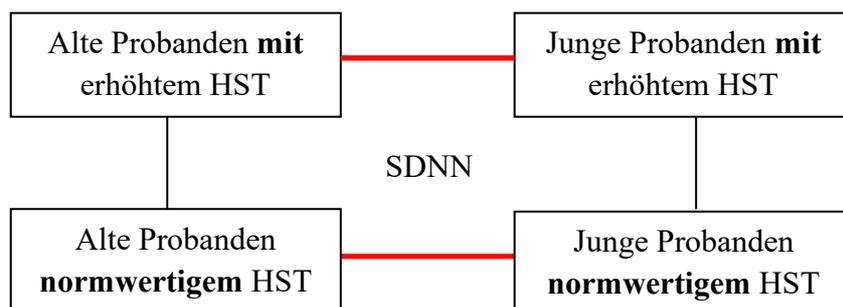


Abbildung 25: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, HST = Serum-Harnstoff

In Tabelle 17 sind für den HRV Parameter SDNN die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit erhöhtem Serum-Harnstoffwert bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert $116,51 \pm 34,92$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $89,01 \pm 32,17$ ms.

Tabelle 17: Charakterisierung des HRV-Parameters SDNN in den Untergruppen in Abhängigkeit des Serum-Harnstoffwertes:

<i>SDNN (in ms)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + norm. HST	112,39	107	302	52	31,62	325
Jung + erhöht. HST	116,51	125	170	60	34,92	9
Alt + norm. HST	89,33	83,94	316	30	34,31	982
Alt + erhöht. HST	89,01	80,93	186	29	32,17	74

Tabelle 17: Charakterisierung SDNN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, norm. = normwertig, erhöht. = erhöhter, HST = Serum-Harnstoff

4.5.4. Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium I

Der Medianwert der jungen Probandengruppe lag bei 105 ms, im Gegensatz dazu bei der Gruppe der älteren Probanden bei 79,69 ms (Abbildung 26). Ein signifikanter Unterschied für den HRV Parameter SDNN wurde mittels Mann-Whitney-U Test für die Probanden im GRF-Stadium I festgestellt ($p \leq 0,001$).

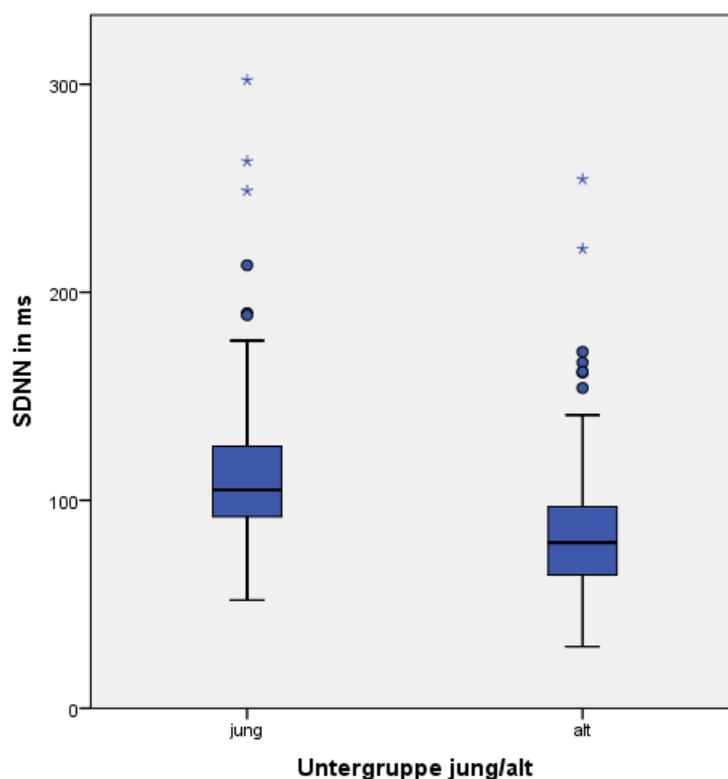


Abbildung 26: SDNN-Werte im Vergleich der Altersgruppen im eGFR Stadium I, ● = Ausreißer, * = Extremwerte

In Tabelle 18 sind für den HRV Parameter SDNN die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe der jungen Probanden betrug der Mittelwert $110,76 \pm 32,03$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $84,72 \pm 31,32$ ms.

Tabelle 18: Charakterisierung des HRV-Parameters SDNN bei Probanden mit einer eGFR im Stadium I:

<i>SDNN (in ms)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung	110,76	105	302	52	32,03	283
Alt	84,72	79,69	254	30	31,32	157

Tabelle 18: Charakterisierung SDNN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung

4.5.5. Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium II

Der Medianwert der jungen Probandengruppe lag bei 117,41 ms, im Gegensatz dazu bei der Gruppe der älteren Probanden bei 84,39 ms (Abbildung 27). Ein signifikanter Unterschied für den HRV Parameter SDNN wurde mittels Mann-Whitney-U Test für die Probanden im GRF-Stadium 2 festgestellt ($p \leq 0,001$).

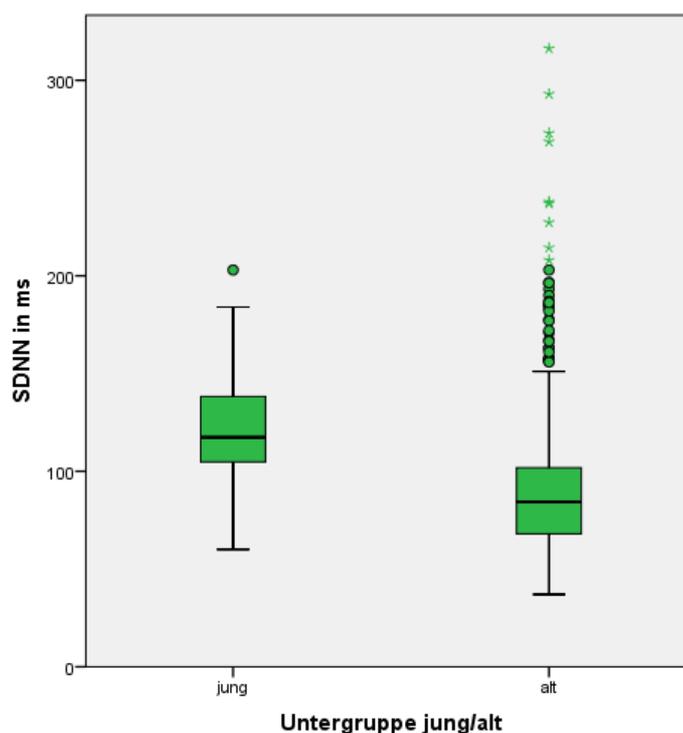


Abbildung 27: SDNN-Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR Stadium II, ● = Ausreißer, * = Extremwerte

In Tabelle 19 sind für den HRV Parameter SDNN die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe der jungen Probanden betrug der Mittelwert $121,59 \pm 28,83$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $90,01 \pm 33,74$ ms.

Tabelle 19: Charakterisierung des HRV-Parameters SDNN bei Probanden mit einer eGFR im Stadium II:

<i>SDNN (in ms)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung	121,59	117,41	203	60	28,83	46
Alt	90,01	84,39	316	37	33,74	787

Tabelle 19: Charakterisierung SDNN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung

4.6 Betrachtung des HRV-Parameter SDANN

4.6.1 Vergleich arterielle Hypertonie und Alter

Der Medianwert der jungen Hypertoniker lag bei 58,83 ms (für SDANN), im Vergleich dazu wurde bei den älteren Hypertonikern ein Wert von 48,79 ms festgestellt. In den Vergleichsgruppen ohne arterielle Hypertonie hatten die jungen Probanden einen Medianwert von 63 ms und die älteren Teilnehmer von 51,22 ms (Abbildung 28). Es bestand ein signifikanter Unterschied für den HRV Parameter SDANN im Vergleich folgender Gruppen: Ältere Probanden mit und ohne Bluthochdruck ($p = 0,043$) und junge versus alte nicht Hypertoniker ($p < 0,001$) Innerhalb der jungen Probandengruppe ($p = 0,186$) und innerhalb der Hypertoniker ($p = 0,172$) bestand kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 29).

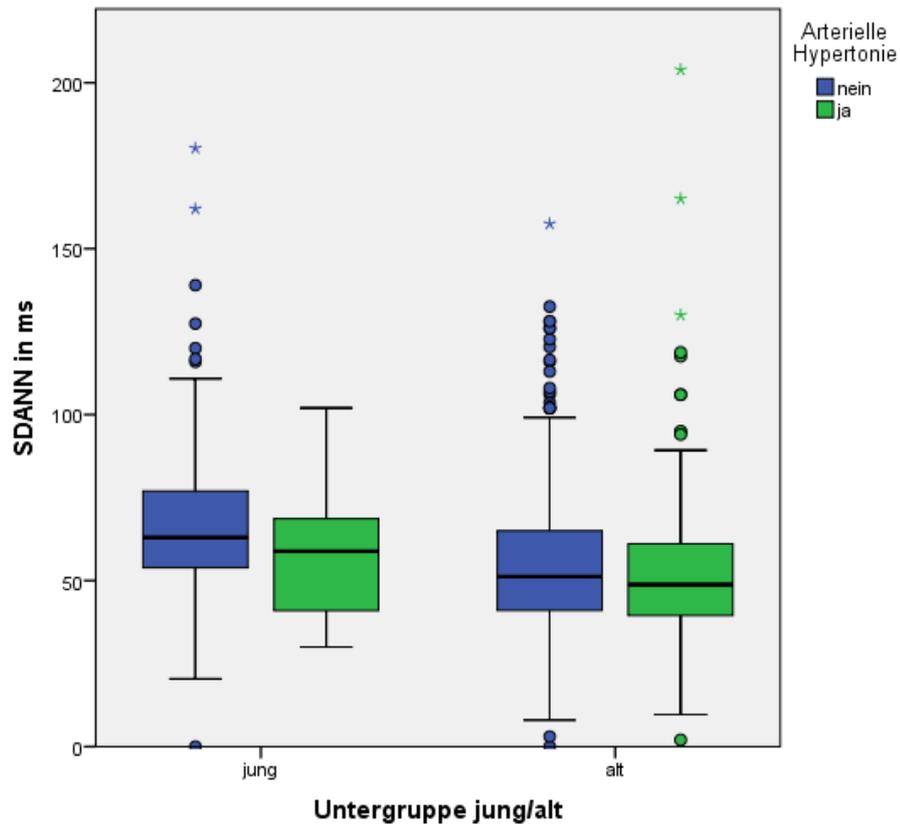


Abbildung 28: SDANN Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen - HRV Parameter SDANN:

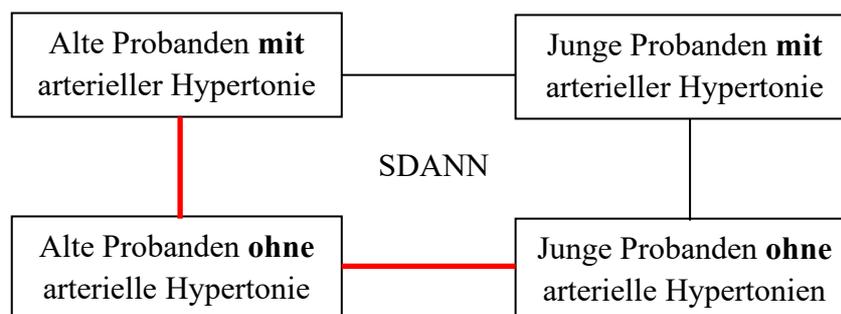


Abbildung 29: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied

In Tabelle 20 sind für den HRV Parameter SDANN die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit arterieller Hypertonie bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert \pm SD $58,85 \pm 22,07$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert \pm SD $52,61 \pm 22,69$ ms.

Tabelle 20: Charakterisierung des HRV-Parameters SDANN in den Untergruppen in Abhängigkeit vom Hypertoniestatus:

SDANN (in ms)						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + ohne art. Hypertonie	66,35	63	180	0	21,14	316
Jung + mit art. Hypertonie	58,85	58,83	102	30	22,07	16
Alt + ohne art. Hypertonie	54,88	51,22	322	0	21,72	810
Alt + mit art. Hypertonie	52,61	48,79	204	2	22,69	239

Tabelle 20: Charakterisierung SDANN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, art. = arterieller

4.6.2 Vergleich Serum-Kreatininwert und Alter

Der Medianwert des HRV Parameter SDANN der jungen Probanden mit erhöhtem Serum-Kreatininwert lag bei 83 ms, im Vergleich dazu wurde bei den älteren Probanden mit erhöhtem Serum-Kreatinin ein Wert von 55,3 ms festgestellt. In den beiden Vergleichsgruppen mit normwertigem Kreatinin hatten die jungen Probanden einen Medianwert des HRV Parameters SDANN von 62,98 ms und die älteren Teilnehmer von 50,89 ms (Abbildung 30). Es bestand ein signifikanter Unterschied für den HRV Parameter SDANN, im Vergleich folgender Gruppen: Junge Probanden mit normwertigem und erhöhtem Serum-Kreatinin ($p = 0,044$) und junge versus alte Probanden mit normwertigem Serum-Kreatinin ($p < 0,001$). Kein signifikanter Unterschied bestand jedoch innerhalb der ältere Probandengruppe ($p = 0,389$) und innerhalb der Gruppe der Teilnehmer mit erhöhtem Serum-Kreatinin ($p = 0,094$) (jung und alt) (siehe Abbildung 31).

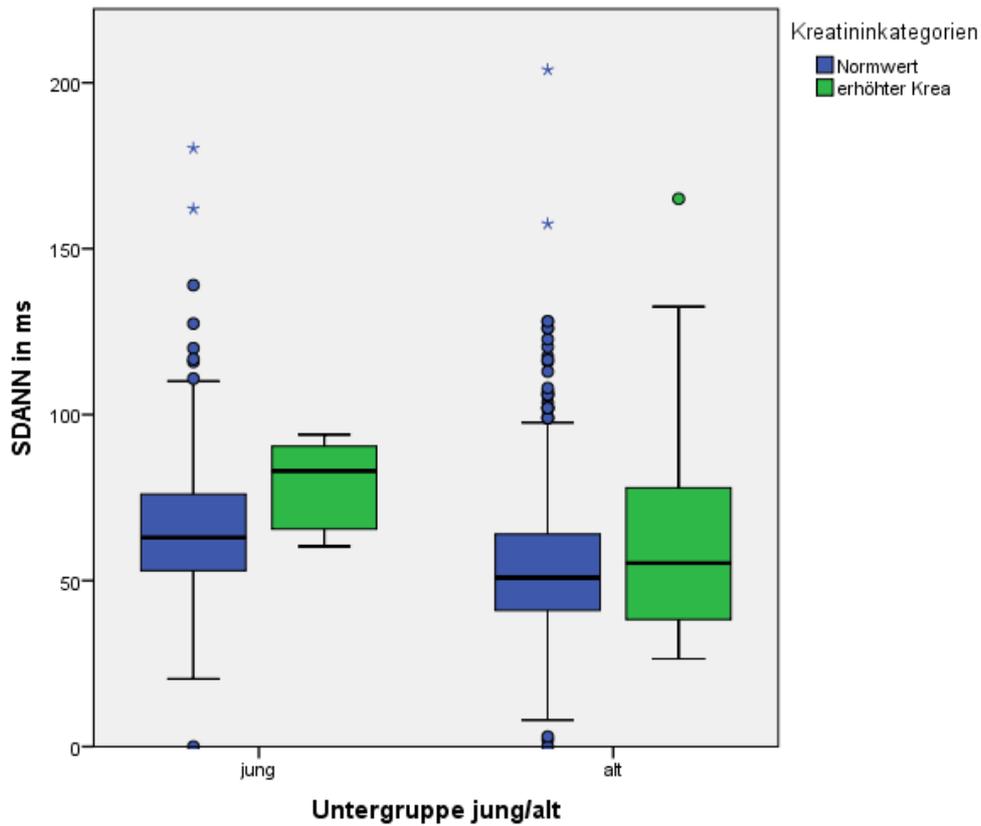


Abbildung 30: SDANN Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen - HRV Parameter SDANN:

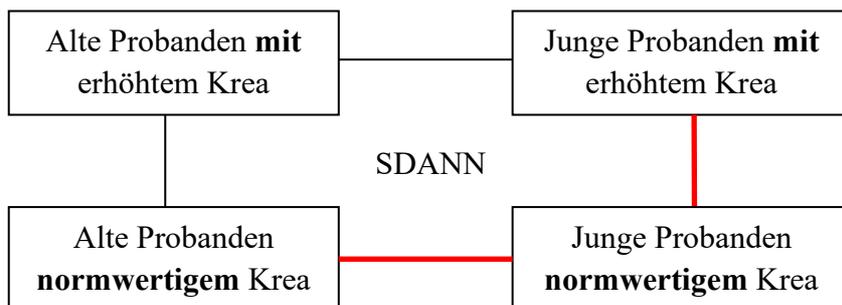


Abbildung 31: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, Krea = Serum-Kreatinin

In Tabelle 21 sind für den HRV Parameter SDANN die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit erhöhtem Kreatininwert bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert des HRV-

Parameters SDANN $78,47 \pm 14,39$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $65,65 \pm 37,27$ ms.

Tabelle 21: Charakterisierung des HRV-Parameters SDANN in den Untergruppen in Abhängigkeit vom Serum-Kreatininwert:

<i>SDANN (in ms)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + norm. Kreatinin	65,64	62,98	180	0	21,23	327
Jung + erhöht. Kreatinin	78,47	83	94	60	14,39	7
Alt + norm. Kreatinin	54,17	50,89	322	0	21,44	1032
Alt + erhöht. Kreatinin	65,65	55,3	165	26	37,27	24

Tabelle 21: Charakterisierung SDANN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, norm. = normwertig, erhöht. = erhöhter

4.6.3 Vergleich Serum-Harnstoffwert und Alter

Der Medianwert der jungen Probandengruppe mit erhöhtem Serum-Harnstoff lag bei 63 ms, im Gegensatz dazu lag der Wert bei der Gruppe der älteren Probanden mit erhöhtem Serum-Harnstoff bei 49,75 ms. Bei den Teilnehmern mit normwertigem HST war der Medianwert der jungen Teilnehmer bei 63 ms und den alten Probanden bei 51 ms (Abbildung 32). Es bestand ein signifikanter Unterschied für den HRV Parameter SDANN, im Vergleich folgender Gruppen: Alte Probanden mit normwertigem und erhöhtem Serum-Harnstoff ($p = 0,044$) und junge versus alte Probanden mit normwertigem Serum-Harnstoff ($p < 0,001$). Kein signifikanter Unterschied bestand jedoch für die junge Probandengruppe ($p = 0,389$) und für die Gruppe der Teilnehmer mit erhöhtem Serum-Harnstoff ($p = 0,089$) (siehe Abbildung 33).

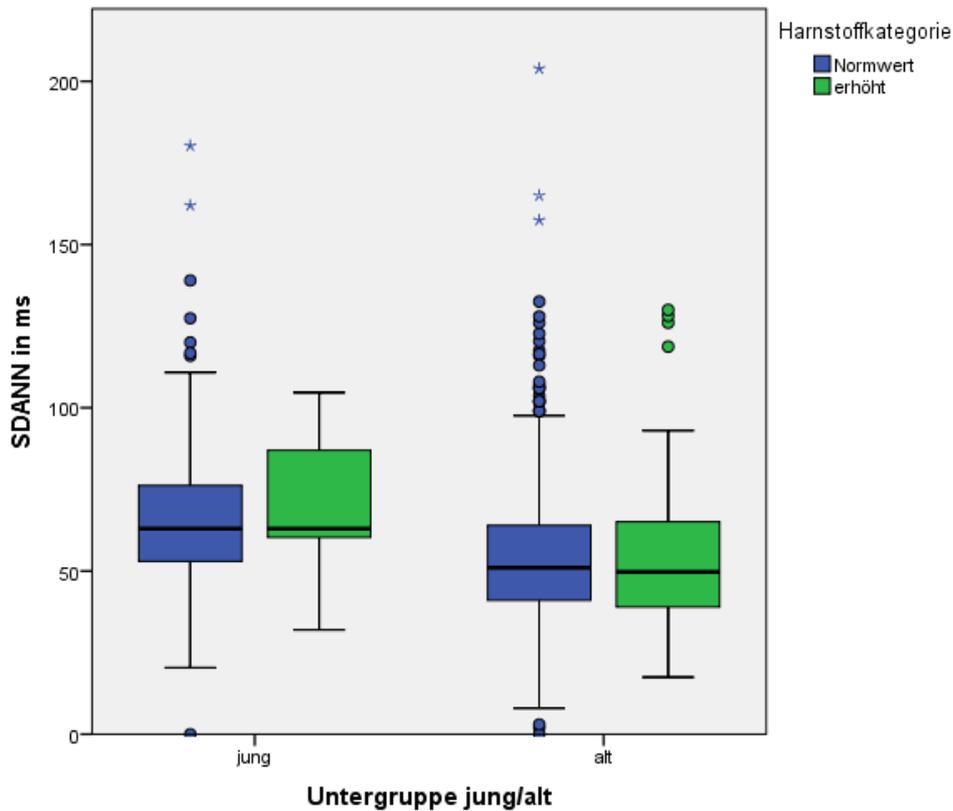


Abbildung 32: SDANN Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen – HRV-Parameter SDANN:

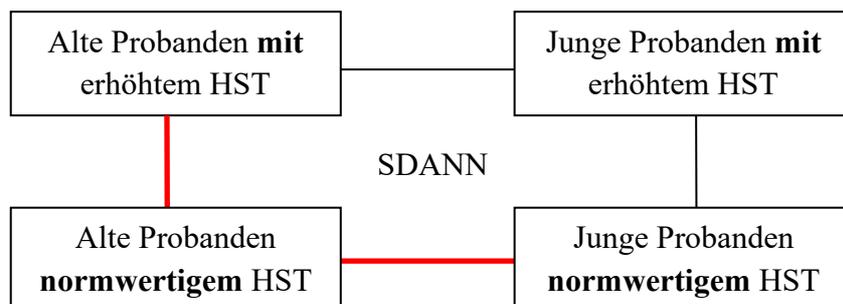


Abbildung 33: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, HST = Serum-Harnstoff

In Tabelle 22 sind für den HRV Parameter SDANN die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit erhöhtem Serum-Harnstoffwert bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert $68,96 \pm 24,73$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $55,16 \pm 23,32$ ms.

Tabelle 22: Charakterisierung des HRV-Parameters SDANN in den Untergruppen in Abhängigkeit vom Serum-Harnstoffwert:

<i>SDANN (in ms)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + norm. HST	65,82	63	180	0	21,11	325
Jung + erhöht. HST	68,96	63	105	32	24,73	9
Alt + norm. HST	54,38	51	322	0	21,87	982
Alt + erhöht. HST	55,16	49,75	130	17	23,32	74

Tabelle 22: Charakterisierung SDANN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, norm. = normwertig, erhöht. = erhöhter, HST = Serum-Harnstoff

4.6.4 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium I

Der Medianwert der jungen Probandengruppe lag bei 62 ms, im Gegensatz dazu bei der Gruppe der älteren Probanden bei 51 ms (siehe Abbildung 34). Ein signifikanter Unterschied für den HRV-Parameter SDANN wurde mittels Mann-Whitney-U Test für die Probanden im GRF-Stadium 1 festgestellt ($p \leq 0,001$).

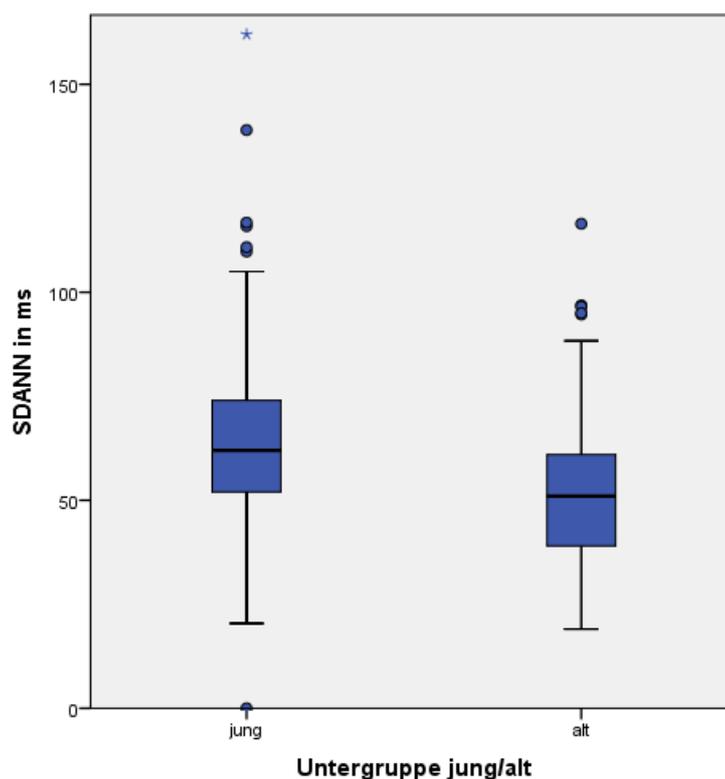


Abbildung 34: SDANN Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR Stadium I, ● = Ausreißer, * = Extremwerte

In Tabelle 23 sind für den HRV-Parameter SDANN die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe der jungen Probanden betrug der Mittelwert $\pm 64,68 \pm 21,33$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $51,89 \pm 16,99$ ms.

Tabelle 23: Charakterisierung des HRV-Parameters SDANN bei Probanden mit einer eGFR im Stadium I:

<i>SDANN (in ms)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung	64,68	62	180	0	21,33	283
Alt	51,89	51	116	19	16,99	157

Tabelle 23: Charakterisierung SDANN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung

4.6.5 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium II

Der Medianwert der jungen Probandengruppe lag bei 74,5 ms, im Gegensatz dazu bei der Gruppe der älteren Probanden bei 51 ms (siehe Abbildung 35). Ein signifikanter Unterschied für den HRV Parameter SDANN wurde mittels Mann-Whitney-U Test für die Probanden im GRF-Stadium 2 festgestellt ($p \leq 0,001$).

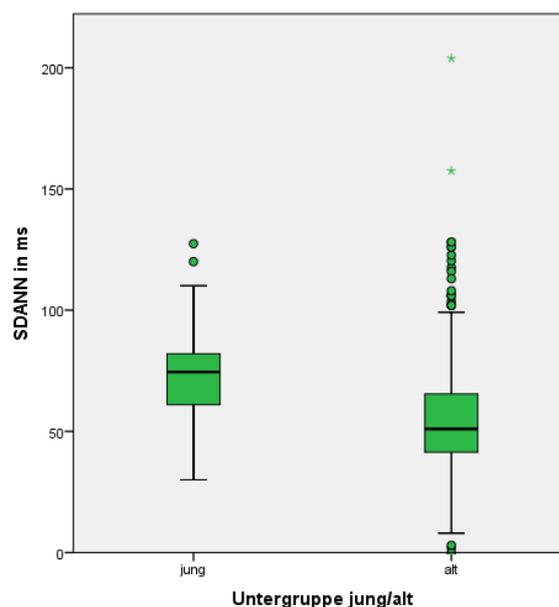


Abbildung 35: SDANN Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR-Stadium II, ● = Ausreißer, * = Extremwerte

In Tabelle 24 sind für den HRV-Parameter SDANN die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe

der jungen Probanden betrug der Mittelwert $73,19 \pm 19,46$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $55 \pm 22,43$ ms.

Tabelle 24: Charakterisierung des HRV-Parameters SDANN bei Probanden mit einer eGFR im Stadium II:

<i>SDANN (in ms)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung	73,19	74,5	127	30	19,46	46
Alt	55	51	322	0	22,43	787

Tabelle 24: Charakterisierung SDANN mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung

4.7. Betrachtung des HRV-Parameter pNN50

4.7.1 Vergleich arterielle Hypertonie und Alter

Der Medianwert der jungen Hypertoniker lag bei 11%, im Vergleich dazu zeigte sich bei den älteren Hypertonikern ein Medianwert von 2,93%. In den Vergleichsgruppen ohne arterielle Hypertonie hatten die jungen Probanden einen Medianwert von 14% und die älteren Teilnehmer von 3,95% (Abbildung 36). Es bestand ein signifikanter Unterschied für den HRV-Parameter pNN50, im Vergleich folgender Gruppen: Ältere Probanden mit und ohne Bluthochdruck ($p = 0,014$), junge versus alte nicht Hypertoniker ($p < 0,001$) und alte und junge Hypertoniker ($p = 0,009$). Innerhalb der jungen Probandengruppe ($p = 0,07$) bestand kein signifikanter Unterschied (Abbildung 37).

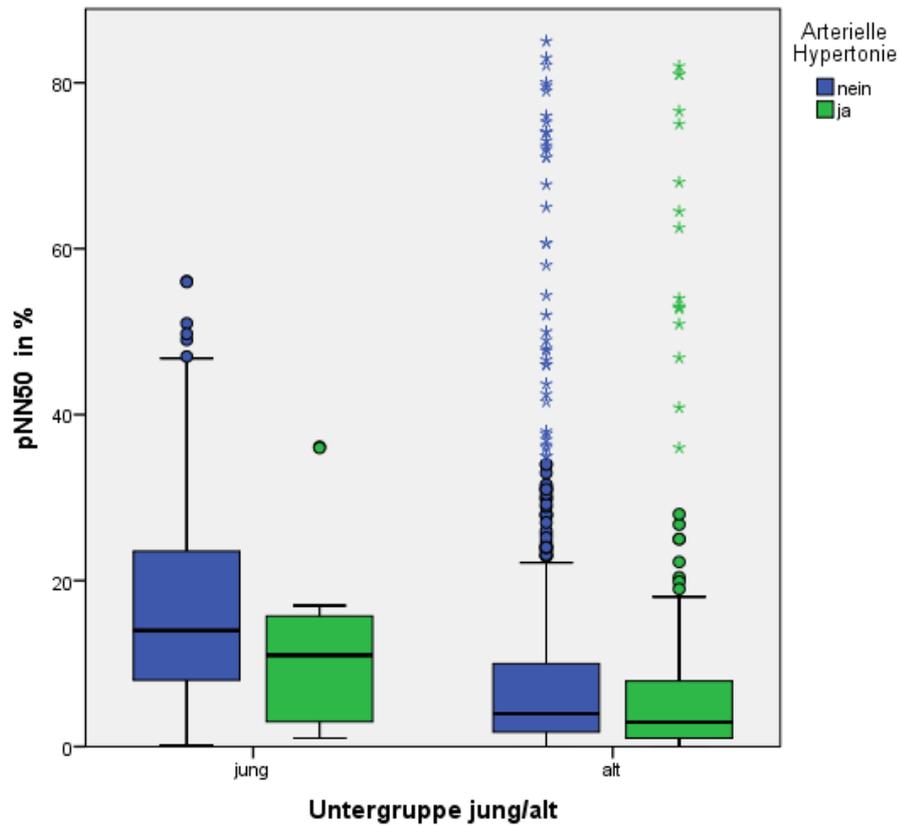


Abbildung 36: pNN50 Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen - HRV- Parameter pNN50:

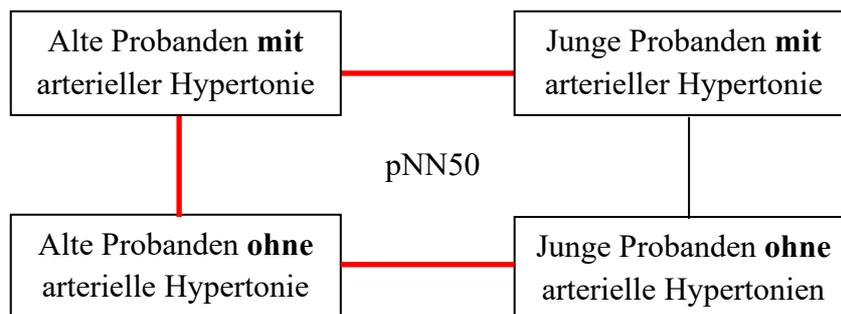


Abbildung 37: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied

In Tabelle 25 sind für den HRV-Parameter pNN50 die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimum-, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit arterieller Hypertonie bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert \pm SD $11,97 \pm 10,96\%$, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert \pm SD $8,3 \pm 15,48\%$.

Tabelle 25: Charakterisierung des HRV-Parameters pNN50 in den Untergruppen in Abhängigkeit vom Hypertoniestatus:

Untergruppe	<i>pNN50 (%)</i>					
	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + ohne art. Hypertonie	17,14	14	92	0	12,52	316
Jung + mit art. Hypertonie	11,97	11	36	1	10,96	16
Alt + ohne art. Hypertonie	8,92	3,95	125	0	14,34	810
Alt + mit art. Hypertonie	8,3	2,93	82	0	15,48	239

Tabelle 25: Charakterisierung pNN50 mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, art.= arterieller

4.7.2 Vergleich Serum-Kreatinin und Alter

Der Medianwert der jungen Probanden mit erhöhtem Serum-Kreatinin lag bei 8%, im Vergleich dazu zeigte sich bei den älteren Probanden mit erhöhtem Serum-Kreatininwert ein Wert von 2,95%. In den Vergleichsgruppen ohne Serum-Kreatinin Werterhöhung hatten die jungen Probanden einen Medianwert von 1 % und die älteren Teilnehmer von 3,61% (Abbildung 38). Es bestand ein signifikanter Unterschied für den HRV-Parameter pNN50 im Vergleich der jungen und der alten Probanden mit normwertigem Serum-Kreatinin ($p < 0.001$). Für alle anderen Vergleiche war kein signifikanter Unterschied festzustellen (Abbildung 39).

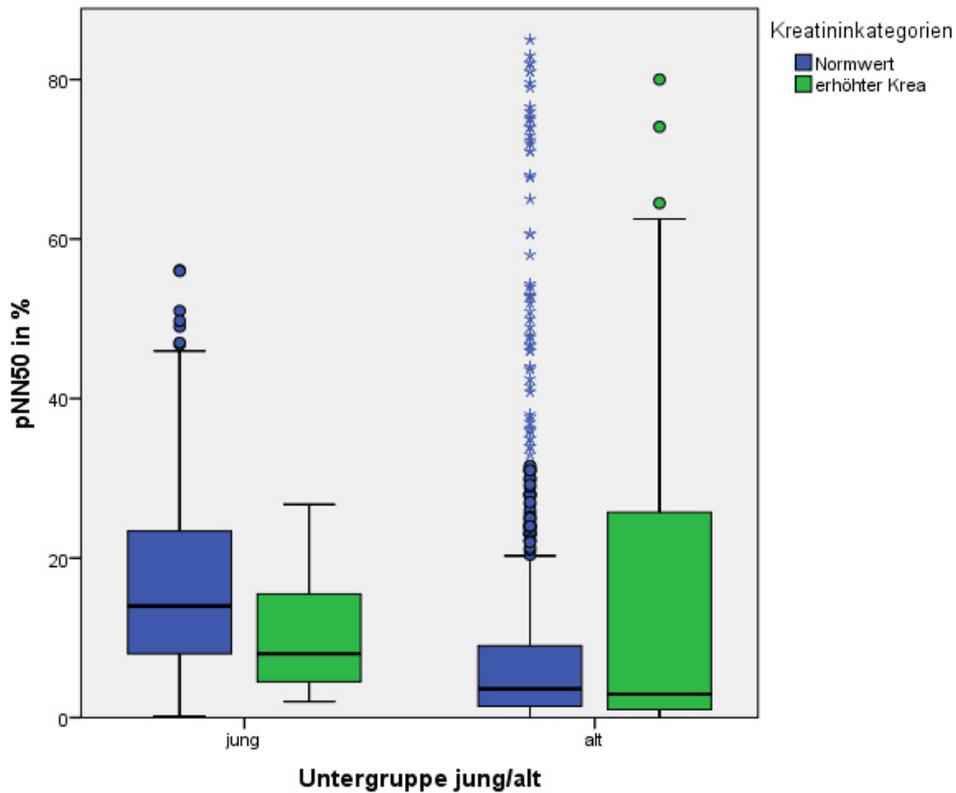


Abbildung 38: pNN50 Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen - HRV Parameter pNN50:

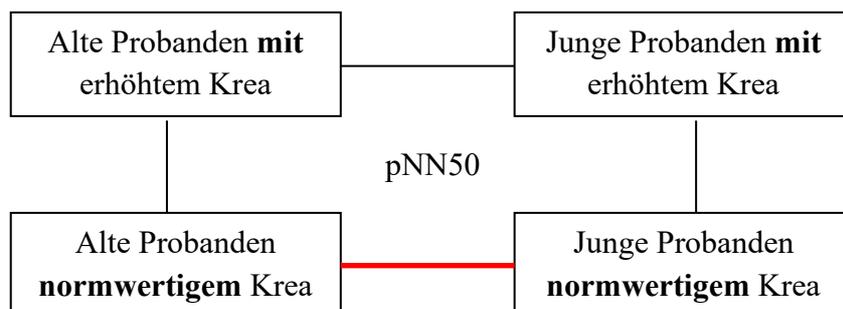


Abbildung 39: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied

In Tabelle 26 sind für den HRV-Parameter pNN50 die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit erhöhtem Serum-Kreatininwert bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert $10,96 \pm 9,45\%$, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $17,48 \pm 26,03\%$.

Tabelle 26: Charakterisierung des HRV-Parameters pNN50 in den Untergruppen in Abhängigkeit vom Serum-Kreatininwert:

<i>pNN50 (in %)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + normw. Kreatinin	16,98	14	92	0	12,5	327
Jung + erhöht. Kreatinin	10,96	8	27	2	9,45	7
Alt + normw. Kreatinin	8,58	3,61	125	0	14,19	1032
Alt + erhöht. Kreatinin	17,48	2,95	80	0	26,03	24

Tabelle 26: Charakterisierung pNN50 mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, normw. = normwertig, erhöht. = erhöhter

4.7.3 Vergleich Serum-Harnstoffwert und Alter

Der Medianwert der jungen Probandengruppe mit erhöhtem Serum-Harnstoff lag bei 10 %, im Gegensatz dazu lag der Wert bei der Gruppe der älteren Probanden mit erhöhtem Serum-Harnstoff bei 3 %. Bei den Teilnehmern mit normwertigem Serum-Harnstoff war der Medianwert der jungen Teilnehmer bei 14 % und den alten Probanden bei 3,63 % (Abbildung 40). Es bestand ein signifikanter Unterschied für den HRV-Parameter pNN50, im Vergleich folgender Gruppen: Junge Probanden mit erhöhtem Serum-Harnstoff und alten Probanden mit erhöhtem Serum-Harnstoff ($p = 0,035$) und junge versus alte Probanden mit normwertigem Serum-Harnstoff ($p < 0,001$). Kein signifikanter Unterschied bestand jedoch für die ältere Probandengruppe im Vergleich normwertiger und erhöhter Serum-Harnstoffwerte ($p = 0,775$) und für die Gruppe der jungen Teilnehmer mit erhöhtem oder normwertigem Serum-Harnstoff ($p = 0,779$) (Abbildung 41).

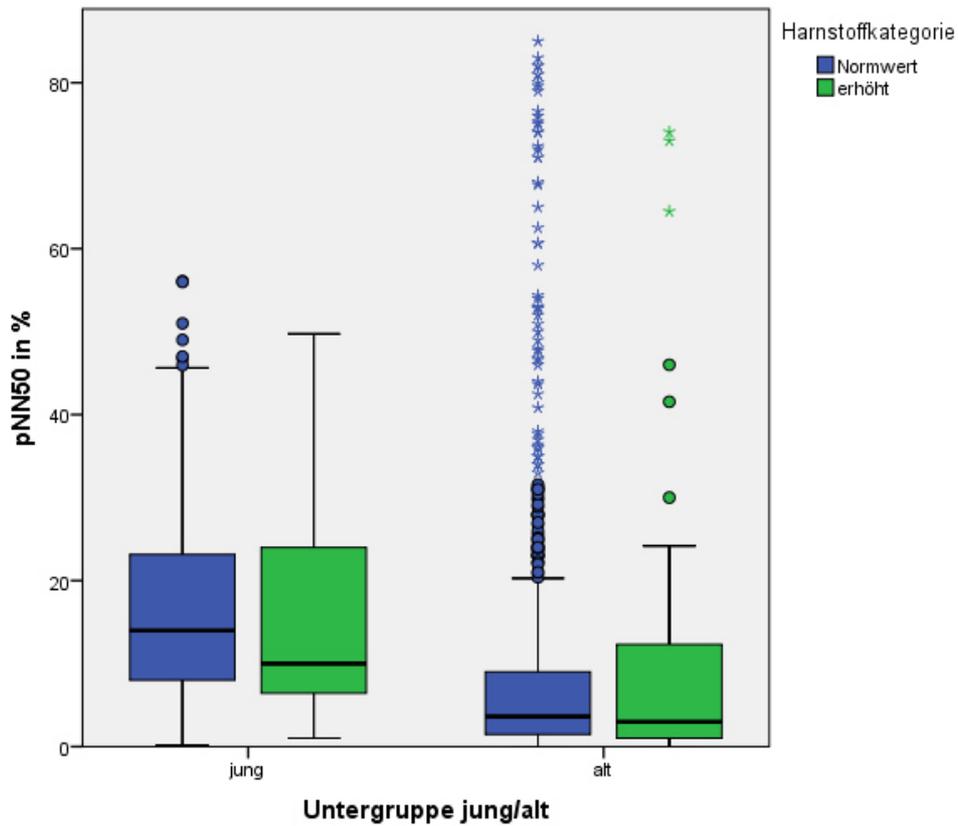


Abbildung 40: pNN50 Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen - HRV Parameter pNN50:

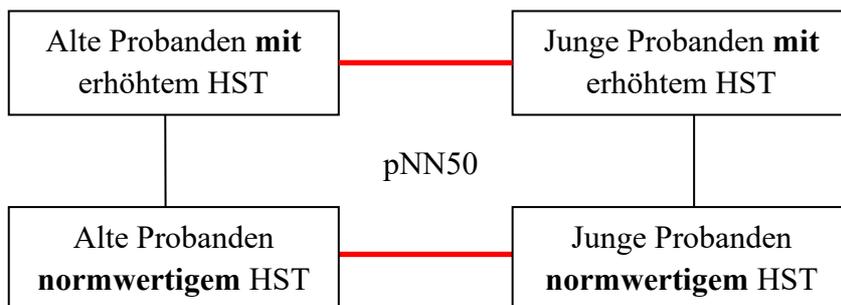


Abbildung 41: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, HST = Serum-Harnstoff

In Tabelle 27 sind für den HRV-Parameter pNN50 die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit erhöhtem Serum-Harnstoffwert bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert $16,78 \pm 15,15\%$, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $9,6 \pm 15,46\%$.

Tabelle 27: Charakterisierung des HRV-Parameters pNN50 in den Untergruppen in Abhängigkeit des Serum-Harnstoffwertes:

<i>pNN50 (in %)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + norm. HST	16,86	14	92	0	12,41	325
Jung + erhöht. HST	16,78	10	50	1	15,15	9
Alt + norm. HST	8,73	3,63	125	0	14,55	982
Alt + erhöht. HST	9,6	3	74	0	15,46	74

Tabelle 27: Charakterisierung pNN50 mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, norm. = normwertig, erhöht. = erhöhter, HST = Serum-Harnstoff

4.7.4 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium I

Der Medianwert der jungen Probandengruppe lag bei 13,41%, im Gegensatz dazu bei der Gruppe der älteren Probanden bei 3% (siehe Abbildung 42). Ein signifikanter Unterschied für den HRV-Parameter pNN50 wurde mittels Mann-Whitney-U Test für die Probanden im GRF-Stadium 1 festgestellt ($p \leq 0,001$).

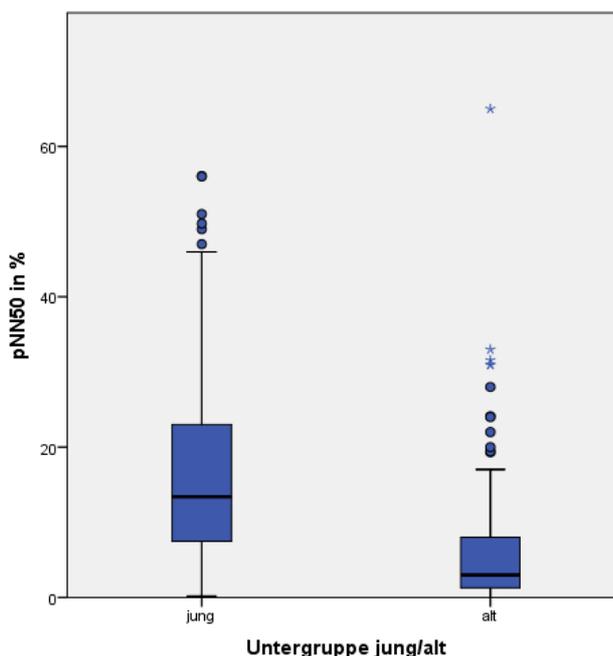


Abbildung 42: pNN50 Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR Stadium I, ● = Ausreißer, * = Extremwerte

In Tabelle 28: sind für den HRV-Parameter pNN50 die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe

der jungen Probanden betrug der Mittelwert $16,57 \pm 12,62\%$, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $6,19 \pm 8,3\%$.

Tabelle 28: Charakterisierung des HRV-Parameters pNN50 bei Probanden mit einer eGFR im Stadium I:

<i>pNN50 (in %)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung	16,57	13,41	92	0	12,62	283
Alt	6,19	3	65	0	8,3	157

Tabelle 28: Charakterisierung pNN50 mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung

4.7.5 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium II

Der Medianwert der jungen Probandengruppe lag bei 14,97%, im Gegensatz dazu bei der Gruppe der älteren Probanden bei 3,59% (Abbildung 43). Ein signifikanter Unterschied für den HRV-Parameter pNN50 wurde mittels Mann-Whitney-U Test für die Probanden im GRF-Stadium 2 festgestellt ($p \leq 0,001$).

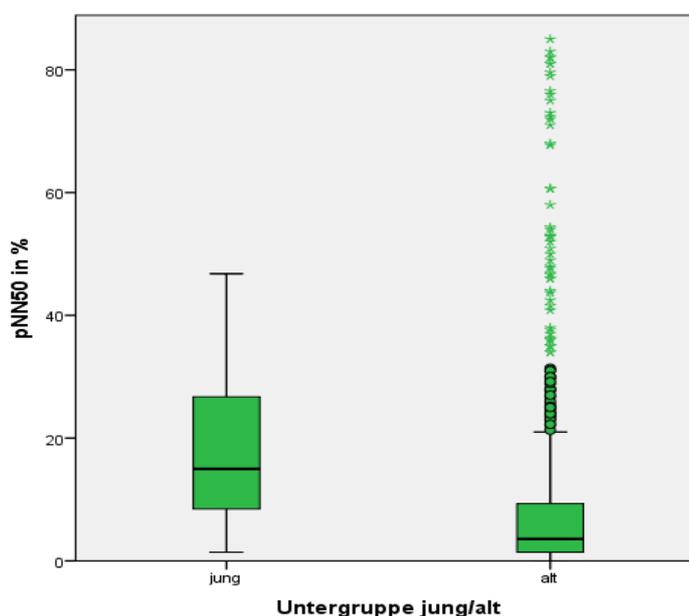


Abbildung 43: pNN50 Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR-Stadium II, ● = Ausreißer, * = Extremwerte

In Tabelle 29 sind für den HRV-Parameter pNN50 die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimum-, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe der jungen Probanden betrug der Mittelwert $17,62 \pm 11,66\%$, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $8,89 \pm 14,38\%$.

Tabelle 29: Charakterisierung des HRV-Parameters pNN50 bei Probanden mit einer eGFR im Stadium II:

<i>pNN50 (in %)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung	17,62	14,97	47	1	11,66	46
Alt	8,89	3,59	85	0	14,38	787

Tabelle 29: Charakterisierung pNN50 mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung

4.8. Betrachtung des HRV-Parameters rMSSD

4.8.1 Vergleich arterielle Hypertonie und Alter

Der Medianwert der jungen Hypertoniker lag bei 38,14 ms, im Vergleich dazu wurde bei den älteren Hypertonikern ein Wert von 38,65 ms festgestellt. In den Vergleichsgruppen ohne arterielle Hypertonie hatten die jungen Probanden einen Medianwert von 47,24 ms und die älteren Teilnehmer von 41,14 ms (Abbildung 44). Es bestand ein signifikanter Unterschied für den HRV-Parameter rMSSD, im Vergleich folgender Gruppen: Jüngere Probanden mit und ohne Bluthochdruck ($p = 0,033$) und junge versus alte nicht Hypertoniker ($p = 0,001$). Innerhalb der älteren Probandengruppe ($p = 0,343$) und innerhalb der Gruppe der Hypertoniker ($p = 0,569$) bestand kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 45).

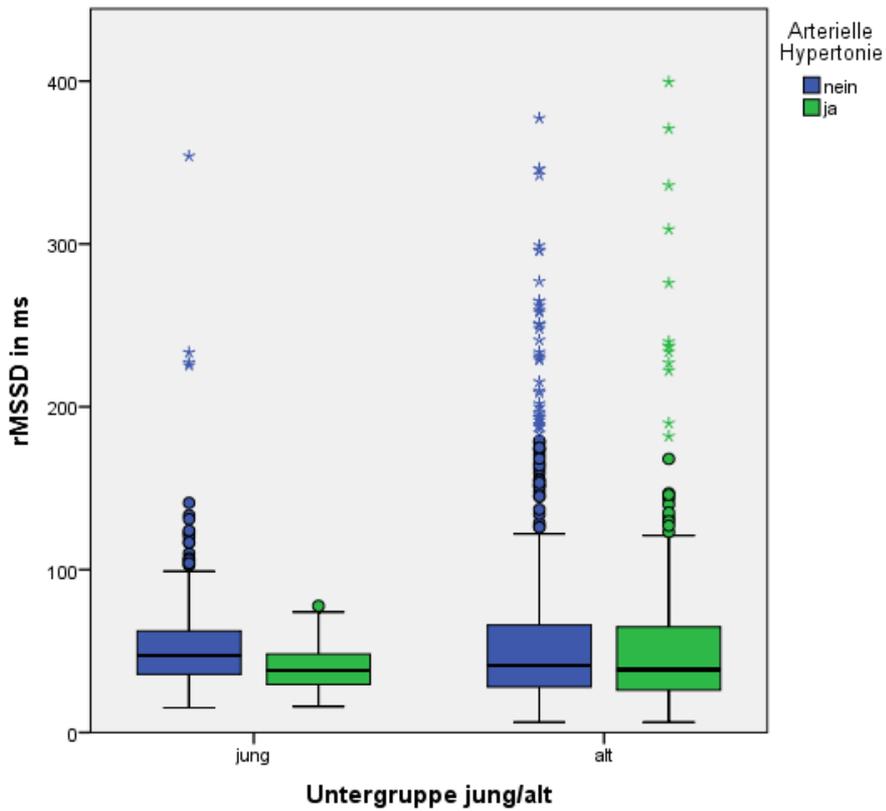


Abbildung 44: rMSSD Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/● = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen - HRV Parameter rMSSD:

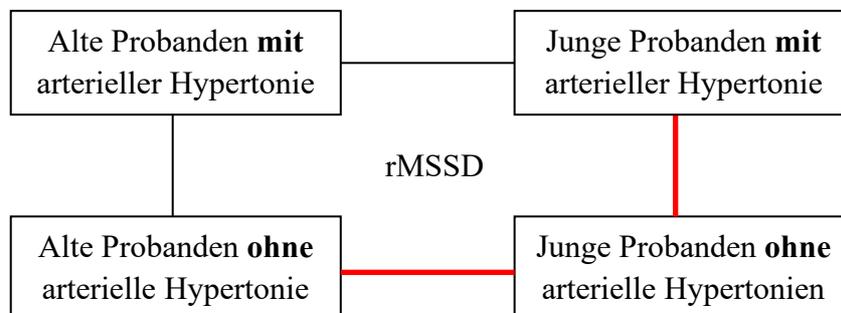


Abbildung 45: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied

In Tabelle 30 sind für den HRV-Parameter rMSSD die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit arterieller Hypertonie bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert \pm SD $40,14 \pm 17,22$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert \pm SD $61,11 \pm 68,99$ ms.

Tabelle 30: Charakterisierung des HRV-Parameters rMSSD in den Untergruppen in Abhängigkeit vom Hypertoniestatus:

<i>rMSSD (in ms)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + ohne art. Hypertonie	54,66	47,24	354	15	33,72	316
Jung + mit art. Hypertonie	40,14	38,14	78	16	17,22	16
Alt + ohne art. Hypertonie	58,91	41,14	672	6	58,88	810
Alt + mit art. Hypertonie	61,11	38,65	577	6	68,99	239

Tabelle 30: Charakterisierung rMSSD mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, art.= arterieller

4.8.2 Vergleich Serum-Kreatinin und Alter

Der Medianwert der jungen Probanden mit erhöhtem Serum-Kreatininwert lag bei 48 ms, im Vergleich dazu zeigte sich bei den älteren Probanden mit erhöhtem Serum-Kreatinin ein Wert von 41,15 ms. In den Vergleichsgruppen mit normwertigem Serum-Kreatinin hatten die jungen Probanden einen Medianwert von 46,76 ms und die älteren Teilnehmer von 41 ms (Abbildung 46). Es bestand ein signifikanter Unterschied für den HRV-Parameter rMSSD, im Vergleich folgender Gruppen: Junge Probanden mit normwertigem und erhöhtem Serum-Kreatinin ($p = 0,044$) und junge versus alte Probanden mit normwertigem Serum-Kreatinin ($p < 0,001$). Kein signifikanter Unterschied bestand jedoch innerhalb der älteren Probandengruppe ($p = 0,389$) und innerhalb der Gruppe der Teilnehmer mit erhöhtem Serum-Kreatinin ($p = 0,094$) (jung vs. alt) (siehe Abbildung 47).

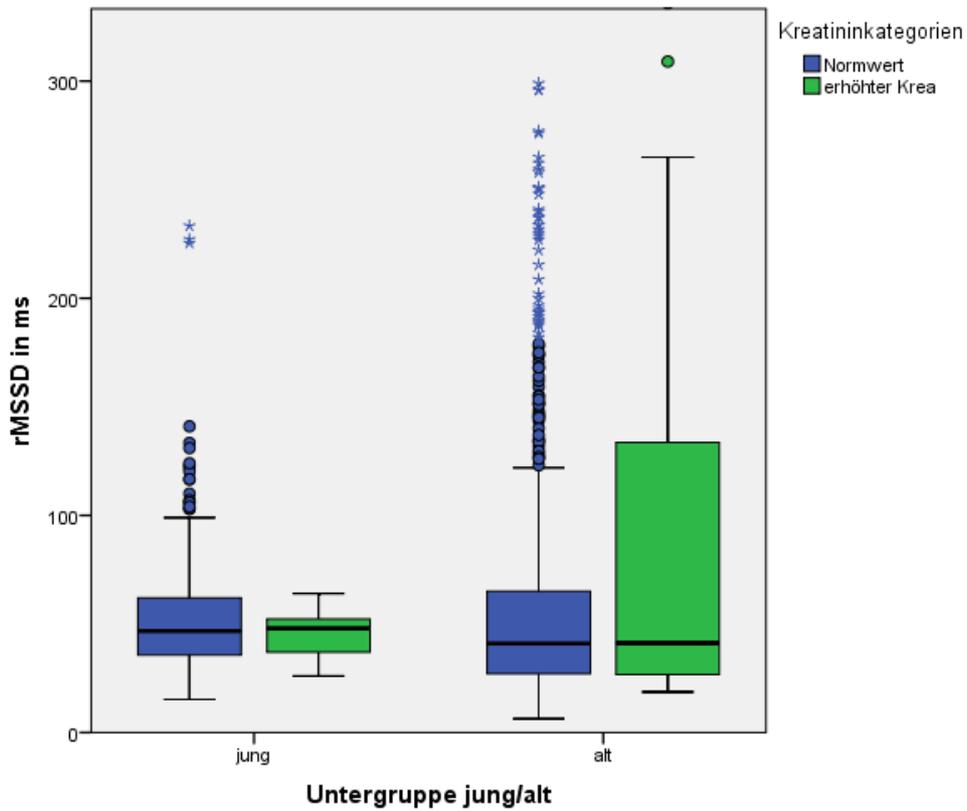


Abbildung 46: rMSSD Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/• = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen - HRV Parameter rMSSD:

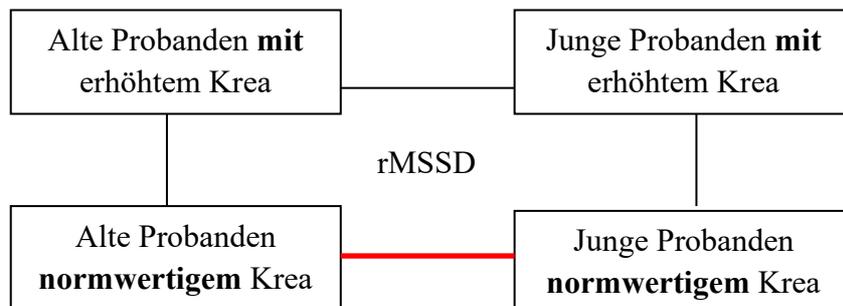


Abbildung 47: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied

In Tabelle 31 sind für den HRV-Parameter rMSSD die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit erhöhtem Serum-Kreatininwert bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert $45,23 \pm 13,13$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $97,74 \pm 109,87$ ms.

Tabelle 31: Charakterisierung des HRV-Parameters rMSSD in den Untergruppen in Abhängigkeit vom Serum-Kreatininwert:

<i>rMSSD (in ms)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + normw. Kreatinin	54,14	46,76	354	15	33,43	327
Jung + erhöht. Kreatinin	45,23	48	64	26	13,03	7
Alt + normw. Kreatinin	58,5	41	672	6	59,39	1032
Alt + erhöht. Kreatinin	97,74	41,15	346	19	109,87	24

Tabelle 31: Charakterisierung rMSSD mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, normw. = normwertig, erhöht. = erhöhter

4.8.3 Vergleich Serum-Harnstoffwert und Alter

Der Medianwert der jungen Probandengruppe mit erhöhtem Serum-Harnstoff lag bei 40 ms, im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Gruppe der älteren Probanden mit erhöhtem Serum-Harnstoff ein Wert von 41,52 ms. Bei den Teilnehmern mit normwertigem Serum-Harnstoff war der Medianwert der jungen Teilnehmer bei 47 ms und den alten Probanden bei 41 ms (Abbildung 48). Ein signifikanter Unterschied für den HRV-Parameter rMSSD bestand für den Vergleich der jungen vs. alten Probanden mit normwertigen Serum-Harnstoffwerten ($p=0,001$). Für alle anderen Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied (Abbildung 49).

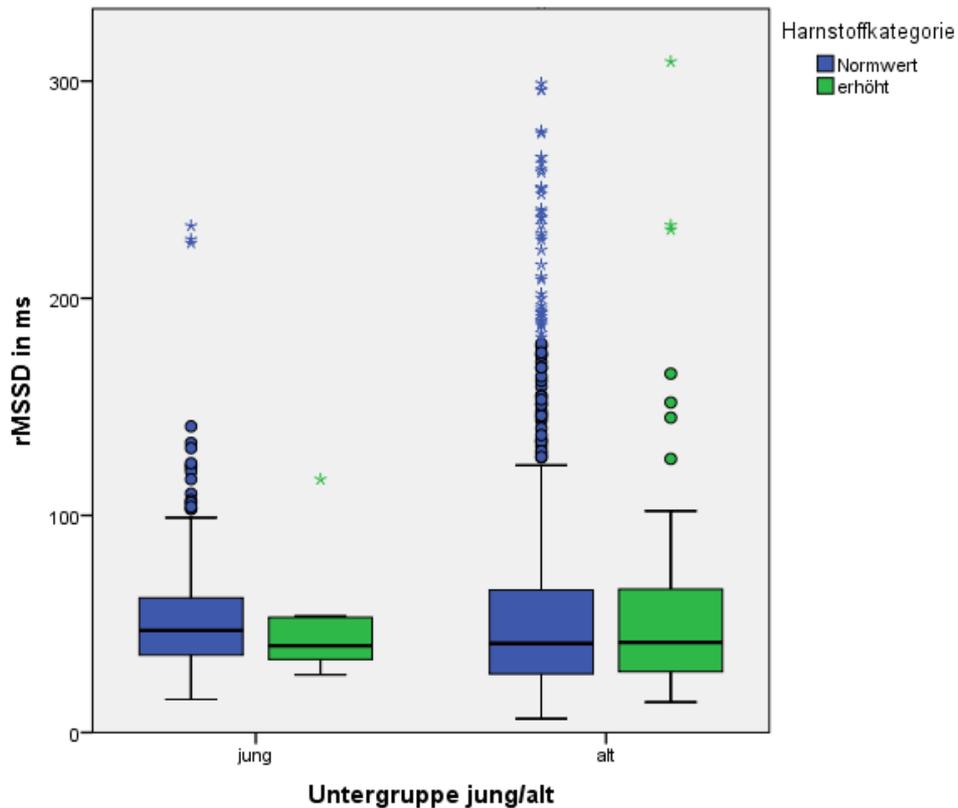


Abbildung 48: rMSSD Werte im Vergleich der vier Untergruppen, ●/• = Ausreißer, */* = Extremwerte

Paarweiser Vergleich der Gruppen - HRV Parameter rMSSD:

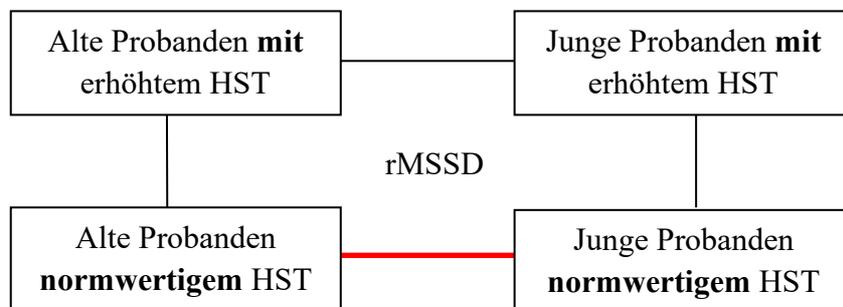


Abbildung 49: Paarweiser Vergleich der Untergruppen, rote Linie = signifikanter Unterschied, schwarze Linie = kein Unterschied, HST = Serum-Harnstoff

In Tabelle 32 sind für den HRV-Parameter rMSSD die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe mit erhöhtem Serum-Harnstoffwert bei den jungen Probanden betrug der Mittelwert $48,5 \pm 27,33$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $62,08 \pm 66,44$ ms.

Tabelle 32: Charakterisierung des HRV-Parameters rMSSD in den Untergruppen in Abhängigkeit des Serum-Harnstoffwertes:

<i>rMSSD</i> (in ms)						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung + normw. HST	54,11	47	354	15	33,32	325
Jung + erhöht. HST	48,5	40	117	27	27,33	9
Alt + normw. HST	59,19	41	672	6	60,8	982
Alt + erhöht. HST	62,08	41,52	400	14	66,44	74

Tabelle 32: Charakterisierung *rMSSD* mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung, normw. = normwertig, erhöht. = erhöhter, HST = Serum-Harnstoff

4.8.4 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium I

Der Medianwert der jungen Probandengruppe lag bei 45,58 ms, im Gegensatz dazu bei der Gruppe der älteren Probanden bei 39,17 ms (Abbildung 50). Ein signifikanter Unterschied für den HRV-Parameter *rMSSD* wurde mittels Mann-Whitney-U Test für die Probanden im GRF-Stadium 1 festgestellt ($p = 0,007$).

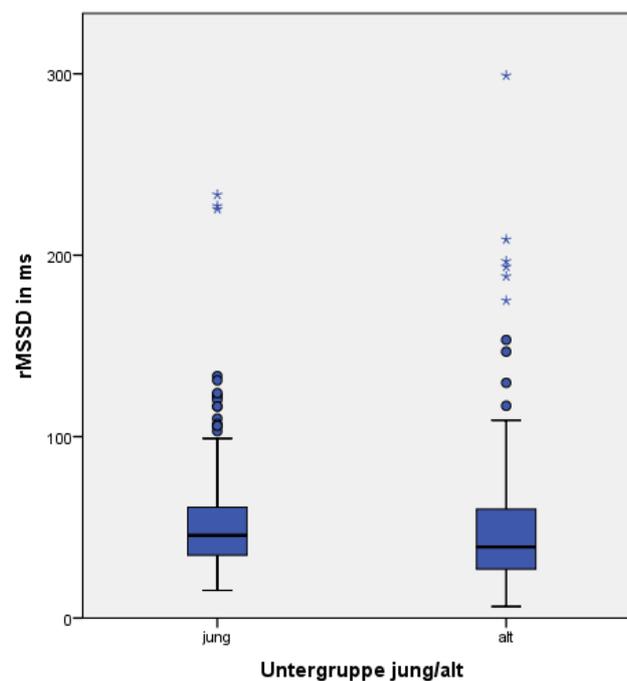


Abbildung 50: *rMSSD* Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR Stadium I, ● = Ausreißer, * = Extremwerte

In Tabelle 33 sind für den HRV-Parameter *rMSSD* die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe der jungen Probanden betrug der Mittelwert $53,43 \pm 34,59$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $52,75 \pm 48,14$ ms.

Tabelle 33: Charakterisierung des HRV-Parameters rMSSD bei Probanden mit einer eGFR im Stadium I:

<i>rMSSD</i> (in ms)						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung	53,43	45,58	354	15	34,59	283
Alt	52,75	39,17	342	6	48,14	157

Tabelle 33: Charakterisierung rMSSD mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung

4.8.5 Vergleich der Altersgruppen mit einer eGFR im Stadium II

Der Medianwert der jungen Probandengruppe lag bei 49,02 ms, im Gegensatz dazu bei der Gruppe der älteren Probanden bei 41 ms (siehe Abbildung 51). Ein signifikanter Unterschied für den HRV-Parameter rMSSD wurde mittels Mann-Whitney-U Test für die Probanden im GRF-Stadium II festgestellt ($p = 0,025$).

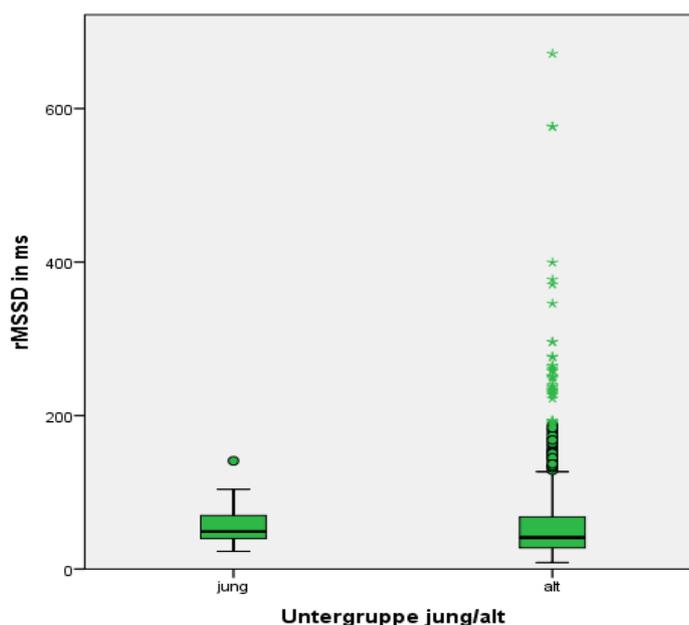


Abbildung 51: rMSSD Werte im Vergleich der Altersgruppen im GFR-Stadium II, ● = Ausreißer, * = Extremwerte

In Tabelle 34 sind für den HRV-Parameter rMSSD die Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwerte, sowie die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen aufgeführt. In der Gruppe der jungen Probanden betrug der Mittelwert $55,83 \pm 24,3$ ms, in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden war der Mittelwert $60,09 \pm 62,75$ ms.

Tabelle 34: Charakterisierung des HRV-Parameters rMSSD im Stadium II der GFR:

<i>rMSSD (in ms)</i>						
Untergruppe	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	SD	N(gültige)
Jung	55,83	49,02	141	23	24,3	46
Alt	60,09	41	672	8	62,75	787

Tabelle 34: Charakterisierung rMSSD mittels Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, N = gültige Fallzahl, SD = Standardabweichung

In Tabelle 35 sind alle Ergebnisse in einer Tabelle zusammengefasst. Die Tabelle zeigt alle signifikanten und die nicht signifikanten Unterschiede. Auf die Erläuterung aller einzelnen Ergebnisse wird an dieser Stelle verzichtet, dass alle Werte im Kapitel Diskussion näher besprochen werden.

Tabelle 35: Übersicht über alle untersuchten Unterschiede zwischen den Untergruppen

		Herzfrequenzvariabilitätsparameter			
		Signifikanzniveau			
		SDNN	SDANN	pNN50	rMSSD
Arterielle Hypertone	Alte Probanden - Mit/ohne	0,034	0,043	0,014	0,343
	Junge Probanden - Mit/ohne	0,099	0,186	0,07	0,033
	Hypertoniker Jung/alt	0,051	0,172	0,009	0,569
	Normotoniker Jung/alt	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Kreatinin	Alte Prob. - Erhöht ja/nein	0,213	0,389	0,712	0,459
	Junge Prob. - Erhöht ja /nein	0,635	0,044	0,16	0,695
	Erhöhte Krea jung/alt	0,274	0,094	0,473	0,908
	Norm. Krea jung/alt	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Harnstoff	Alte Prob. - Erhöht ja/nein	0,869	0,044	0,775	0,892
	Junge Prob. - Erhöht ja /nein	0,496	0,389	0,779	0,41
	Erhöhte HST jung/alt	0,029	0,089	0,035	0,884
	Norm. HST jung/alt	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
GFR- Stadium I	Alt/jung	<0,001	<0,001	<0,001	0,007
GFR- Stadium II	Alt/jung	<0,001	<0,001	<0,001	0,025

Tabelle 35: Signifikanzniveaus aller untersuchten Gruppen, Prob. = Probanden, HST = Serum-Harnstoff, Krea =Serum-Kreatinin, **rote Werte** = signifikante Unterschiede

Diskussion

Durch die gezielte Rekrutierung der Probanden der Berliner Altersstudie war es möglich, die Daten bezüglich zweier Altersgruppen miteinander zu vergleichen und innerhalb der beiden Gruppen Untersuchungen anzustellen. Eine ähnlich aufgebaute Studie von Almeida-Santos et.al. [48] aus dem Jahr 2016 untersuchte 1743 Probanden mit der Fragestellung nach den Auswirkungen von Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus Erkrankung und Bluthochdruck auf die HRV-Veränderung. Unterteilt wurden die Probanden in fünf Altersgruppen, die gegeneinander getestet wurden. Das Altersspektrum erstreckte sich von 40-100 Jahren. Im Vergleich zu der vorliegenden Studie (junge Probanden 22 - 36 Jahre und alte Probanden 58 - 83 Jahre) wurden bei der Studie von Almeida-Santos et. al. weniger junge Probanden rekrutiert und dafür im größeren Umfang Menschen in sehr hohem Alter eingeschlossen.

5.1 2-h-EKG und HRV-Parameter

Es zeigte sich bei der Gruppe der älteren Probanden ein signifikanter Unterschied für die HRV Parameter SDNN, SDANN und pNN50 im Vergleich zu den Probanden mit und ohne Bluthochdruck, wohingegen sich die jungen Probanden mit und ohne arterielle Hypertonie nur im HRV-Parameter rMSSD signifikant unterschieden. Vergleicht man die Probanden mit Hypertonie in Bezug auf ihr Alter zeigt sich für den HRV-Parameter pNN50 ein signifikanter Unterschied.

Es gibt viele Faktoren, die die Herzfrequenzvariabilität beeinflussen. Zu diesen Co-Faktoren zählen wie bereits erwähnt unter Anderem das Alter [53], das Geschlecht [10], der BMI [49], das Rauchverhalten [52], die sportliche Aktivität, die Medikamenteneinnahme [54] [55] [56] [57] [58] [59] sowie der zirkadiane Rhythmus.

Von 2010-2015 hat Buttà C. et.al. [49] bei 274 Patienten mit vorbeschriebenem Vorhofflimmern die Veränderung der HRV-Parameter der Zeitdomäne gemessen und herausgefunden, dass die HRV negativ beeinflusst wird, wenn die Patienten adipös waren, einen Schlaganfall erlitten hatten, eine hohe Herzfrequenz hatten, einen hohen arteriellen Blutdruck oder eine Dysfunktion der Schilddrüse aufwiesen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Piestrzeniewicz et.al. [50]. Es zeigte sich bei Probanden mit einem BMI $>30\text{kg/m}^2$ ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Übergewicht und einer Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität. Im selben Probandenkollektiv wurde eine dauerhafte Erhöhung der Sympathikus Aktivität und eine zeitgleich erniedrigte Parasympathikus Aktivität registriert. Dieses Ergebnis unterstützt die Tatsache, dass die HRV maßgeblich durch das autonome Nervensystem beeinflusst wird und bei einer Einschränkung des

Parasympathikus negative Auswirkung auf die Herzfrequenzvariabilität hat. Eine gegensätzliche Aussage bezüglich des BMI und der Auswirkung auf die Herzfrequenzvariabilität traf 2004 Ivana Antelmi et.al. [51], die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der HRV-Abnahme und dem steigenden Alter sowie eine umgekehrte Korrelation zwischen der Herzfrequenz und der HRV festgestellt hat, jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der HRV und dem BMI sah.

Die Auswirkung des Rauchens wurde von Liakos et.al. [52] bei einer großen Studie von 9600 Teilnehmern in einem Zeitraum von 1985-2014 bei Patienten mit Hypertonie in Bezug auf die HRV und die Nierenretentionsparameter untersucht. Die eingeschlossenen Teilnehmer waren keine Diabetiker und hatten noch keine Behandlung ihrer Hypertonie begonnen. Liakos et.al. ließen 24 h lang Urin sammeln, um so eine Aussage über die Nierenfunktion treffen zu können. Sie bestimmten die eGFR, die Kreatinin-Clearance, die Albumin/Kreatinin-Ratio und das alpha-1-Mikroglobulin im Urin. Als Ergebnis zeigte sich, dass vor allem bei Rauchern die Herzfrequenz und der Quotient aus der HF und dem systolischen Blutdruck eine Korrelation zu den Nierenretentionsparametern zeigten. Insgesamt ist bei Rauchern die Sympathikusaktivität erhöht und dadurch die HRV in einem gewissen Grad eingeschränkt. Die Ergebnisse dieser Studie, können nicht in Bezug zu den Ergebnissen dieser Arbeit gesetzt werden, da Rauchen nicht als Co-Faktor in die Auswertung mit einbezogen wurde. Als Ausschlusskriterium für die vorliegende Studie galt ein Zigarettenkonsum von mehr als 10 Zigaretten pro Tag.

In der Studie von Zulfqar U et.al. [53] zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und einer eingeschränkten HRV. Untersucht wurden 344 Probanden in einem Alter von 10-99 Jahren. Alle HRV-Parameter sanken signifikant im Alter zwischen 20 und 50 Jahren ab. Die parasympathischen HRV-Parameter pNN50 und rMSSD hatten ihren statistischen Tiefpunkt mit 80 Jahren, danach sanken diese Parameter nicht weiter ab. Insgesamt belegte die Studie folgende Korrelation: Je höher die Herzfrequenzvariabilität im Alter, desto gesünder altern die Menschen. Wenn man die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleicht, kommt man zu einem ähnlichen Zusammenhang zwischen steigendem Alter und eingeschränkter HRV.

Es gibt zahlreiche Studien, die den Einfluss von Medikamenteneinnahme auf die Herzfrequenzvariabilität untersucht haben. Eine Studie von Izzo JL Jr et.al. [54] untersuchte die Auswirkung von Nebivolol und Valsartan jeweils als Monotherapie und Kombinationstherapie mit Auswirkung auf die HRV. Es stellte sich heraus, dass Nebivolol und die Kombination aus beiden Medikamenten die HRV senken. Eine Kombination aus beiden Medikamenten jedoch keinen

Vorteil auf die Auswirkung von Herzfrequenzsenkung und Blutdruckregulation hatten. Ein weiteres Medikament, das die HRV senkt, wurde 2009 von Touma et.al. [55] in einem Studiendesign mit Mäusen untersucht. Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass sich während einer Hochdosistherapie mit Captopril die Herzfrequenzvariabilität verringert. Antidepressiva wie Trizyklische Antidepressiva [56] und SSRI sowie SNRI [57] verschlechtern ebenfalls die HRV.

Einen positiven Effekt auf die Herzfrequenzvariabilität wies 2008 eine Studie von Shehab et.al. [58] für Spironolacton und Alpha-Rezeptorblocker nach. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Zhang et.al. [59], die in ihrer Studie von 2007 die Auswirkung der Medikamente Metoprolol und Verapamil auf die HRV untersuchten.

In der vorliegenden Arbeit wurden als Co-Variablen das Alter sowie die arterielle Hypertonie und die Niereninsuffizienz als Vorerkrankung mit aufgenommen. Auf Grund der Probandenzahl wurden weitere Co-Variablen, wie Alkohol- und Nikotinabusus, Übergewicht oder weitere Vorerkrankungen, in der Untersuchung nicht berücksichtigt. Dadurch ist von einer begrenzten statistischen Aussagekraft für die untersuchten Herzfrequenzvariabilitätsparameter auszugehen.

5.2 Laborparameter

Um die Glomeruläre Filtrationsrate zu berechnen, gibt es verschiedene Formeln, die alle unterschiedliche Co-Faktoren in die Berechnung mit einbeziehen. So hat eine Studie aus dem Jahr 2014 der Berliner Initiative Study (BIS) [60] 570 Teilnehmer rekrutiert und in zwei Gruppen unterteilt, um eine verbesserte und effektive Berechnung der eGFR unter Einbeziehung des exogenen Markers Iohexol, sowie der endogenen Marker Serum Kreatinin und Cystatin C herauszufinden. Ziel war es die Berechnung der eGFR zu vereinfachen und zeitgleich valide Aussagen zu treffen. Martus et.al. [60] kamen zu dem Schluss, dass nur die Kombination aus dem exogenen und den endogenen Markern zu einer verbesserten Aussagekraft der berechneten eGFR führt.

1976 wurde von Cockcroft und Gault eine Formel zu Berechnung der eGFR entwickelt, die vor allem für erwachsene Männer galt. Für Frauen wurde ein Zusatzfaktor einberechnet. Insgesamt schloss diese Formel das Alter und das Gewicht der Probanden ein und war lange Zeit die meistverwendete Formel zur Berechnung der GFR.

Mittlerweile ist eine Studie aus dem Jahr 2009 von Levey et.al. [38] zu dem Ergebnis gekommen, dass nicht nur die Cockcroft-Gault-Formel, sondern auch die MDRD-Formel, die eine erweiterte Formel der Cockcroft-Gault Formel darstellt, da diese zusätzlich die Hautfarbe der Menschen mit einbezieht, überholt ist. Zudem trifft die MDRD-Formel nur bei chronisch niereninsuffizien-

ten Patienten ab einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² valide Aussagen. Aus den genannten Gründen wurde für die vorliegende Arbeit die CKD-EPI-Formel nach Levey et.al verwendet. Die CKD-EPI-Formel hat für unser Probandenkollektiv und der Fragestellung dieser Arbeit die höchste Aussagekraft, da keiner der Probanden eine eGFR von < 60 ml/min/1,73m² aufwies. Die Formel unterscheidet nicht nur nach dem Alter und der Hautfarbe, sondern berechnet auch noch die Unterschiede der Geschlechter mit einem Zusatzfaktor ein. So kann die eGFR für diese Studie am besten abgeschätzt werden.

Es ist zu bedenken, dass ein erhöhter Muskelanteil im Körper zu höheren Kreatininwerten führt und damit rechnerisch zu einer „falsch“ niedrigen eGFR. Ebenso sinkt durch eine verminderte Muskelmasse im Alter der Kreatininserumwert ab und die eGFR steigt fälschlicherweise an.

Harnstoff als Abbauprodukt von Proteinen kann als Einschätzung der aktuellen Stoffwechsellage eines Menschen herangezogen werden. Der Harnstoffgehalt im Serum unterliegt starken Schwankung, in Abhängigkeit von der aktuellen Proteinzufuhr, sowie der Flüssigkeitsaufnahme. Es kann durch Malnutrition zu einer Erniedrigung und bei katabolen Zuständen oder bei Dehydratation zu einer Erhöhung des Harnstoffs im Serum kommen.

5.3 Einfluss des arteriellen Bluthochdrucks auf die HRV

Eine mangelnde Bewegung, eine unausgewogene Ernährung sowie das steigende Übergewicht im Alter sind Faktoren, die eine Entstehung von arterieller Hypertonie maßgeblich beeinflussen. Dazu kommen weiterhin genetische Faktoren und Vorerkrankungen, die zu einem Bluthochdruck führen können.

2015 hat Kilit C et.al.[5] den Einfluss von arterieller Hypertonie auf die HRV und Turbulenzen am Herzen untersucht. Er hatte als Ziel die autonome Regulation des Herzens und das Risiko im Verlauf Herzrhythmusstörungen zu entwickeln näher zu beschreiben. Hierzu untersuchte er 114 Probanden und teilte diese in zwei Gruppen ein (mit und ohne Hypertonie). Als Ergebnis stellte sich heraus, dass sowohl der HRV Parameter SDNN als auch SDANN bei Hypertoniker im Vergleich zu Normotoniker signifikant vermindert waren. Keinen Unterschied zeichnete sich für beide Gruppen in der Entwicklung von Turbulenzen am Herzen ab.

Auch in der Datenauswertung der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und einer Veränderung der HRV-Parameter festgestellt werden. Innerhalb der Gruppe der alten Probanden gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Probanden mit und ohne arterielle Hypertonie. Auffällig waren, ähnlich wie bei Kilit C et.al.,

auch in der vorliegenden Auswertung die Parameter SDNN und SDANN sowie zusätzlich der HRV-Parameter pNN50.

Bei der Untersuchung der jungen Probanden gab es nur einen auffälligen HRV-Parameter (rMSSD) mit einem signifikanten Unterschied. Die junge Teilnehmergruppe hatte eine geringe ausgeprägte Veränderung der HRV-Parameter. Das könnte unter anderem daran liegen, dass die jungen Probanden mit arteriellem Bluthochdruck bessere Kompensationsmechanismen bezüglich ihrer sympathischen und parasympathischen Aktivität am Herzen haben als ältere Menschen.

Die Ergebnisse stehen zum Teil im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studie von Almeida-Santos et.al. [48] Sie fanden bei den 1743 untersuchten Probanden eine signifikante Verminderung der HRV Parameter SDNN, SDANN, SDNNi bei Frauen, Probanden mit Adipositas, Diabetes mellitus und insgesamt bei den älteren Teilnehmern. Die Parameter der parasympathischen Aktivität des Herzens (pNN50 und rMSSD) hatten mit 70 Jahren in beiden Geschlechtern die stärkste Einschränkung. Almeida-Santos Datenauswertung ergab hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und einer Veränderung der HRV-Parameter.

5.4 Einfluss von Kreatinin auf die HRV

Insgesamt zeigte sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied für alle HRV-Parameter bei dem Vergleich von alten und jungen Probanden mit einem Serumkreatininwert im Normbereich. Dieses Ergebnis spiegelt die allgemeine Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität im Alter wider und lässt darauf schließen, dass nach den vorliegenden Ergebnissen kein Zusammenhang zwischen einem erhöhtem Serumkreatininwert und einer Veränderung der Herzfrequenzvariabilität besteht.

Ein einziger auffälliger Wert mit signifikantem Unterschied ergab sich bei der Testung der jungen Probanden im Vergleich von erhöhtem zu normwertigen Serumkreatininwerten für den HRV Parameter SDANN. Dieses Ergebnis ist nur begrenzt zu erklären. Eine möglicherweise falsche Korrelation könnte an der geringen Probandenzahl liegen. Es wurden unter den 359 jungen Probanden nur 7 Teilnehmer mit erhöhtem Kreatininwert gemessen und gegeneinander getestet. Bisher gibt es keine Studien mit ähnlicher Fragestellung. Daher wäre es sinnvoll, den Zusammenhang von HRV und Serumkreatinin in follow-up Studien zu untersuchen und weitere Studien mit dieser Fragestellung durchzuführen. Oder das Serumkreatinin nur im Zusammenhang mit der eGFR zu betrachten, da es sich als isolierter Retentionsparameter nicht eignet.

5.5 Einfluss von Harnstoff auf die HRV

Für die Gruppe der jungen Probanden zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die HRV Parameter SDNN und pNN50. Auch hier muss darauf hingewiesen werden, dass nur 10 Probanden der jungen Teilnehmer mit erhöhtem Serumharnstoff eingeschlossen werden konnten, was insgesamt einen Anteil von nur 0,6% der Gesamtteilnehmerzahl ausmacht und somit die statistische Aussagekraft eingeschränkt ist. Bei der Vergleichsgruppe der älteren Probanden gab es einen signifikanten Unterschied für den Parameter SDANN im Vergleich innerhalb der Gruppe der alten Teilnehmer.

5.6 Einfluss der eGFR auf die HRV

2012 hat Melillo et.al. [6] den Einfluss von Herzfrequenzvariabilitätsveränderungen im Hinblick auf Endorganschäden in der Niere, an Gefäßen und am Herzen untersucht. In der retrospektiven Studie wurden 200 Probanden eingeschlossen, die im Mittel $62,4 \pm 12$ Jahre alt waren. Es zeigte sich, dass eine eingeschränkte HRV mit vaskulären und renalen Endorganschäden assoziiert ist. In Zusammenschau aller Daten, die Melillo et.al. ausgewertet hatten, war es ihnen nicht möglich eine klärende Aussage über den direkten Zusammenhang der renalen Schädigung und der eingeschränkten HRV zu treffen. Im Vergleich zu der vorliegenden Studie zeigte sich eine eingeschränkte HRV mit zunehmendem Alter bei Probanden mit einer eGFR über $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder zwischen $60 - 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Alle weiteren eGFR-Stadien konnten auf Grund von mangelnden Teilnehmern mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht getestet werden.

Studien, die eine größere Anzahl an Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion im Zusammenhang mit einer HRV-Veränderungen untersucht haben, haben womöglich eine höhere Aussagekraft als die vorliegende Studie. Da die Zahl der untersuchten Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion sehr gering war, könnte möglicherweise eine falsch geringe Prävalenz dargestellt sein. Zusätzlich könnte statistisch gesehen durch dieses Verhältnis eine falsche Korrelation berechnet worden sein.

5.7 Korrelation von Alter und HRV-Veränderung

Bei dem Vergleich der beiden Altersgruppen zeigte sich ein deutliches Ergebnis. Es bestand bei allen getesteten Konstellationen ein signifikanter Unterschied für gesunde junge Teilnehmer zu gesunden alten Probanden in allen vier HRV-Parametern der Zeitdomäne. Dieses Ergebnis lässt den Rückschluss zu, dass das Alter als Co-Faktor einen entscheidenden Einfluss auf die Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität im Alter hat.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie aus dem Jahr 1998 von Umentani et.al. [7] Er ließ 260 gesunde Probanden im Alter von 10-99 Jahren untersuchen. Sein Ziel war es, über die Aufzeichnung eines 24-h-EKGs, eine Aussage über die Veränderung der HRV-Parameter der Zeitdomäne in Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter zu treffen. Zusammenfassend stellte er fest, dass die HRV mit zunehmendem Alter sinkt, jedoch nicht alle Parameter in gleichem Maße. Am stärksten eingeschränkt waren die pNN50 und rMSSD Werte, die bis zum 60. Lebensjahr immer weiter absanken und danach stagnierten. Im Geschlechtervergleich hatten die Frauen unter 30 Jahren eine deutlich eingeschränktere Herzfrequenzvariabilität verglichen zu den Männern im selben Alter. Bei den Probanden über 30 Jahren nahm der Unterschied bezogen auf die Geschlechter ab. Ab dem 50. Lebensjahr war kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen. Auch die Herzfrequenz nahm mit zunehmendem Alter ab. Ein Unterschied in beiden Geschlechtern bestand bei den Teilnehmern unter 50 Jahren. Dort zeigte sich eine höhere HF bei den Frauen im Vergleich zu den männlichen Probanden. Dieser Unterschied war im Alter von 60 -100 Jahren in der hier zitierten Arbeit nicht mehr signifikant vorhanden.

2007 veröffentlichte Britton et.al. [4] die Ergebnisse seiner Studie, die ein Teil der Whitehall II Kohortenstudie war. Untersucht wurden im Zeitraum von 1997 bis 2004 als follow-up Studie 1999 gesunde Probanden der Normalbevölkerung mit einem mittleren Alter von $55,6 \pm 6$ Jahren. Es fand eine zweimalige HRV-Analyse statt. Zu Beginn der Studie zeigte sich bei den Männern eine höhere low-frequency power als bei den Frauen. Britton nahm an, dass dieses Resultat an einer höheren Sympathikusaktivität der Männer lag. Im Gegensatz dazu zeigte sich unter den Frauen eine höhere high-frequency power als bei den Männern. In der follow-up Untersuchung fünf Jahre später hatten beide Geschlechter eine verringerte Herzfrequenz. Bei den männlichen Probanden zeigte sich zusätzlich eine reduzierte HRV, wohingegen bei den Frauen eine Zunahme der HRV zu beobachten war. Insgesamt folgerte Britton et.al. aus der Auswertung der Daten, dass die HRV und die HF von folgenden Faktoren abhängig sind: BMI, Blutdruck, der Grundaktivität und dem Cholesterinwert.

Mit zunehmendem Alter verändern sich alle Stoffwechselprozesse im Körper, damit einhergehend ändert sich auch die Aktivität der Neurone im gesamten Nervensystem. Dies könnte auch Auswirkung auf die sympathische und parasympathische Erregung am Herzen haben und damit für die Herzfrequenzvariabilität. Diese Aussage würde durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützt werden.

5.8 Limitationen

Eine Limitation dieser Arbeit ist die geringe Fallzahl der Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion. Insgesamt waren es $n=107$ Probanden mit einer eGFR von $30- <60\text{ml/min/1,73 m}^2$, ein Proband mit einer eGFR von $15- <30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ und keiner der Probanden wies eine eGFR $<15\text{ ml/min/1,73 m}^2$ auf. Dabei ist zu beachten, dass alle Probanden mit einer eGFR im Stadium 3 und 4 der Gruppe der älteren Probanden zuzuordnen sind und somit kein Vergleich zwischen den Altersgruppen möglich war.

Bezüglich der Beurteilung der Nierenfunktion sollte zusätzlich beachtet werden, dass es zu einem „verzerrten“ Ergebnis der eGFR gekommen sein könnte, da bei der Gruppe der älteren Probanden der Muskelanteil im Laufe des Lebens abnimmt und dadurch der Kreatininwert sinkt. Die berechnete eGFR mittels CKD-EPI-Formel ergibt bei niedrigen Kreatininwerten „falsch hohe“ Werte für die eGFR. Dies könnte unter anderem ein Grund sein, warum es keine Probanden mit einer eGFR im Stadium 5 gab und nur wenige Probanden mit einer eGFR im Stadium 3 und 4. Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der Auswertung der Harnstoffwerte bezüglich der Filtrationsleistung der Niere. Ein signifikanter Anstieg des Serumharnstoffs tritt erst bei einer schweren Niereninsuffizienz ein, wenn die Filtrationsleistung um mehr als 25 % abgenommen hat. So ergibt sich für die vorliegende Arbeit eine sehr kleine Anzahl an Probanden mit einem erhöhten Harnstoff.

Ein weiterer Faktor, der die Aussagekraft dieser Arbeit einschränken könnte, ist die Tatsache, dass die Population der Teilnehmer, die an der Berliner Altersstudie II teilgenommen hat, im Vergleich zur Gesamtbevölkerung gesundheitlich deutlich weniger eingeschränkt war. Die Probanden mussten an beiden Untersuchungstagen selbstständig mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder dem Auto anreisen, um sich im Forschungsinstitut vorzustellen. Diese Fortbewegung erforderte eine gewisse Mobilität und Aktivität, welche schwer kranken Menschen nicht möglich gewesen wäre. Insgesamt lässt sich vermuten, dass sich gesundheitsbewusste oder zumindest an der eigenen Gesundheit interessierte Menschen freiwillig gemeldet haben, um bei dieser Studie teilzunehmen. Dadurch könnte man annehmen, dass das untersuchte Probandenkollektiv eher zu der Gruppe Menschen gehört, die insgesamt unter anderem auf ihre Ernährungsgewohnheiten, ihre aktive Bewegung und ihren Gesundheitszustand achten. Daher ist es möglich, falsch negative Rückschlüsse auf die Prävalenz der arteriellen Hypertonie und der Niereninsuffizienz in der Gesamtbevölkerung zu ziehen.

Die Auswertung der Herzfrequenzvariabilität in der vorliegenden Arbeit ist teilweise auf Grund der kurzen Aufzeichnungszeit, bezogen auf bestimmte HRV-Parameter, nur eingeschränkt möglich. So hat eine Studie von Esperer et.al. [61] gezeigt, dass die zeitbezogenen HRV-Parameter aus Kurzzeitmessungen nicht zuverlässig auf die Aufnahmen von 24h-Aufzeichnungen übertragen werden können, da vor allem die Parameter SDNN und SDANN starken zirkadianen Schwankungen unterliegen. Im Allgemeinen ist die Aussagekraft der berechneten HRV-Parameter maßgeblich von der Qualität der EKG-Aufnahme abhängig.

5.9 Ausblick

Um die Fragestellungen dieser Arbeit noch umfassender beantworten zu können, müssten, da es sich zum jetzigen Zeitpunkt um eine Querschnittsdatenerhebung handelt, mit demselben Probandenkollektiv follow-up Studien durchgeführt werden, um den zeitlichen Verlauf und die Entwicklung der eventuellen Zusammenhänge beurteilen zu können. Weitere Studien mit ähnlicher Fragestellung und einem größeren Probandenkollektiv sowie einer anderen Zusammensetzung der Teilnehmer könnten weitere Aufschlüsse über den Zusammenhang von HRV-Veränderungen und Bluthochdruck oder Nierenretentionsparameterveränderungen zeigen. Zudem ist es notwendig, die oben genannten Co-Faktoren (verschiedene Vorerkrankungen, Übergewicht, Nikotin- und Alkoholabusus), die allesamt die Herzfrequenzvariabilität beeinflussen, auszuschließen oder das Studiendesign daran anzupassen.

Je höher die Herzfrequenzvariabilität im Alter ist, desto gesünder leben die Menschen im Alter. Um dies zu erreichen, müssten Risikofaktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel, hoher Salzkonsum, Alkohol-, Kaffee- und Nikotinkonsum minimiert werden. Diese Reduktion der Risikofaktoren könnte zusammengefasst werden als protektive Lebensstilveränderung.

Die Studie zeigt, dass Menschen mit arteriellem Bluthochdruck im Alter eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität haben und somit das Risiko der sich daraus ergebenden Folgen wahrscheinlich erhöht ist, zusätzlich zu den Folgeerkrankungen des arteriellen Bluthochdrucks.

5.10 Zusammenfassung

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie und den bereits vorhandenen Studien, die der Fragestellung nachgegangen sind, ob Patienten mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu Patienten ohne arterielle Hypertonie eine veränderte HRV haben, lässt sich sagen, dass Patienten, die an arterieller Hypertonie erkrankt sind, eine signifikant eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität aufweisen. Dieses Ergebnis zeigt sich vornehmlich bei Patienten über 60 Jahren. In der unter-

suchten Gruppe der jungen Teilnehmer wiesen die Probanden mit arterieller Hypertonie im Alter von 20-35 Jahren nur einen signifikant auffälligen HRV-Parameter (pNN50) auf, was darauf schließen lässt, dass die Kompensationsmechanismen bei jungen Menschen mit Bluthochdruck besser ausgeprägt sind.

Es zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass sich die Probanden mit erhöhtem Serum-Kreatinin im Vergleich zu Probanden mit normwertigem Serum-Kreatinin nur in der Altersgruppe der jungen Probanden in einem einzigen HRV-Parameter signifikant unterscheiden. Der Parameter der Zeitdomäne SDANN wies einen signifikanten Unterschied auf. Bei den Probanden im Alter von 58 bis 83 Jahren zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Serum-Kreatininwert und den HRV-Parametern.

Bei der Betrachtung aller Probanden mit normwertigem Harnstoff zeigte sich für alle vier HRV-Parameter ein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Altersgruppen. Für die Gruppe der jungen Probanden waren zwei (SDNN und pNN50) der vier HRV-Parameter signifikant unterschiedlich. Wohingegen bei den Probanden über 60 Jahren der SDANN-Wert signifikant auffällig war.

Auf Grund der deutlich zu geringen Probandenzahl mit höher eingeschränkter eGFR kann in dieser Studie keine valide Aussage über den Zusammenhang zwischen den eGFR-Stadien und einer Veränderung der Herzfrequenzvariabilität getroffen werden. In den Anfangsstadien (eGFR Stadium I und II) zeichneten sich signifikante Unterschiede zwischen den Probandengruppen beider Altersklassen ab, jedoch muss hier darauf hingewiesen werden, dass dies für eine Veränderung der HRV in Abhängigkeit vom Alter und nicht vom eGFR-Stadium spricht.

5.11 Schlussfolgerung

Nach den vorliegenden Ergebnissen eignen sich die HRV-Parameter (SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD) nur eingeschränkt als prädiktiver Marker, um in Zukunft aus der Veränderung der Herzfrequenzvariabilität in Kombination mit den untersuchten Faktoren die Entwicklung von Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und Präventionsmaßnahmen einzuleiten.

Einzige Ausnahme bildet dabei die arterielle Hypertonie. Wie auch in anderen Studien bereits belegt, liegt bei einer arteriellen Hypertonie eine eingeschränkte HRV vor. Die HRV-Parameter-Bestimmung in Kombination mit der Erhebung weiterer Risikofaktoren erhöht die prädiktive Aussagekraft zur Entstehung von möglichen Folgeerkrankungen wie Myokardinfarkte oder Schlaganfälle. In diesem Bereich der Medizin wird die Berechnung der Herzfrequenzvariabilität

bereits genutzt und sollte durch weitere Studien mit größeren Populationen und verschiedenen Fragestellungen weiter ausgeführt werden.

Die isolierte Erhebung der Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoffwerte als Nierenretentionsparameter in Bezug auf die HRV-Parameter zeigte eine sehr geringe Aussagekraft. Daher eignen sich diese beiden Parameter (als isolierte Werte) nicht um die Nierenretention zu bewerten. Auch im klinischen Alltag wird die Nierenfunktion meist in der Zusammenschau der eGFR und der Blutwerte (wie Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff) betrachtet.

Literaturverzeichnis

- [1] Statistisches Jahrbuch 2009, Statistisches Bundesamt (Federal Statistical Office), Wiesbaden, erschienen September 2009, ISBN 978-3-8246-0839-3 (Seite 58, 61)
- [2] Datenreport 2013, Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland, Statistisches Bundesamt in Zusammenarbeit mit Sozio-ökonomisches Panel, ISBN 978-3-8389-7100-1 (Seite 26-33)
- [3] Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–5
- [4] Britton A, Shipley M, Malik M, Hnatkova K, Hemingway H, Marmot M. Changes in heart rate and heart rate variability over time in middle-aged men and women in the general population (from the Whitehall II Cohort Study). *Am J Cardiol.* 2007 Aug 1;100(3):524-7
- [5] Kilit C, Pasali Kilit T, Onrat E. Autonomic modulation in hypertension without hypertrophy. *Acta Cardiol.* 2015 Dec; 70(6):721-7.
- [6] Melillo P, Izzo R, De Luca N, Pecchia L. Heart rate variability and target organ damage in hypertensive patients. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2012;12:105
- [7] 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 Mar 1;31(3):593-601.
- [8] Lindenberger U, Smith J, Mayer K U & Baltes P B(Hrsg.), *Die Berliner Altersstudie*, Akademie Verlag, 3., erweiterte Auflage 2010. ISBN 978-3-05-004508-5 (Seite 25-58)
- [9] Mahoney F, Barthel D: Functional evaluation: The Barthel Index. In: *Maryland State Medical Journal*, 1965, Ausgabe 14, (Seite 56–61)
- [10] Koenig J, Thayer JF., Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis, *Neurosci Bio-behav Rev.* 2016 Mar 7;64:288-310
- [11] Böckelmann I. "Analysis of heart rate variability—relevance for practice." *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 62 (2012): 275-279.
- [12] *Deutsches Ärzteblatt*, 96, Herzfrequenzvariabilität, Heft 31-32, 9. August 1999
- [13] Pumplrla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002 Jul;84(1):1-14. Review.
- [14] Sammito S, Böckelmann I, Options and limitations of heart rate measurement and analysis of heart rate variability by mobile devices : A systematic review., *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2016 Mar;27(1):38-45
- [15] Sammito S, Böckelmann I. Analysis of heart rate variability. Mathematical description and practical application. *Herz.* 2015 Mar;40 Suppl 1:76-84

- [16] Hon EH, Lee S. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 87: 814-826.
- [17] Marek Malik, PhD, MD, Chairman, Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354 -381
- [18] Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, Hodges M, Schmidt G, Ulm K, Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. *Int J Cardiol*, 2005. 100(1): p. 37-45.
- [19] Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr., Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. In: *Am J Cardiol*, 59, 1987, S. 256–262
- [20] Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005 Jan;10(1):88-101. Review.
- [21] Farrell T, Bashir Y, Cripps C, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm A J. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687-697.
- [22] O Odemuyiwa, T G Farrell, M Malik, Influence of age on the relation between heart rate variability, left ventricular ejection fraction, frequency of ventricular extrasystoles, and sudden death after myocardial infarction. *Br Heart J*. 1992 May; 67(5): 387–391.
- [23] Ernest L. Fallen, Clinical Utility of Heart Rate Variability, *Cardiac Electrophysiology Review* 1997;3:347–351
- [24] Agelink M, 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.
- [25] Ranpuria, R., Hall, M., Chan, C. T., & Unruh, M. (2008). Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV.
- [26] Tan, G., Dao, T. K., Farmer, L., Sutherland, R. J., & Gevirtz, R. (2011). Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 36(1), 27-35
- [27] Makivić, B., Nikić Djordjević, M., & Willis, M. S. (2013). Heart Rate Variability (HRV) as a tool for diagnostic and monitoring performance in sport and physical activities. *Journal of Exercise Physiology Online*, 16(3).
- [28] Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J. Diagnoseprävalenz der Hypertonie in der vertragsärztlichen Versorgung – aktuelle deutschlandweite Kennzahlen. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). *Versorgungsatlas-Bericht Nr. 20/01*. Berlin 2020. DOI: 10.20364/VA-20.01.

- [29] Heft 43 – Hypertonie, aus der Reihe der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut (Dezember 2008)
- [30] Robert Koch-Institut (Hrsg) (2015) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin (Seite 386-387)
- [31] European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104 ESC/ESH GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehy339
- [32] Muntner, P., Shimbo, D., Carey, R. M., Charleston, J. B., Gaillard, T., Misra, Myers, M.G., Ogedegbe, G., Schwartz, J. E., Townsend, R. R., Urbina, E. M., Viera, A. J., White, W. B., Wright Jr, J. T. (2019). Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 73(5), e35-e66
- [33] Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J. Diagnoseprävalenz der Hypertonie in der vertragsärztlichen Versorgung – aktuelle deutschlandweite Kennzahlen. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 20/01. Berlin 2020. DOI: 10.20364/VA-20.01.
- [34] Global Status Report on noncommunicable diseases 2014, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, ISBN 97892 4 156485 4
- [35] Neuhauser H, Sarganas G (2015), Hoher Blutdruck: Ein Thema für alle., Hrsg. Robert Koch-Institut Berlin. GBE kompakt 6(4) www.rki.de/gbe-kompakt (Stand:16.12.2015) ISSN 2.191 bis 4.974, DOI 10.17886/RKI-GBE-2015-001
- [36] Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 39:3021-3104
- [37] Middeke M., Referenz Reihe Kardiologie, Arterielle Hypertonie, Georg Thieme Verlag 2005, ISBN 3-13-126521-3
- [38] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, *Ann Intern Med.*, A new equation to estimate glomerular filtration rate; 2009 May 5;150(9):604-12
- [39] Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, Griffith KE, Hemmelgarn BR, Iseki K, Lamb EJ, Levey A S, Riella MC, Shlipak MG, Wang H, White CT, Winearls CG "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease." *Kidney International Supplements* 3.1 (2013): 1-150.
- [40] The National Kidney Foundation, *American Journal of Kidney Disease*, 2015; 65(2):177-205

- [41] Abbildung 228-5 Die Ableitungen in der Horizontalebene (Brustwand- oder präkordiale Ableitungen) werden mithilfe der abgebildeten Elektrodenpositionierung registriert. Quelle: Harrisons Innere Medizin > Abschnitt 2 Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen Autoren: Martin Stockburger, Martin Möckel
- [42] Getemed, Medizin- und Informationstechnik AG, Vorsitz: Dipl.-Ing. Michael Scherf, URL: <http://www.getemed.net/de/kardiologie/#c996> (Stand: 27.Aug. 2015)
- [43] Medizinisches Versorgungszentrum Labor 28 GmbH, Mecklenburgische Straße 28, 14197 Berlin, Leitung: Dr.med. Michael Müller
- [44] Robert Koch-Institut (Hrsg) (2015) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin, Gesundheitsbericht, GBE, (Stand: 29.03.2016)
- [45] Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2016, Stand März 2016
- [46] Statistische Bundesamt, Wiesbaden, Todesursachen in Deutschland, Fachserie 12, Reihe 4, Artikelnummer: 2120400147004 (Erschienen am 15.12.2015)
- [47] Musialik-Łydka A, Sredniawa B, Pasyk S. Heart rate variability in heart failure. *Kardiol Pol.* 2003 Jan; 58(1):10-6.
- [48] Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JL, Prado Reis F, Oliveria CC, Sousa AC. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015
- [49] Buttà C, Tuttolomondo A, Casuccio A, Petrantoni R, Miceli G, Cuttitta F, Pinto A. Relationship between HRV measurements and demographic and clinical variables in a population of patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2016
- [50] Piestrzeniewicz K, Luczak K, Komorowski J, Maciejewski M, Piechowiak M, Jankiewicz-Wika J, Goch JH. Obesity and adiponectin in acute myocardial infarction., *Cardiol J.* 2007;14(1):29-36.
- [51] 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 Feb 1;93(3):381-5.
- [52] Liakos Cl, Karpanou EA, Markou MI, Grassos C A, Vyssoulis GP Correlation of 24-Hour-Bloodpressure and Heart Rate Variability to renal function Parameters in Hypertensive Patients. The effect of smoking. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015, 17(12):938-43
- [53] Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am. J. Cardiol.* 2010, 105(8):1181-5
- [54] Izzo JL Jr, Khan SU, Saleem O, Osmond PJ. Ambulatory 24-hour cardiac oxygen consumption and blood pressure – heart rate variability: effects of nebivolol and valsartan alone and in combination. *J Am Soc Hypertens.* 2015, 9(7):526-35

- [55] Touma F, Chew VS, Chua WC, Jelinek H, Wong P T, Spence I, McLachlan CS. Chronic high dose captopril decreases total heart rate variability and increases heart rate in C57BL/6J mice. *Int J Cardiol.* 2009;136(2):211-3.
- [56] Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2010;67(11):1067-74
- [57] Koschke M, Boettger MK, Schulz S, Berger S, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Bär K-J. Autonomy of autonomic dysfunction in major depression. *Psychosom Med.* 2009;71(8):852-60.
- [58] Shehab A, Elnour AA, Struthers AD. A randomised, controlled, double-blind, cross-over pilot study assessing the effects of spironolactone, losartan and their combination on heart rate variability and QT dispersion in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc J Afr.* 2008;19(6):292-6.
- [59] Zhang Q, Lu XN, Sun NL. Effects of Verapamil and Metoprolol on heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2007;39(6):610-3.
- [60] Martus P, Ebert N, van der Giet M, Jakob O, Schaeffner ES. An efficient approach for glomerular filtration rate assessment in older adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Aug;78(2):384-92.
- [61] Esperer HC, Hollenbach P, Esperer HD, Kann die 24-h-HRV im Zeitbereich aus Kurzzeit-EKG-Aufzeichnungen zuverlässig abgeschätzt werden? In: Hottenrott K. (Hrsg) *Herzfrequenzvariabilität: Methoden und Anwendungen in Sport und Medizin.* Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaften, Bd162. Feldhaus, Ed. Czwalina, Hamburg, S 132–142, 2006

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anika Gilles, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie unter Einbeziehung der Nierenretentionsparameter“ / „Heart rate variability in patients with and without arterial hypertension including renal retention parameters“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer un-wahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 10.01.2023

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. E. Steinhagen-Thiessen, Herrn Prof. Dr. I. Demuth, Frau Dr. R. Eckardt-Felmborg und Frau Dr. N. El-Zidy Ibrahim für die hervorragende Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Für die Durchsicht bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Haverkamp, Herrn Prof. Dr. Gollasch, Herrn Dr. H. Graffstädt und Frau A. Fritsche. Nicht zuletzt möchte ich Frau F. Richter, Herrn M. Heinig und Frau K. Norman danken, die meine Arbeit durch ihre Unterstützung beeinflusst haben.

Außerdem möchte ich Frau B. Graffstädt, Herrn D. Strajnic und Frau Dr. S. Klopotoski meinen Dank aussprechen, die mich während meines Studiums und auf meinem Weg zu dieser Doktorarbeit mit Rat und Anregungen begleitet haben. Nicht unwesentlich an der Fertigstellung der Arbeit beteiligt waren Herr Dr. D. Eppel und Herr M. Scharpe – ich danke euch.

Bei meiner Familie möchte ich mich besonders für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums bedanken, ohne sie wäre diese Doktorarbeit so nicht möglich gewesen wäre.