

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Herzratenvariabilität (HRV) in 10-Sekunden-Standard-EKG für  
die Diagnostik der kardialen autonomen Neuropathie (CAN)

-

Paving the way for ultra-short heart-rate-variability (HRV)  
features as a diagnostic tool in cardiac autonomic neuropathy  
(CAN) assessment

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dominik Wehler

Datum der Promotion:

23.03.2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	iii
Abbildungsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Zusammenfassung .....	1
1 Einleitung .....	3
1.1 Kardiale Autonome Neuropathie (CAN) .....	3
1.1.1 Charakterisierung der kardialen autonomen Neuropathie (CAN) und Assoziation zu Diabetes Mellitus .....	3
1.1.2 Gegenwärtige Methoden zur Diagnostik der CAN .....	6
1.1.3 Unzulänglichkeiten gegenwärtiger Methoden zur Diagnostik der CAN .....	7
1.2 Herzratenvariabilität (HRV) .....	9
1.2.1 Autonome Regulation der Herzaktivität und Begriffsdefinition der HRV .....	9
1.2.2 Marker zur Quantifizierung der Herzratenvariabilität (HRV) .....	10
1.2.3 Einflussgrößen auf die Aussagekraft von HRV-Methoden .....	13
1.3 Herzratenvariabilität (HRV) anhand von ultra-kurzen EKG-Messungen in der Diagnostik der CAN .....	16
1.3.1 HRV-Analyse langer und kurzer EKG-Messungen in der Diagnostik der CAN, aktueller Forschungsstand .....	16
1.3.2 Anwendung von HRV-Analyse auf ultra-kurze EKG-Abschnitte, aktueller Forschungsstand .....	17
1.3.3 Herleitung der Forschungsfrage .....	19
2 Methodik .....	22
2.1 Studiendesign .....	22
2.2 Klinische Datenerhebung .....	23
2.3 Studienpopulation .....	24
2.4 HRV-Analyse .....	25

---

2.5	Statistische Auswertung .....	27
3.	Ergebnisse .....	31
3.1	Reliabilität von HRV-Markern aus ultra-kurzen EKG .....	31
3.2	Unterscheidbarkeit von Kontrollpersonen und Personen mit dCAN anhand von HRV-Werten aus ultra-kurzen EKG .....	33
4.	Diskussion .....	35
4.1	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse .....	35
4.2	Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	35
4.2.1	Reliabilität von HRV-Markern aus ultra-kurzen EKG.....	35
4.2.2	Unterscheidbarkeit von Kontrollpersonen und Personen mit dCAN anhand von HRV-Werten aus ultra-kurzen EKG .....	39
4.3	Stärken und Schwächen der Studie(n).....	41
4.4	Implikationen für die Praxis und/oder zukünftige Forschung .....	43
5.	Schlussfolgerungen .....	45
	Literaturverzeichnis .....	46
	Eidesstattliche Versicherung .....	53
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	54
	Auszug aus der Journal Summary List .....	55
	Druckexemplar der Publikation.....	58
	Lebenslauf.....	76
	Komplette Publikationsliste.....	78
	Danksagung .....	79

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Für die Durchführung aller CARTs nach Ewing und Clarke benötigtes Equipment und Zeitbedarf .....	9
Tabelle 2: Übersicht der gängigsten HRV-Parameter, ihrer Berechnungsweise und Erfüllung der Kriterien für die Aufnahme in meine Untersuchung. ....	21

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostik und Stadieneinteilung der kardialen autonomen Neuropathie (CAN) .....	7
Abbildung 2: Reliabilität der untersuchten ultra-kurzen HRV-Parameter und Unterscheidbarkeit zwischen Kontrollpersonen und Personen mit gesicherter CAN .....	32

## Abkürzungsverzeichnis

HRV – Herzratenvariabilität; EKG – Elektrokardiografie; DM – Diabetes Mellitus; PNS – parasympathisches (autonomes) Nervensystem; SNS – sympathisches (autonomes) Nervensystem; CAN – Kardiale Autonome Neuropathie; eCAN - frühe CAN; dCAN – gesicherte CAN; sCAN – schwere CAN; symCAN – symptomatische CAN; CART – von engl.: Cardiac Autonomic Reflex Test; LF – von engl.: Low Frequency; HF – von engl.: High Frequency; LSP - Lomb-Scargle-Periodogram; FFT – schnelle Fourier-Transformation; 95%-LoA - 95%-Limits of Agreement; ROC – von engl.: Receiver-Operating-Characteristic; AUC – von engl.: Area Under the ROC-Curve; TFESC&NASPE - Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology

## Zusammenfassung

Zielsetzung: Das Ziel meiner Arbeit bestand in der Generierung von Evidenz für die Nutzbarkeit der gängigsten Methoden der Herzratenvariabilitäts-(HRV-) Analyse in EKG von weniger als 5 Minuten Länge, sogenannten ultra-kurzen EKG. Darüber hinaus sollte das Potential ultra-kurzer HRV-Marker für die Diagnostik der kardialen autonomen Neuropathie (CAN) erfasst werden. Insbesondere die Anwendung von HRV in klinisch allgegenwärtigen 10-Sekunden-EKG sollte hierbei im Fokus stehen. Es wurde in einer Studie die Zuverlässigkeit von HRV-Parametern aus ultra-kurzen EKG untersucht und zugleich die Unterscheidbarkeit von Personen mit gesicherter CAN (dCAN) und Kontrollpersonen anhand ultra-kurzer HRV-Marker bestimmt.

Methoden: Für Teilnehmende eines Diabetes-Screening-Angebots der DiabHealth-Clinic in Albury (Australien) erfolgten eine klinische Untersuchung auf CAN sowie eine 20-minütige EKG-Aufzeichnung. Für die gängigen HRV-Parameter SDNN, RMSSD, Low Frequency (LF) und High Frequency (HF) wurden anhand eines robusten statistischen Algorithmus die Reliabilität in verschiedenen ultra-kurzen EKG-Längen (10 – 150 Sekunden) gegenüber der 300-Sekunden-Referenzlänge untersucht. Für die Extraktion der LF und HF wurden die Verfahren Lomb-Scargle-Periodogram (LSP) und schnelle Fourier-Transformation (FFT) vergleichend genutzt. Die Unterscheidbarkeit von 76 Kontrollpersonen und 11 Personen mit dCAN anhand ihrer ultra-kurzen HRV-Werte wurde mithilfe der Berechnung von Flächen unterhalb einer Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (AUC) quantifiziert.

Ergebnisse: Für alle betrachteten HRV-Parameter können in ultra-kurzen EKG ermittelte Werte als zuverlässige Surrogate ihrer 300-Sekunden-Referenzwerte betrachtet werden, sofern EKG von mindestens 60 Sekunden Länge für die Berechnung genutzt werden. Für RMSSD und HF verhalten sich Werte hierbei sogar in 20-Sekunden-EKG als zuverlässige Surrogate. Zusätzlich konnte für RMSSD eine exzellente Unterscheidbarkeit von Personen mit und ohne dCAN anhand von 10-Sekunden-EKG gezeigt werden, wobei sich die Ergebnisse für SDNN und HF nur minimal schlechter darstellten. Zwischen den Verfahren LSP und FFT zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied in ultra-kurzen EKG-Aufzeichnungen.

Schlussfolgerungen: Meine Arbeit zeigt ein großes Potential für die Nutzung von HRV-Methoden in ultra-kurzen EKG auf. Es konnte die Zuverlässigkeit einiger der am häufigsten verwendeten HRV-Parameter in EKG bis hinunter zur klinisch relevantesten EKG-Länge von 10 Sekunden gezeigt werden, insbesondere für RMSSD und HF. Darüber hinaus ließ sich ein klinischer Nutzen von RMSSD-, SDNN- und HF-Werten aus 10-Sekunden-EKG für die Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Personen mit dCAN nachweisen. Durch die Resultate der Arbeit rückt die Etablierung eines auf ultra-kurzen EKG basierenden, HRV-gestützten diagnostischen Tests für die Untersuchung auf CAN einen entscheidenden Schritt näher.



## Abstract

**Objective:** My scientific work aimed at establishing a methodologically strong basis for the usability of the most common parameters of heart rate variability (HRV) analysis in ultra-short ECG recordings of down to 10 seconds and revealing their potential for the diagnostic assessment of cardiac autonomic neuropathy (CAN). Therefore, the reliability of HRV parameters from ultra-short ECG in comparison to short (300-second-)ECG was assessed and the retainment of HRV differences between individuals from a control group and persons with definitive CAN (dCAN) in ultra-short ECG was examined.

**Methods:** A representative population of visitors of a diabetes screening clinic in Albury (Australia) was examined for dCAN and 20-minute-ECG were recorded. The commonly used HRV parameters SDNN, RMSSD, Low Frequency (LF) and High Frequency (HF) were selected for reliability assessment, comparing HRV values derived from various ultra-short ECG lengths (10 – 150 seconds) to short 300-second-ECG using robust methodology. The results of the two extraction methods Lomb-Scargle-Periodogram (LSP) and Fast-Fourier-Transform (FFT) for the calculation of LF and HF were compared. Additionally, the overall ability of ultra-short HRV parameters to separate 76 controls from 11 individuals with dCAN was examined by calculating nonparametric areas under the receiver operating characteristic curve (AUC).

**Results:** All examined HRV parameters can be considered reliable in ultra-short ECG if at least 60 seconds of recording are available. RMSSD and HF show good reliability even from 20-second-ECG. Furthermore, RMSSD can be used to separate controls and persons with dCAN from 10-second-ECG with excellent distinctness while SDNN and HF retain almost excellent discriminability from the shortest ECG length assessed. Whether LSP or FFT are used for the extraction of HRV parameters does not seem to make a clinically relevant difference in ultra-short ECG.

**Conclusions:** My work has revealed a great potential for the use of ultra-short HRV analysis in general. It has managed to ascertain the reliability and utility of some of its most common parameters, especially RMSSD and HF. In addition, the calculation of RMSSD, SDNN and HF from standard 10-second-ECG provides relevant information for the discrimination of people with and without dCAN. Based on these findings, the development of a distinct diagnostic test for CAN relying on ultra-short HRV analysis seems like an achievable goal for the near future, given the establishment of age- and sex-specific reference values.

# 1 Einleitung

## 1.1 Kardiale Autonome Neuropathie (CAN)

### 1.1.1 Charakterisierung der kardialen autonomen Neuropathie (CAN) und Assoziation zu Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) ist eine systemische Stoffwechselkrankheit und gehört zu den weltweit am stärksten in ihrer Häufigkeit zunehmenden Erkrankungen (1). Ein Anstieg der Erkrankungsprävalenz gepaart mit der allgemeinen Zunahme der Weltbevölkerung haben zu einer Vervierfachung der Anzahl an DM-Patient\*innen weltweit von 1980 bis 2014 geführt (1). Im Jahr 2014 wurde die globale altersstandardisierte Prävalenz der Erkrankung bei Frauen auf ca. 8%-, bei Männern sogar auf 9% beziffert – mit weiterhin steigender Tendenz.

Als Auslöser einer DM-Erkrankung kommt sowohl eine Resistenz von Körperzellen gegenüber dem Hormon Insulin als auch eine Störung der körpereigenen Insulinbildung bzw. -sekretion infrage. Entsprechend der führenden Ätiologie wird von der WHO eine Klassifikation des DM unter anderem in die Subtypen *Typ-1-DM* (vor allem Zerstörung pankreatischer  $\beta$ -Zellen), *Typ-2-DM* (vor allem Insulinresistenz und/oder -sekretionsstörung), *andere spezifische DM-Typen* (u.a. monogenetische Defekte) und *Hybridformen des DM* (als Mischformen aus *Typ-1-DM* und *Typ-2-DM*) vorgeschlagen (2).

Das Resultat der angeführten Pathomechanismen ist stets eine verringerte Glukosetoleranz bei Betroffenen, die insbesondere mit einer Neigung zu Hyperglykämien einhergeht (2). Darüber hinaus kommt es zu komplexen Veränderungen verschiedener zellulärer Stoffwechselwege (3), die im zeitlichen Verlauf zu einer zunehmenden Schädigung insbesondere peripherer Nerven führen – der diabetischen Neuropathie.

Diese typischerweise diffus auftretende diabetische Neuropathie kann sowohl sensomotorische Nerven (meist als distal-symmetrische Polyneuropathie) als auch Nerven des autonomen Nervensystems betreffen (4). Im Rahmen dieser diabetischen autonomen Neuropathie wiederum können verschiedene Organsysteme affektiert sein. Als klinisch besonders bedeutsam sollte hier insbesondere die kardiale autonome Neuropathie (CAN) betrachtet werden (5), für die neben Einschränkungen in der Lebensqualität auch mehrfach ein Anstieg der Sterblichkeit beobachtet werden konnte (6–8).

Definiert ist die CAN durch eine Beeinträchtigung der neural-autonomen Kontrolle des kardiovaskulären Systems, aus der eine reduzierte kardiale Anpassungsfähigkeit an sich verändernde (innere wie äußere) Einflüsse resultiert (9).

Zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer CAN bei Diabetiker\*innen zählen neben der Zeitdauer seit Diagnose des DM und dem Grad der Blutzuckerkontrolle auch das Lebensalter (10,11). Weitere Risikofaktoren bzw. klinische Korrelate der CAN scheinen unter anderem Übergewicht, Hypertriglyzeridämie, Tabakkonsum, das Vorliegen einer peripheren Polyneuropathie, Retinopathie, Makroangiopathie oder Albuminurie zu sein (12–14).

Es finden sich darüber hinaus Hinweise, wonach die CAN als Unterform der diabetischen Neuropathie in den DM-Subformen *Typ-1-DM* und *Typ-2-DM* zumindest teilweise unterschiedlichen Pathomechanismen folgt. So scheinen eine intensivierete antidiabetische Therapie und damit einhergehend bessere Kontrolle der Blutglukosekonzentration allein im Fall von *Typ-1-DM* wesentlich zur Verhinderung und teilweise sogar zur Verbesserung einer bereits bestehenden diabetischen Neuropathie beizutragen, während ein vergleichbarer Effekt auf *Typ-2-DM*-Patient\*innen schwächer auszufallen oder gar ausbleiben scheint (15). Andererseits scheint sich bei *Typ-2-DM*-Patient\*innen das Risiko der Entwicklung oder des Fortschreitens einer autonomen Neuropathie mithilfe einer multifaktoriellen Intervention, die neben der Verbesserung der Hyperglykämie auch die Normalisierung anderer Komponenten eines metabolischen Syndroms (Übergewicht, arterielle Hypertension, Dyslipidämie) zum Ziel hat, über einen Zeitraum von 7,8 Jahren mehr als halbieren zu lassen (*relatives Risiko [95% CI]: 0,37 [0,18 – 0,79]*) (16). Es gibt daher begründete Überlegungen, die diabetische Neuropathie (und damit die CAN) im Rahmen von *Typ-1-DM* und *Typ-2-DM* als unterschiedliche Krankheitsentitäten mit lediglich identischem klinischem Outcome zu betrachten. (17)

Durch in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben zur Prävalenz der CAN zum Diagnosezeitpunkt eines DM und im natürlichen Verlauf der DM-Erkrankung je nach Subtyp (*Typ-1-DM* vs. *Typ-2-DM*) wird diese Hypothese weiter untermauert. So scheinen zum Diagnosezeitpunkt bereits bis zu 7,7% der *Typ-1-DM*-Patient\*innen (18) und 1,8% der *Typ-2-DM*-Patient\*innen (19) von CAN betroffen zu sein, während CAN insgesamt häufiger in Verbindung mit *Typ-2-DM* aufzutreten scheint (20). Gleichzeitig fand ein aktuelles systematisches Review in Studienpopulationen mit Prä-Diabetes teilweise weitaus höhere Prävalenzwerte für CAN von 9 - 38,5%, obwohl Prä-Diabetes durch eine

herabgesetzte Glukosetoleranz *ohne* Erfüllung der DM-Diagnosekriterien definiert ist und lediglich als Vorläuferform eines manifesten DM zu betrachten ist (21). Zusätzlich zeigten sich in einigen Arbeiten Hinweise auf CAN-Prävalenzen von 4,5 – 18,2% sogar in Personen mit normaler Glukosetoleranz (22–24). Nicht zuletzt durch diese Erkenntnisse könnte sogar die bisher stets angenommene kausale Beziehung zwischen DM und CAN in Frage gestellt werden.

Obwohl die teilweise stark variierenden Angaben zur CAN-Prävalenz in der Literatur in gewissem Maße auf unterschiedliche CAN-Diagnosekriterien und -methoden in den einzelnen Studien zurückzuführen sein dürften, so zeigen sie dennoch die gewaltige epidemiologische Relevanz der CAN auf. Die kardiale autonome Neuropathie scheint nicht nur die Gesamtheit aller DM-Patient\*innen-, sondern zusätzlich auch eine große Gruppe von Personen ohne manifesten Diabetes Mellitus (beispielsweise mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Übergewicht (24)) potentiell betreffen zu können.

Hieraus ergibt sich ein enormer Bedarf für zielgerichtete diagnostische Screeningverfahren, die sich möglichst schnell und unkompliziert auf eine sehr große, heterogene Patient\*innengruppe anwenden lassen.

Insbesondere im frühen, möglicherweise noch reversiblen Stadium, sind die klinischen Zeichen einer CAN (z.B. Übungsintoleranz, Ruhetachykardie, Venenschwellung, Bein- und Fußödeme, ausbleibende nächtliche Blutdruckabnahme) nämlich meist von so mildem oder unspezifischem Charakter, dass sie von Betroffenen in der Regel nicht bemerkt werden (25). Gleichzeitig ist das Vorliegen einer CAN aber mit schwerwiegenden Komplikationen stummen Myokardinfarkten assoziiert (20) und ein Anstieg der Gesamt mortalität bei CAN-Patient\*innen gegenüber Kontrollpopulationen ohne CAN hat inzwischen eine derart breite wissenschaftliche Evidenzbasis, dass der Zusammenhang als gesichert angesehen werden kann (6–8). Auch nach Adjustierung gegenüber Risikofaktoren für Mortalität wie Alter, Zeitdauer seit DM-Diagnose oder diversen kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. BMI, erhöhtes LDL-Cholesterol, Hypertriglyzeridämie) scheint der prädiktive Einfluss der CAN auf das Sterblichkeitsrisiko bestehen zu bleiben (6–8).

Hieraus ergibt sich für die CAN neben der weiter oben beschriebenen epidemiologischen eine enorme klinische Relevanz, da zur Abwendung dieser schwerwiegenden Folgen in jedem Fall eine frühzeitige, dem individuellen Risikoprofil von Betroffenen angepasste,

zielgerichtete Intervention angestrebt werden sollte. Den Grundstein hierfür legt jedoch eine effektive und zuverlässige Diagnostik der CAN.

### 1.1.2 Gegenwärtige Methoden zur Diagnostik der CAN

Die aktuelle Leitlinie zur kardialen autonomen Neuropathie (CAN) sieht als Goldstandard für die Diagnostik der CAN die Durchführung von Funktionstests des autonomen Nervensystems vor (CARTs, abgeleitet von „*C*ardiovascular *A*utonomic *R*eflex *T*est“) (25). Hierbei wird in Herzraten- und Blutdrucktests unterschieden. Im Rahmen von Herzraten- und Blutdrucktests wird die Veränderung der Herzfrequenz in Abhängigkeit von definierten äußeren Einflüssen untersucht, wodurch insbesondere die parasympathische Komponente des autonomen Nervensystems erfasst wird (26). Die gängigsten Tests dieser Kategorie beurteilen die Herzratenveränderung im Rahmen von (1) kontrolliert-tiefer Atmung (Atemfrequenz=6/min), (2) unter Durchführung des Valsalva-Manövers und (3) beim Wechsel von einer liegenden- in eine stehende Position (orthostatische Belastung). Blutdrucktests hingegen erfassen vor allem Veränderungen der sympathischen autonomen Reflexantwort (26). Besonders häufig wird hier die Blutdruckantwort auf (4) orthostatische Belastung (Wechsel von einer liegenden- in eine stehende Position) und (5) im Rahmen einer Handgriffaufgabe untersucht (26).

Die einzelnen Herzraten- und Blutdrucktests scheinen für sich genommen keine so ausgeprägte Aussagekraft zu besitzen wie in ihrer Zusammenschau (27), weshalb für die Diagnostik der CAN entsprechend der aktuellen Leitlinie die Durchführung aller drei Herzraten- und Blutdrucktests (1)-(3) empfohlen wird. Für die Testung der sympathisch vermittelten Blutdruckantwort wird aktuell allein die orthostatische Belastung (4) für die Diagnostik als ausreichend erachtet (25).

Die gemessenen Testergebnisse werden jeweils in die Kategorien „normal“, „grenzwertig“ und „abnormal“ eingeordnet. Hieraus erfolgt eine Klassifikation der CAN in die Stadien *frühe CAN* (eCAN), *gesicherte CAN* (dCAN) und *schwere CAN* (sCAN) entsprechend dem in Abbildung 1 (modifiziert nach Spallone et al., 2011 (25)) dargestellten Ablauf. Ein abnormaler Herzraten- oder zwei grenzwertige Herzraten- und Blutdrucktests entsprechen eCAN, bei mehr als einem abnormalen Herzraten- oder Blutdrucktest wird dCAN diagnostiziert und bei

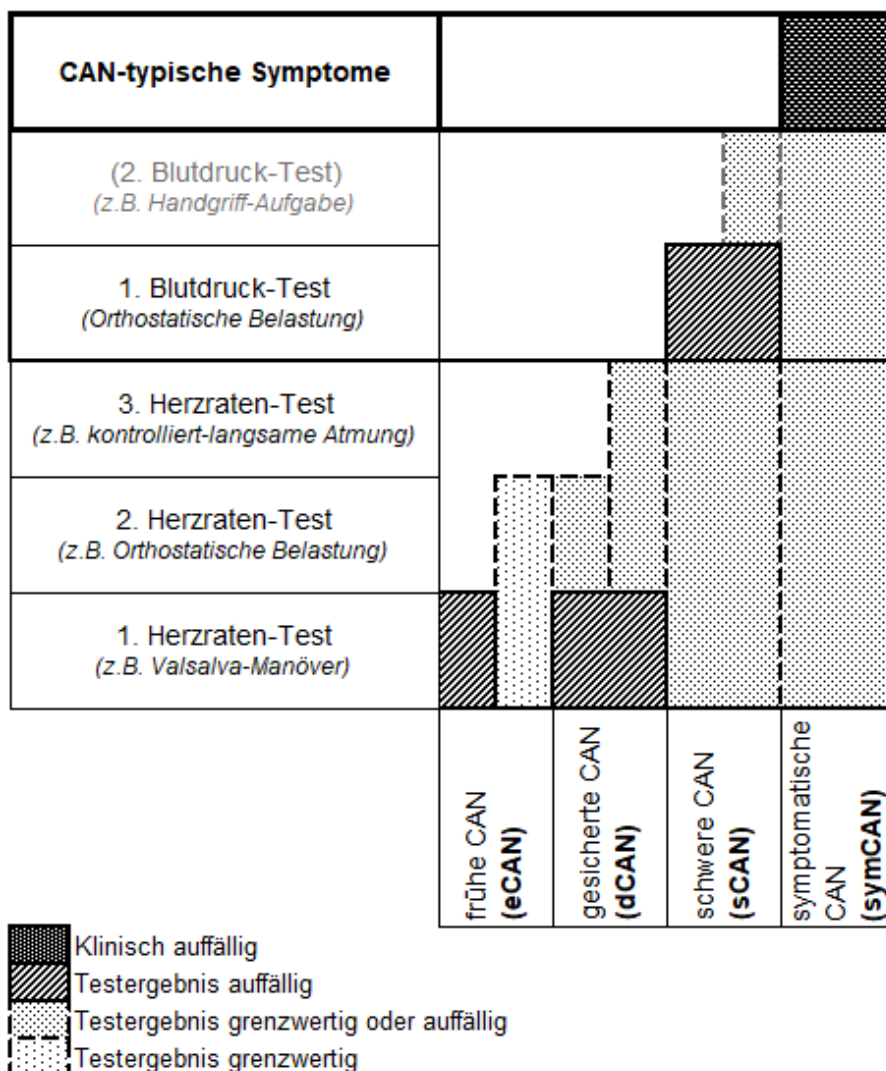


Abbildung 1: Diagnostik und Stadieneinteilung der kardialen autonomen Neuropathie (CAN), modifiziert nach Spallone et al. (2011) [25]

zusätzlich abnormaler Blutdruckreaktion auf orthostatische Belastung (4) wird sCAN vergeben. Weist die betroffene Person darüber hinaus Symptome einer CAN-Erkrankung auf, wird das Stadium *symptomatische CAN* (symCAN) diagnostiziert.

### 1.1.3 Unzulänglichkeiten gegenwärtiger Methoden zur Diagnostik der CAN

Der derzeit empfohlene diagnostische Ablauf zur Untersuchung auf CAN weist einige Unzulänglichkeiten auf, die seiner breiten Anwendung als Screeningverfahren in einer großen Population entgegenstehen. Zunächst einmal erfordert die leitliniengerechte Durchführung aller empfohlenen CARTs spezialisiertes Equipment, das die Ausstattung einer herkömmlichen allgemeinärztlichen- oder internistisch-diabetologischen Praxis meist übersteigt. So bedarf es etwa eines Aneroidbarometers, in das die zu

untersuchende Person im Rahmen des Valsalva-Herzrattentests (2) über ein Mundstück einen konstanten Druck einzubringen aufgefordert wird (26). Darüber hinaus benötigen insbesondere die kontrolliert-tiefe Atmung (1) und der Valsalva-Herzrattentest (2) ein erhebliches Maß an Anstrengung und Mitarbeit auf Seiten der zu untersuchenden Person, das vor allem von multipel Vorerkrankten oftmals nicht erbracht werden kann. Absolute Kontraindikationen für die Durchführung des Valsalva-Manövers wie beispielsweise eine proliferative Retinopathie schränken aufgrund des damit einhergehenden Risikos einer retinalen Hämorrhagie die Gruppe der untersuchbaren Personen weiter ein (26). Aufgrund der Vielzahl an durchzuführenden Manövern und Untersuchungsschritten erfordert der gesamte diagnostische Ablauf darüber hinaus trotz stetiger Bemühungen zu Standardisierung ein nicht unerhebliches Maß an Training auf Seiten der durchführenden Personen und geht mit zahlreichen Fehlerquellen einher. So müssen beispielsweise bei älteren, aber häufig noch verwendeten analog-kontinuierlichen Elektrokardiografie (EKG)-Geräten im Rahmen des Herzrattentests zur kontrolliert-tiefen Atmung (1) die Inspiration und Expiration von der durchführenden Person jeweils von Hand markiert werden, während gleichzeitig die Einhaltung der korrekten Atemfrequenz kontrolliert werden soll (26).

Die bedeutendste Unzulänglichkeit des in der Leitlinie (25) als diagnostischer Goldstandard empfohlenen Vorgehens besteht aber wohl in der dafür benötigten Zeit. In den vergangenen Jahren haben die weltweite Prävalenz von Lebensstil-assoziierten Erkrankungen (z.B. Arterielle Hypertonie (28), Adipositas (29)) sowie die durchschnittliche Lebenserwartung auf allen Kontinenten der Erde (30) weiter zugenommen. Die damit einhergehende Zunahme der Gesamtmorbidität resultiert in einem enormen Druck auf niedergelassene Arztpraxen weltweit, Konsultationszeiten so effizient und kurz wie möglich zu gestalten. Ewing und Clarke haben in ihrer ursprünglichen Veröffentlichung von 1982 für die Durchführung aller fünf CARTs (inklusive der Handgriffaufgabe, die in der aktuellen Leitlinie nicht mehr empfohlen wird) 15 Minuten angesetzt (26). Werden ausreichende Erholungszeiten zwischen den einzelnen Tests (insbesondere für kardiologisch und/oder respiratorisch vorerkrankte Patient\*innen) sowie Auswertungszeiten zur Überprüfung der Qualität des EKG-Signals auf z.B. Extrasystolen, welche Ergebnisse beeinflussen könnten, hinzugerechnet, kann sich diese Zeit in der klinischen Realität jedoch beinahe verdoppeln. Tabelle 1 (modifiziert nach Ewing et al., 1982) zeigt das für die leitlinienkonformen Tests benötigte Equipment samt der von Ewing und Clarke veranschlagten Zeiten (26). Die klinisch im Rahmen der dieser Studie zugrunde liegenden Testabläufe in der

Diabetes-Screening-Klinik „DiabHealth“ (Albury, Australien) gewonnen Eindrücke zu real benötigten Zeiten werden dem gegenübergestellt.

Bedenkt man, dass eine durchschnittliche ärztliche Konsultation in einer europäischen allgemeinärztlichen Praxis 10-15 Minuten (31) kaum übersteigt, wird das enorme Ausmaß der zeitlichen Belastung durch den CART-basierten Ansatz zur CAN-Diagnostik offensichtlich.

**Tabelle 1:** Für die Durchführung aller CARTs nach Ewing und Clarke (*modifiziert nach Ewing et al. (1982) [26]*) benötigtes Equipment und Zeitbedarf (entsprechend Schätzungen der Erstbeschreibenden). *Im Vergleich hierzu im Rahmen der vorliegenden Studie bei DiabHealth gewonnene Eindrücke zu real benötigten Zeiten im klinischen Alltag.*

		Für die Testung benötigtes Equipment	Zeitbedarf nach <b>Ewing et al. (26)</b> (in Minuten)	Zeitbedarf klinisch bei <b>DiabHealth</b> (in Minuten)
Herzraten-Tests	(1) kontrolliert-tiefe Atmung	EKG-Gerät	2	3 – 5**
	(2) Valsalva-Mänover	Aneroidbarometer, EKG-Gerät	5	6 – 8**
	(3) + (4) Orthostatische Belastung	EKG-Gerät, Blutdruckmessgerät	3	3 – 5**
Blutdruck-Tests	(5) Handgriffaufgabe*	Hand-Dynamometer, Blutdruckmessgerät	5	5 – 7**
<b>Gesamtdauer:</b>			<b>15 Minuten</b>	<b>17 – 25 Minuten</b>

\*aus didaktischen Gründen Darstellung der Handgriffaufgabe an Position 5 des Untersuchungsablaufs, im klinischen Alltag Durchführung in sitzender Position und vor der orthostatischen Belastung

\*\*inklusive Zeiten zur Erklärung des Untersuchungsablaufs, Anleitung während der Untersuchung und Erholung der untersuchten Person

## 1.2 Herzratenvariabilität (HRV)

### 1.2.1 Autonome Regulation der Herzaktivität und Begriffsdefinition der HRV

Die Herzaktivität - insbesondere die Herzfrequenz und die Schlagkraft - wird durch eine Vielzahl von Prozessen und Stimuli beeinflusst (32). Das übergeordnete Ziel der beteiligten physiologischen Mechanismen ist dabei die Herstellung eines dynamischen Gleichgewichts in Abhängigkeit von äußeren und inneren Anforderungen (wie z.B. körperliche oder geistige Aktivität), um eine bedarfsgerechte Blut- und Sauerstoffversorgung des Organismus in unterschiedlichen Situationen zu gewährleisten (33). Besondere Bedeutung



kommt der neural-autonomen Regulation von Herzfrequenz und Blutdruck zu, da hierüber vor allem kurzfristige situationsgerechte Leistungsanpassungen realisiert werden (33).

Essenziell hierfür ist die dichte Innervation des Sinusknotens mit seinen autonomen Schrittmacherzellen durch Nervenfasern des Parasympathikus (PNS) und Sympathikus (SNS). Diese beiden Komponenten des autonomen Nervensystems bilden physiologische Gegenpole in der Anpassung des Organismus an wechselnde Anforderungen. Eine vermehrte parasympathische Aktivität führt zu einer Abnahme der Herzfrequenz, während eine Zunahme der sympathischen Aktivität eine Steigerung der Herzfrequenz und Schlagkraft zur Folge hat (33). Da der parasympathische synaptische Transmitter Acetylcholin wesentlich schneller metabolisiert- und resorbiert werden kann als das sympathisch ausgeschüttete Noradrenalin, unterscheiden sich die beiden Nervenstränge bei der Beeinflussung der Herzaktivität in ihrer Signalfrequenz (33). Dies hat zur Folge, dass selbst bei unverändert erscheinenden Anforderungen an den Organismus und über längere Zeiträume (Minuten) hinweg als konstant gemessenen Herzfrequenzen physiologische Varianzen in den Zeitabständen zwischen einzelnen Herzkontraktionen beobachtet werden – die sogenannte Herzratenvariabilität (HRV). Im Elektrokardiografie-(EKG-)Signal tritt dieses Phänomen durch variable Zeitintervalle zwischen aufeinanderfolgenden physiologischen R-Zacken (RR-Intervalle) in Erscheinung.

### 1.2.2 Marker zur Quantifizierung der Herzratenvariabilität (HRV)

Es existiert eine Vielzahl an mathematischen Methoden, um anhand eines EKG-Signals das Maß der zugrundeliegenden HRV zu quantifizieren. Grob unterschieden werden können hierbei zeitbezogene Merkmale (Zeit-Domäne), frequenzbezogene Merkmale (Frequenz-Domäne) und nichtlineare Methoden. Tabelle 2 (modifiziert nach Shaffer et al. (34), Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (TFESC&NASPE) (35) und Castaldo et al. (36)) bietet eine Übersicht über die gängigsten Marker jeder Gruppe sowie eine Beschreibung ihrer Berechnungsweise.

#### a) Zeitbezogene Merkmale (Zeit-Domäne)

Zur Bestimmung von zeitbezogenen HRV-Merkmalen werden die zeitlichen Abstände zwischen direkt aufeinander folgenden Herzaktionen mathematisch erfasst. So kann etwa die Standardabweichung (SDNN) aller physiologischen RR-Intervalle (NN-Intervalle) gebildet werden, wodurch in Abhängigkeit von der zeitlichen Länge der

zugrundeliegenden EKG-Aufzeichnung sowohl parasympathische (hohe Frequenz) als auch sympathische (niedrigere Frequenz) Einflüsse auf die HRV erfasst werden können (34). Die RMSSD als weiteres häufig angewandtes zeitbezogenes HRV-Merkmal ist definiert als die Quadratwurzel des Mittelwerts über alle Quadrate der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle und erfasst vor allem vagal vermittelte (parasympathische) Veränderungen (34). Ebenfalls vor allem parasympathische Einflüsse erfasst der pNN50, der durch den Prozentsatz derjenigen direkt aufeinanderfolgender RR-Intervalle bestimmt wird, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden (34). Zusätzlich dazu gibt es geometrische Methoden beispielsweise zur Veranschaulichung der Dichteverteilung von RR-Intervallen, die vor allem allgemeine Aussagen zum Ausmaß der HRV erlauben (35). Von einigen dieser genannten HRV-Merkmale gibt es wiederum Variationen, die in einzelnen Untersuchungssituation eine größere Aussagekraft haben können (34,35), für das grundlegende Verständnis zeitbezogener HRV-Merkmale aber nicht von Bedeutung sind und aus diesem Grund nur exemplarisch in Tabelle 3 dargestellt werden.

#### b) Frequenzbezogene Merkmale (Frequenz-Domäne)

Zur Bestimmung frequenzbezogener HRV-Merkmale wird mithilfe von Transformations- (non-parametrischen) oder autoregressiven (parametrischen) Prozessen aus einer Sequenz von RR-Intervallen ein Frequenzspektrum berechnet (35). Hieraus kann das sogenannte Leistungsdichtespektrum bestimmt werden, aus dem ersichtlich wird, in welchem Ausmaß Signale einzelner Frequenzen in der Sequenz der RR-Intervalle vertreten sind. Dies ermöglicht eine Übersicht über die Häufigkeit und Intensität des Auftretens von diesen frequenzspezifischen Signalen und erlaubt Aussagen über zugrundeliegende physiologische Prozesse. Entscheidend ist hierbei die Unterteilung des Leistungsdichtespektrums in Frequenzbanden mit physiologischem Korrelat (34).

Unterschieden werden können die Frequenzbanden ULF ( $\leq 0,003$  Hz; von engl. „ultra-low-frequency“), VLF (0,003 Hz - 0,04 Hz; von engl. „very-low-frequency“), LF (0,04 Hz - 0,15 Hz; von engl. „low-frequency“) und HF (0,15 Hz - 0,4 Hz; von engl. „high-frequency“), welche jeweils als Flächen unter der Kurve des Leistungsdichtespektrums (in  $\text{ms}^2$ ) oder Anteil vom Gesamtspektrum (in % oder normierten Einheiten) angegeben werden können (siehe Tabelle 2). Über die physiologischen Einflussgrößen auf die ULF mit ihrer extrem niedrigen Signalfrequenz herrscht derzeit noch kein abschließender wissenschaftlicher Konsens, aber zirkadiane Faktoren wie die beteiligten Signalwege der Thermoregulation scheinen einen Anteil daran zu haben (34). Die VLF

hingegen scheint vor allem hormonelle Einflüsse wie Schwankungen im Renin-Angiotensin-System zu repräsentieren, welche über den Zeitraum von Minuten (bis Stunden) Veränderungen in der Herzaktivität bedingen können (37). Besonders bedeutsam für die HRV-Analyse sind jedoch die Frequenzbanden der LF und der HF, da hieraus direkte Aussagen über die Funktion der parasympathischen (PNS)- und sympathischen (SNS) Komponente des autonomen Nervensystems abgeleitet werden können. Das HF-Band spiegelt hauptsächlich parasympathische, atemabhängige Aktivität wider und wird deshalb häufig auch als respiratorisches Frequenzband bezeichnet (34). Im Gegensatz dazu vermittelt das LF-Band vor allem Informationen über die Aktivität des Baroreflexes sowie über gemeinsame Einflüsse des PNS und SNS (38). Der LF/HF-Quotient galt lange Zeit als Marker für die sympatho-vagale (autonome) Balance - neuere Erkenntnisse zur veränderlichen Zusammensetzung der Komponenten des LF-Bandes (38) legen aber eine sehr viel vorsichtigere Interpretation von Werten des LF/HF-Quotienten in Abhängigkeit von den Messbedingungen nahe (34).

### c) Nichtlineare Methoden

Nichtlineare Methoden zielen vor allem darauf ab, das Ausmaß an Chaos bzw. Unvorhersagbarkeit eines Signals zu quantifizieren und damit eine Aussage über seine Komplexität zu erlauben (34,39). Die Bezeichnung „nichtlinear“ bezieht sich hierbei auf die Eigenschaft eines Systems, dass ein bestimmtes messbares Ergebnis (z.B. ein RR-Intervall) nicht allein durch die gewichtete Aufsummierung der beeinflussenden unabhängigen Variablen (z.B. SNS-/PNS-Aktivität) vorhergesagt werden kann (34). Ein häufig verwendetes grundlegendes Verfahren für die Bestimmung nichtlinearer Merkmale besteht in der Erstellung eines Poincaré-Diagramms. Dafür wird jedes RR-Intervall gegenüber dem vorhergehenden grafisch dargestellt, sodass eine elliptische Punktwolke entsteht, die in der Folge mathematisch ausgewertet werden kann. Die SD1 (von engl. „standard deviation“) ergibt sich aus der Standardabweichung des Abstands der Datenpunkte von der  $y=x$ -Achse und stellt die Breite der Ellipse dar. Sie ist ein Marker für hochfrequente parasympathische Einflüsse auf die HRV und ist mathematisch identisch mit dem zeitbezogenen HRV-Marker RMSSD (40). Die SD2 hingegen stellt die Länge der Ellipse aus Datenpunkten entlang der  $y=x$ -Achse dar und ist ein Marker für längerfristige Änderungen der HRV. Die Fläche der Ellipse S kann als Messgröße für die Gesamt-HRV betrachtet werden (34).

Neben diesen auf der grafischen Darstellung basierenden Messgrößen können auch Werte für die Entropie des EKG-Signals berechnet werden. Die ApEn (von engl. „approximate entropy“) und SampEn (von engl. „sample entropy“) ermöglichen es, die Regelmäßigkeit und Komplexität einer Signalabfolge zu quantifizieren- also seine Vorhersagbarkeit (34). Weitere nichtlineare Methoden wie die trendbereinigte Fluktuationsanalyse (DFA, von engl. „detrended fluctuation analysis“) werden in Tabelle 2 dargestellt.

### 1.2.3 Einflussgrößen auf die Aussagekraft von HRV-Methoden

Allen Methoden zur Quantifizierung der HRV ist gemeinsam, dass die Aussagekraft der Analyse vom Umfang und der Qualität der zugrundeliegenden EKG-Daten beeinflusst wird. Die Länge des EKG wirkt sich dabei gleich auf mehrere Arten und Weisen auf die Wahl günstiger HRV-Merkmale aus.

Zum einen können insbesondere sehr lange EKG-Aufzeichnungen von beispielsweise 24 Stunden Länge die Grundannahme der Stationarität in Frage stellen, die eine Voraussetzung für die Berechnung von HRV-Merkmalen darstellt. Stationarität ist definiert durch die zeitliche Konstanz von grundlegenden Eigenschaften eines Signals über die Dauer der Zeitreihe hinweg. Im Falle der Herzratenvariabilität kann aber über eine Dauer von mehreren Stunden hinweg nicht zuverlässig angenommen werden, dass zugrundeliegende physiologische Prozesse wie die Aktivität des PNS und SNS zu jedem beliebigen Zeitpunkt in gleichem Maße vorliegen, da sie unter anderem zirkadianen Schwankungen unterliegen (35). Aus diesem Grund sollten Ergebnisse der HRV-Analyse stets im Kontext der EKG-Aufzeichnung betrachtet- und bewertet werden.

Zum anderen wird für die Berechnung einiger HRV-Merkmale eine ausreichende Anzahl Datenpunkte (RR-Intervalle) bzw. eine ausreichend lange Zeitserie benötigt, um überhaupt verwertbare Aussagen zu diesem Merkmal treffen zu können. Dies betrifft vor allem frequenzbezogene Merkmale, da für die Erfassung einer Frequenz zunächst einmal Signal von mindestens seiner Wellenlänge vorliegen muss- im Falle der ULF-Frequenzbande also beispielsweise von mindestens 5 Minuten und 33 Sekunden. Die Taskforce der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der nordamerikanischen Gesellschaft für Stimulation und Elektrophysiologie (TFESC&NASPE) empfiehlt zur Sicherstellung einer zuverlässigen Berechenbarkeit sogar die Nutzung von EKG-Signalen der 10-fachen Länge gegenüber der unteren Grenze des zu untersuchenden Frequenzbandes (35). Aber auch die Aussagekraft zeitbezogener Merkmale und nichtlinearer Methoden wie der

SD1 oder SD2, die von einem Poincaré-Diagramm mit ausreichend Datenpunkten abhängig sind, ist bei einer sehr geringen Anzahl von Messpunkten stark reduziert (35).

In Bezug auf die Qualität des EKG-Signals kann insbesondere eine Häufung von unphysiologischen, nicht vom Sinusknoten ausgehenden Herzschlägen- auch ektopische Schläge genannt-, welche sich im EKG als verfrüht oder verspätet auftretende R-Zacken mit möglicherweise atypischer Form darstellen, zu verzerrten HRV-Werten führen. Um eine solche Verzerrung zu minimieren, sollten ektopische Schläge und andere Artefakte im EKG-Signal vom Untersuchenden erkannt- und von der Analyse ausgeschlossen werden (41). Dies beeinflusst jedoch grundlegende Eigenschaften des Signals und sollte bei der anschließenden Analyse bedacht werden. So verfügt das resultierende EKG-Signal etwa nicht mehr über eine gleichmäßige Abtastrate (engl. „sampling rate“). Dies hat zur Folge, dass einige HRV-Methoden nicht ohne weiteres angewendet werden können. In Fällen, in denen eine gleichmäßige Abtastrate eine mathematische Voraussetzung für die Berechnung des HRV-Index darstellt, kann eine Kompensation von ektopischen Schlägen durch Schlagersatz (engl. „phantom beat replacement“) und/oder eine Wiederholungsabtastung (engl. „resampling“) unter Einsatz von Interpolation erfolgen. Beim Schlagersatz wird der entfernte ektopische Schlag anhand einer zuvor formulierten Regel durch einen „Phantomschlag“ ersetzt- häufig wird hierfür die Hälfte des zeitlichen Abstands zwischen den umgebenen physiologischen Schlägen gewählt (41). Im Rahmen der Wiederholungsabtastung können mithilfe verschiedener Interpolationsmethoden die entstehenden Lücken in der Datenabfolge näherungsweise mit neuen Datenpunkten gefüllt werden. Hierfür können neben den direkt umliegenden Normalschlägen auch weitere bekannte Datenpunkte verwendet werden, wodurch sich die Verzerrung möglicherweise minimieren lässt (41). In jedem Fall ist beim Schlagersatz und der Wiederholungsabtastung aber ein Modell vom Zusammenhang der einzelnen Datenpunkte des zugrundeliegenden EKG-Signals von Nöten, um anhand dessen Aussagen über fehlende Datenpunkte ableiten zu können. Jede Form einer solchen Modellierung bedingt eine Tendenz zur systematischen Unter- oder Überschätzung der HRV, weshalb die Abhängigkeit von einer gleichmäßigen Abtastrate als methodische Schwäche betrachtet werden kann (41).

Besondere Bedeutung kommt der verwendeten Methode zur Extraktion des Frequenzspektrums für die Berechnung frequenzbezogener HRV-Markern zu. Das am weitesten verbreitete Verfahren hierfür, die non-parametrische schnelle Fourier-Transformation (FFT, von engl. „fast Fourier transform“), besticht zwar durch ihre einfache Handhabung

und hohe Berechnungsgeschwindigkeit (35), benötigt aber eine gleichmäßige Abtastrate der zugrundeliegenden Daten. Als weitere Möglichkeit zur Frequenzextraktion stehen parametrische autoregressive Methoden zur Verfügung, die vor allem akkuratere und glattere Leistungsdichtespektren aus kleineren Datensätzen zu erzeugen vermögen (35). Allerdings bedürfen auch autoregressive Methoden gleichmäßiger Abtastraten (42) und zusätzlich ist bei der Anwendung autoregressiver Modelle stets eine Überprüfung ihrer Zuverlässigkeit und Komplexität in Abhängigkeit von den zugrundeliegenden Daten von Nöten, weshalb sie für die breite klinische Anwendung kaum geeignet sind (35).

Clifford et al. (41) konnten anhand von künstlich generierten RR-Intervalldaten zeigen, dass mit einer zunehmenden Anzahl ektopischer Schläge die Anwendung der FFT trotz Kompensation durch Schlagersatz und/oder Interpolation zu kaum mehr auswertbaren HRV-Werten führen kann.

Eine Alternative besteht in der Nutzung des Lomb-Scargle-Periodogramms (LSP), welches von N.R. Lomb (43) und J.D. Scargle (44) ursprünglich für die Analyse von astronomischen Daten mit ungleichmäßiger zeitlicher Verteilung etabliert wurde, später aber auch erfolgreich auf RR-Intervalldaten angewandt werden konnte (42). Hierbei werden Frequenzspektren nur anhand von bekannten RR-Intervallen extrahiert und im Rahmen der Artefaktbereinigung entstandene Signalverluste müssen nicht ersetzt werden (42). Dies kann insbesondere bei einem hohen Anteil von ektopischen Schlägen oder anderen Aufzeichnungsartefakten zu einer gegenüber der FFT zu signifikant zuverlässigeren Leistungsdichtespektren führen (41).

Ein weiterer technischer Aspekt, der für die Bestimmung aller HRV-Parameter von Bedeutung ist, besteht in der Abtastrate bzw. *sampling rate (engl.)* des verwendeten EKG-Geräts. Wird EKG-Signal mit zu niedriger Aufzeichnungsfrequenz für die HRV-Analyse genutzt, kann es im Rahmen der QRS-Erkennung zu Fehlern und Datenverzerrungen kommen. Für die Anwendung von HRV-Methoden wird daher die Nutzung von EKG-Geräten mit einer minimalen Abtastrate von 200 Hz empfohlen (35).

Entscheidenden Einfluss auf die Aussagekraft von HRV-Parametern haben jedoch vor allem patient\*innenbezogene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, körperliche Fitness, Herzfrequenz oder die Einnahme kardial wirksamer Medikamente (34,35). Die Interpretation von HRV-Werten muss daher stets unter der Berücksichtigung solcher Merkmale erfolgen und Referenzwerte sollten zumindest in Bezug auf Alter, Geschlecht

und Umwelteinflüsse im Rahmen der EKG-Aufzeichnung adjustiert werden, sofern die wissenschaftliche Datenlage dies ermöglicht (35).

### **1.3 Herzratenvariabilität (HRV) anhand von ultra-kurzen EKG-Messungen in der Diagnostik der CAN**

#### **1.3.1 HRV-Analyse langer und kurzer EKG-Messungen in der Diagnostik der CAN, aktueller Forschungsstand**

Aufgrund der erheblichen Unzulänglichkeiten der für die Diagnostik der CAN empfohlenen kardiovaskulären Tests (*benötigtes Equipment, hoher Zeitbedarf, ...*) besteht ein großer Bedarf für eine Verbesserung des derzeitigen diagnostischen Ablaufs. Die HRV-Analyse erscheint hierfür sehr aussichtsreich, da sie direkt die Funktion derjenigen autonomen Nerven erfasst, deren Schädigung als ursächlich für die Entstehung der CAN betrachtet wird und die Aufzeichnung eines EKG darüber hinaus einige Nachteile der CARTs gezielt umgeht. So ist beispielsweise keine spezialisierte technische Ausstattung oder eine gesonderte Schulung des Personals in der ärztlichen Praxis notwendig, da die EKG-Diagnostik ohnehin zum Leistungsspektrum vieler niedergelassener Ärzt\*innen gehört. Außerdem wird für die Ableitung eines EKG im Vergleich zur Durchführung der CARTs weitaus weniger Mitarbeit durch die zu untersuchende Person benötigt und die Erfassung der wesentlichen Untersuchungsmerkmale (Herzratenveränderung und Blutdruckantwort versus HRV) kann im Gegensatz zu den kardiovaskulären Tests stets asynchron erfolgen, wodurch eine mögliche Fehlerquelle minimiert wird. Es wurden daher bereits zahlreiche Versuche unternommen, eine Untersuchung der HRV als komplementäres oder alternatives diagnostisches Verfahren für die CAN zu etablieren (45–52). Dabei konnte immer wieder gezeigt werden, dass es im Rahmen einer kardialen Neuropathie zu einer (aus der Pathophysiologie heraus erwartbaren) signifikanten Abnahme der Herzratenvariabilität kommt (45–52). Darüber hinaus gibt es hinreichend Evidenz für einen prognostischen Einfluss einer HRV-Abnahme auf das Mortalitätsrisiko bei CAN- bzw. Diabetes Mellitus-assoziierten Grunderkrankungen wie beispielsweise chronischem Nierenversagen (53) oder nach Myokardinfarkt (35).

Die aktuelle Leitlinie zur CAN erkennt daher zeitbezogene und frequenzbezogene HRV-Parameter bereits als mögliches Diagnostikum neben den favorisierten CARTs an und weist auch auf ihren Mehrwert für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung von CAN-Patient\*innen hin (25).

Die Gründe dafür, dass die HRV-Analyse trotz ihrer zahlreichen Vorteile dennoch bisher nicht als diagnostisches Verfahren der Wahl etabliert werden konnte, sind vor allem in ihrer unzureichenden Standardisierung und dem hohen Zeitbedarf zu suchen, der mit der Anwendung von HRV-Methoden auf die hierfür derzeit gängigen EKG-Längen einhergeht. So fußt der Großteil der bisherigen Arbeiten zu HRV-Methoden in der CAN-Diagnostik auf im klinischen Alltag häufiger anzutreffenden Langzeit-EKG (meist *24h-Holter-EKG*) (45–48) oder der Benutzung von kurzen EKG-Abschnitten mit einer Länge von meist 5 - 30 Minuten (49–52). Bei beiden Anwendungsformen überschreitet der Zeitbedarf für die Ableitung, Überprüfung der Signalqualität und möglicherweise notwendige manuelle Editierung des EKG-Signals oftmals den zeitlichen Aufwand für die Durchführung der CARTs und behindert somit die flächendeckende klinische Umsetzung. Im Bereich der Standardisierung der HRV-Analyse und insbesondere bei der Etablierung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten hingegen konnten vor allem in der jüngeren Vergangenheit beachtliche Fortschritte erzielt werden. Noch im Jahr 2010 konstatierte ein systematisches Review zur Etablierung von HRV-Referenzwerten in kurzen EKG-Abschnitten eine unzureichende Datenlage insbesondere in Bezug auf verschiedene Altersgruppen sowie insgesamt das Fehlen groß angelegter Studien mit diesem Ziel (54). Seitdem wurden allerdings einige vielversprechende Arbeiten (55–57) publiziert, die in der Lage sein könnten, die zuvor beschriebenen Wissenslücken zu schließen und so eine standardisierte Einteilung von HRV-Werten in die Kategorien „normwertig“ und „pathologisch“ zu ermöglichen.

Zum derzeitigen Zeitpunkt stellt die HRV-Analyse also ein aussagekräftiges Untersuchungsverfahren zur Erfassung der CAN dar, dessen breite Nutzung vor allem durch die eingeschränkte klinische Anwendungsfreundlichkeit behindert wird.

### 1.3.2 Anwendung von HRV-Analyse auf ultra-kurze EKG-Abschnitte, aktueller Forschungsstand

Ein weiterer Bereich der HRV-Analyse, welcher zunehmend an wissenschaftlicher Beachtung gewinnt, besteht in der Anwendung von HRV-Methoden auf ultra-kurze (<5 Minuten) EKG-Signale (58). Die potenziellen Vorteile solcher Verfahren sind dabei offensichtlich: Kürzere Aufzeichnungszeiten sowie geringere Signalmengen könnten den Zeitbedarf für Untersuchende auf ein weit unterhalb der für die Anwendung von CARTs benötigten Zeiten reduzieren und im Falle von 10-Sekunden EKG wäre kein spezialisiertes



Equipment über die ohnehin weit verbreiteten Standard-Geräte hinaus nötig. Darüber hinaus ließen sich durch die sehr kurzen Zeitreihen von RR-Intervallen Effekte der Nichtstationarität beinahe eliminieren.

Es besteht allerdings Unsicherheit über die Reliabilität von HRV-Parametern aus ultrakurzen EKG gegenüber kurzen EKG von mindestens 5 Minuten Länge und die exakten Effekte der Messreihenverkürzung auf die verschiedenen HRV-Methoden (58). Zahlreiche Autor\*innen haben in ihren Arbeiten zu ultrakurzen HRV-Methoden die Zuverlässigkeit dieser Verfahren nicht- oder nur unzureichend untersucht (58). Gleichzeitig ist aufgrund der Berechnungsweise insbesondere einiger frequenzbezogener HRV-Marker davon auszugehen, dass eine Verkürzung des zugrundeliegenden EKG zu bedeutsamen Verzerrungen der Messwerte führen kann (35). Unterschreitet die Zeitdauer des EKG beispielsweise die Periodendauer einer bestimmten Frequenz, so kann ein Signal des entsprechenden Frequenzbereichs im Rahmen der HRV-Analyse nicht mehr erfasst werden. Aufgrund der inversen Beziehung von Frequenz  $[f]$  und Periodendauer  $[T]$  ( $[T] = 1 / [f]$ ) wird bei EKG von weniger als 25 Sekunden Dauer beispielsweise die Frequenzbande LF (0,04 Hz - 0,15 Hz) nicht mehr vollständig erfasst (beginnend mit den niedrigsten Frequenzen), bei EKG-Längen unterhalb von 6,6 Sekunden wäre gar kein Signal der LF-Bande mehr extrahierbar und auch die HF (0,15 Hz - 0,4 Hz) ließe sich nicht mehr vollständig berechnen. Inwiefern aus derart grenzwertig kurzen EKG berechnete HRV-Parameter dennoch nutzbare Informationen beinhalten- und eine Kategorisierung in „normwertig“ und „pathologisch“ ermöglichen könnten, ist zum aktuellen Zeitpunkt kaum untersucht.

Im Jahr 2018 fand ein systematisches Review von Pecchia et al. (58) nur eine einzige wissenschaftliche Arbeit, die sich unter Verwendung adäquater statistischer Mittel mit der Reliabilität von ultrakurzen HRV-Parametern befasst hatte. In der besagten Studie wurden die zeitbezogenen HRV-Merkmale SDNN und RMSSD in ultrakurzen EKG-Messungen von unter 1 Minute Länge untersucht und sehr vielversprechende Ergebnisse (insbesondere für RMSSD) erzielt (59). Pecchia et al. haben in ihrem Review einen fundierten statistischen Algorithmus zur Untersuchung von ultrakurzen HRV-Merkmalen auf Reliabilität erarbeitet, welcher zur Veröffentlichung von Arbeiten mit hochwertigeren methodischen Ansätzen in der jüngsten Vergangenheit geführt hat (60,36,61–63). Die Ergebnisse dieser Arbeiten weisen vor allem für die gängigsten zeit- und frequenzbezogenen HRV-Parameter wie SDNN, RMSSD, pNN50, LF und HF auf eine gute Reliabilität in ultra-

kurzen EKG im Vergleich zu kurzen 5-min-EKG hin. Die im klinischen Alltag gängigste EKG-Dauer von 10 Sekunden wird allerdings nur in den wenigsten Studien zu diesem Thema betrachtet (59,63), sodass hier trotz des großen klinischen Potentials die Datenlage zur Reliabilität von HRV-Markern am schwächsten ist und als unzureichend betrachtet werden muss. Darüber hinaus wurden Unterschiede in der Aussagekraft von frequenzbasierten HRV-Parametern anhand der zur Berechnung genutzten Extraktionsmethode (z.B. FFT versus LSP) bisher nicht systematisch erfasst.

### 1.3.3 Herleitung der Forschungsfrage

Die klinische Auseinandersetzung mit der kardialen autonomen Neuropathie (CAN) befindet sich derzeit in einem Dilemma: Die Gruppe der möglicherweise betroffenen Personen wächst mit zunehmendem Erkenntnisgewinn zur Pathogenese der Erkrankung sowie durch epidemiologische Entwicklungen stetig an, gleichzeitig wird die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnostik und Therapie für die Prognose der CAN immer offensichtlicher. Die etablierten diagnostischen Tests (CARTs) lassen sich durch ihre zahlreichen Unzulänglichkeiten bei steigendem Bedarf im klinischen Alltag jedoch kaum flächendeckend anwenden.

Eine immer größere Bedeutung kommt daher diagnostischen Verfahren zu, welche im breit angelegten Patient\*innenmanagement eine Steigerung der Versorgungseffizienz bei vergleichbarer oder sogar höherer diagnostischer Güte versprechen. Die Analyse von Markern der Herzratenvariabilität (HRV) anhand von ultra-kurzen EKG-Abschnitten von idealerweise nicht mehr als 10 Sekunden Länge stellt ein solches vielversprechendes Verfahren dar. Im Rahmen einer explorativen Studie in Personen mit früher CAN (eCAN) waren einige meiner Ko-Autoren bereits in der Lage, das Potential dieser Methode aufzuzeigen (64). Erkenntnisse zur gesicherten CAN oder der Aussagekraft eines einzelnen ultra-kurzen EKG in dieser Frage liegen jedoch bisher nicht vor.

Meine Arbeit hat daher die Reliabilität verschiedener aus ultra-kurzen EKG-Abschnitten (< 5 Minuten) abgeleiteter HRV-Parameter- sowie ihre Aussagekraft in Bezug auf die Unterscheidung von Personen mit gesicherter CAN und Kontrollpersonen in einer repräsentativen Gruppe aus Besucher\*innen einer Diabetes-Screening-Klinik untersucht. Dabei sollten folgende zentrale Fragen beantwortet werden:

- Können HRV-Werte aus ultra-kurzen EKG als zuverlässige Surrogate für HRV-Werte aus längeren EKG fungieren und können für sie die gleichen Referenzwerte Anwendung finden?
- Welche der gängigsten HRV-Parameter können auch in ultra-kurzen EKG von 10 Sekunden Länge zuverlässig genutzt werden?
- Lassen sich anhand ultra-kurzer EKG mittels HRV-Methoden Aussagen zum Vorliegen einer gesicherten CAN treffen?
- Kann durch die Verwendung spezialisierter Berechnungsverfahren für HRV-Parameter die Nützlichkeit von ultra-kurzer HRV-Analyse in der klinischen Anwendung gesteigert werden?

Tabelle 2: Übersicht der gängigsten HRV-Parameter, ihrer Berechnungsweise und Erfüllung der Kriterien für die Aufnahme in meine Untersuchung. Grau unterlegt die in meiner Studie verwendeten HRV-Parameter, *modifiziert nach Shaffer et al. (2017) [34], TFESC&NASPE (1996) [35] und Castaldo et al. (2019) [36]*

HRV - Parameter	Messeinheit	Beschreibung	Berechenbarkeit aus EKG von $\geq 30$ Sekunden*	Verbreitung im klinischen Kontext
SDNN	ms	Standardabweichung der NN-Intervalle	+	++
SDANN	ms	Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle* jedes 5-Minuten-Segments einer 24-Stunden-HRV-Aufzeichnung	-	+
pNN50	%	Prozentsatz direkt aufeinander folgender RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen	+	++
SDNN-Index	ms	Mittelwert der Standardabweichungen aller NN-Intervalle* für jeden 5-Minuten-Abschnitt einer 24-Stunden-HRV-Aufzeichnung	-	+
RMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwerts über alle Quadrate der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle	+	++*
ULF-Dichte	ms <sup>2</sup>	Absolute Leistungsdichte im Frequenzband $[0,003 \text{ Hz}]$	-	(+)
VLF-Dichte	ms <sup>2</sup>	Absolute Leistungsdichte im Frequenzband $[0,003 \text{ Hz} - 0,04 \text{ Hz}]$	-	+
LF-Dichte	ms <sup>2</sup> / nu / %	Absolute/Relative Leistungsdichte im Frequenzband $[0,04 \text{ Hz} - 0,15 \text{ Hz}]$	(+)	++
HF-Dichte	ms <sup>2</sup> / nu / %	Absolute/Relative Leistungsdichte im Frequenzband $[0,15 \text{ Hz} - 0,4 \text{ Hz}]$	+	++
LF/HF-Ratio	%	Verhältnis von LF-zu-HF-Leistungsdichte	(+)	+
SD1	ms	Standardabweichung der Punktwolke senkrecht zur Identitätslinie ( $y=x$ ) im Poincaré-Diagramm	+	+*
SD2	ms	Standardabweichung der Punktwolke parallel zur Identitätslinie ( $y=x$ ) im Poincaré-Diagramm	(+)	+
SD1/SD2-Ratio	%	Verhältnis von SD1 zu SD2	(+)	+
ApEn	(-)	Approximate Entropy, Maß für die Regelmäßigkeit und Komplexität einer Zeitreihe	-	-
SampEn	(-)	Sample Entropy, Maß für die Regelmäßigkeit und Komplexität einer Zeitreihe	-	-
DFA	(-)	trendbereinigte Fluktuationanalyse, beschreibt kurz- ( $\alpha1$ ) bzw. langfristige ( $\alpha2$ ) Fluktuationen innerhalb einer Zeitreihe	-	-

ms = Millisekunden; nu = Normalized Units (normalisierte Einheiten)

\*RMSSD (zeitbezogen) und SD1 (nichtlineare Methoden) sind mathematisch identische HRV-Parameter, vgl. Ciccone et al. (2020) [40]

\*\*nach Castaldo et al. (2019) [36], wobei die Empfehlungen der TFESC&NASPE [35] zu frequenzbezogenen Parametern in meiner Studie nicht berücksichtigt wurden

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

Meine Arbeit zur Nutzbarmachung von ultra-kurzen HRV-Parametern in der CAN-Diagnostik sollte thematisch an eine vorherige explorative Untersuchung der Arbeitsgruppe um Assoc. Prof. Jelinek und Dr. med. Robert Krones anknüpfen, die sich mit der Unterscheidbarkeit von Personen mit früher CAN (eCAN) und Personen ohne CAN anhand von aus ultra-kurzen EKG berechneten HRV-Parametern beschäftigt hatte (64). Neben deutlichen Hinweisen auf eine potenzielle Anwendbarkeit der ultra-kurzen HRV-Analyse in der Diagnostik von eCAN hatten die wesentlichen Erkenntnisse der vorangegangenen Studie in der Feststellung in einer angedeuteten Überlegenheit des Lomb-Scargle-Periodograms (LSP) gegenüber der schnellen Fourier-Transformation (FFT) zur Extraktion von frequenzbezogenen HRV-Markern aus ultra-kurzen EKG- sowie einer Bestätigung des zuvor angenommen positiven Effekts von Prä-Prozessierung auf die HRV-Werte bestanden (64). Diese Aspekte sollten für die geplante Studie aufgegriffen und weitergehend betrachtet werden. Gleichzeitig sollte die Untersuchung um eine systematische Überprüfung der Reliabilität von ultra-kurzen HRV-Markern erweitert werden. Da für die gesicherte CAN (dCAN) im Vergleich zur frühen CAN (eCAN) entsprechend des aktuellen Entstehungsmodells der CAN (25) noch größere Unterschiede in der HRV bei Betroffenen gegenüber Kontrollpersonen erwartbar sind, entschieden wir uns für die geplante Studie zu einer Fokussierung auf Personen mit gesicherter CAN (dCAN). Hierdurch erhoffte ich mir einerseits die Erzielung von Ergebnissen mit noch größerer klinischer Signifikanz und andererseits konnte mit diesem Ansatz zusätzlich die Validität des CAN-Entstehungsmodells untersucht werden.

Um dieses Ziel zu erreichen, sollte zum klinischen Assessment der Studienteilnehmer\*innen derselbe Algorithmus (siehe Abschnitt 2.2.) genutzt werden wie in der vorangegangenen Studie, um eine Vergleichbarkeit der Rohdaten zwischen den Studien zu gewährleisten. Die Methoden zur anschließenden statistischen Auswertung sollten hingegen entsprechend der veränderten Zielsetzung angepasst werden (siehe Abschnitt 2.5.). Als Ausschlusskriterien wurden erneut (in Anlehnung an die Leitlinie zur CAN-Diagnostik (25)) das Vorliegen eines Herzschrittmachers, eine höhergradige Nieren- oder Herzinsuffizienz sowie die Einnahme von Medikamenten aus der Gruppe der Antihypertensiva oder Antiarrhythmika formuliert.

## 2.2 Klinische Datenerhebung

Die Diabetes-Screening-Klinik „DiabHealth“ im Bundesstaat New South Wales (Australien) ist eine zur Charles Sturt University (CSU) gehörende, multidisziplinäre Einrichtung mit dem Ziel der Früherfassung und Behandlung diabetischer Folgeschäden in einer eher ländlichen Versorgungsregion (65). Sowohl über lokale Zeitungs- und Fernsehbeiträge als auch über niedergelassene ärztliche Praxen verschiedener Spezialisierungen wurden Einladungen an alle interessierten Personen ab dem 45. Lebensjahr ausgesprochen, sich bei DiabHealth unabhängig von möglichen Vorerkrankungen auf Diabetes-Mellitus-assoziierte Folgeschädigungen untersuchen zu lassen (65). Die im folgenden Teilabschnitt beschriebenen klinischen Untersuchungsabläufe waren standardisiert und wurden von einem erfahrenen Team mit den Teilnehmenden durchgeführt.

Vor jedem Besuch bei DiabHealth wurden die zu untersuchenden Personen dazu aufgefordert, in Anlehnung an die Leitlinien zur CAN-Testung für mindestens 12 Stunden auf den Konsum von Tee, Kaffee, Alkohol und Zigaretten sowie die Durchführung großer körperlicher Anstrengungen zu verzichten (25). Darüber hinaus wurden alle Teilnehmenden gebeten, innerhalb des letzten Monats (z.B. durch ihren Hausarzt/ihre Hausärztin) angefertigte Laborbefunde zu Blutzuckerwerten oder Blutfetten mitzubringen, sofern eine solche Untersuchung routinemäßig durchgeführt worden war. Sämtliche Besuche fanden zwischen 8:00 Uhr und 12:00 Uhr vormittags statt und begannen mit einer Aufklärung über die Studieninhalte sowie der Einholung der schriftlichen Einwilligung in die Teilnahme, gefolgt von einer Anamneseerhebung zur Erfassung demografischer Daten und möglicherweise vorliegender Ausschlusskriterien. Daran schloss sich eine körperliche Untersuchung samt Blutglukosemessung, eine 20-minütige EKG-Aufzeichnung in liegender Position und zum Schluss die Durchführung aller 5 CARTs nach Ewing et al. (26) an. Die CARTs wurden entsprechend der aktuellen Leitlinie (25) ausgewertet und das Ergebnis wurde den Teilnehmenden nach dem Abschluss aller Untersuchungen mitgeteilt. Mit der Wahl dieser Reihenfolge sollte eine mögliche Verzerrung der EKG-Messung durch die körperliche Anstrengung im Rahmen der CARTs oder eine emotionale Stressreaktion durch die vorzeitige Mitteilung einer vorliegenden CAN-Diagnose verhindert werden.

Stellte sich im Rahmen der EKG-Aufzeichnung ein unphysiologischer Herzrhythmus (z.B. manifestes Vorhofflimmern) bei der teilnehmenden Person heraus, wurde die Person nachträglich von der Studie ausgeschlossen.

Alle Proband\*innen, die kein Ausschlusskriterium erfüllten und deren CART-Ergebnis in die Kategorie *keine CAN* (Kontrollgruppe) oder *dCAN* (Experimentalgruppe) fiel, wurden in die Studiauswertung eingeschlossen. Das Ergebnis der Handgriffaufgabe wurde entsprechend der aktuellen Leitlinie für die Gruppenzuteilung nicht berücksichtigt (25).

### 2.3 Studienpopulation

Die eingeschlossene Studienpopulation bestand aus insgesamt 87 Personen, wobei elf Proband\*innen auf die dCAN-Gruppe (Experimentalgruppe) entfielen. Die populationsbezogenen Daten sind in der Tabelle 1 unserer Publikation (66) dargestellt. Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf relevante demografische und klinische Daten wurden entsprechende statistische Tests angewandt. Für kategoriale Variablen kam der Pearson-Chi-Quadrat-Test zur Anwendung, für kontinuierliche Variablen wurde der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test genutzt. Das Signifikanzlevel wurde jeweils auf  $p=0,05$  (Risiko für einen Alpha-Fehler von 5%) festgelegt. Die Auswahl und Durchführung der Tests erfolgte durch Dominik Wehler.

Zwischen den Studiengruppen wurden ausschließlich in Bezug auf die Merkmale „*Blutglukosekonzentration im Screeningtest während des Besuchs bei DiabHealth*“, „*vorbestimmter Diabetes Mellitus*“, „*Blutglukosekonzentration in der letzten Laboruntersuchung*“ sowie „*Gesamt-Cholesterin/HDL-Quotient*“ statistisch signifikante Unterschiede identifiziert. Alle diese Parameter waren in der dCAN-Gruppe häufiger anzutreffen/erhöht und stellen Merkmale der mit der Entwicklung einer CAN assoziierten Erkrankungen Diabetes Mellitus sowie des Metabolischen Syndroms dar (13). Ihre verstärkte Ausprägung in der Gruppe der von dCAN betroffenen Probanden ist dementsprechend gut mit dem pathomechanischen Verständnis der kardialen autonomen Neuropathie vereinbar.

Von größerer Bedeutung für die Untersuchung der Unterscheidbarkeit der Gruppen anhand ihrer HRV-Marker ist dagegen die Ausprägung der Merkmale „Alter“ und „Geschlecht“, da für sie ein eigenständiger Einfluss auf die HRV beschrieben ist (34,35). Eine stark unterschiedliche Merkmalsverteilung zwischen den Gruppen könnte hier eine Verzerrung der nachfolgenden Ergebnisse zur Unterscheidbarkeit mittels HRV-Analyse bedingen. Die statistische Testung erbrachte jedoch keine statistisch signifikanten Verteilungsunterschiede, auch wenn die Gruppe der Personen mit dCAN im Mittel sieben Jahre älter war. Weitere unabhängige Einflussfaktoren auf die HRV wie kardial wirksame Medikation oder schwerwiegende kardiale Vorerkrankungen wurden mittels unserer

Studienausschlusskriterien auf ein Minimum reduziert. Der Anteil von Proband\*innen mit einer DM-Diagnose lag in der dCAN-Gruppe bei 55%, in der Kontrollgruppe bei 18%. Über die gesamte Kohorte hinweg waren 23% der Personen Diabetiker\*innen. Bei einer altersstandardisierten Prävalenz von Diabetes Mellitus im Bereich von 8% in Englisch-sprechenden Ländern mit hohem Durchschnittseinkommen (wie Australien) im Jahr 2014 (1) kann die in unserer Kohorte gefundene Prävalenz von 23 % als überdurchschnittlich betrachtet werden. Bedenkt man jedoch, dass in unserer Kohorte nur Menschen ab dem 45. Lebensjahr eingeschlossen wurden und das mittlere Alter der Proband\*innen rund 60 Jahre betrug, erscheint die in unserer Studienkohorte gefundene Diabetesprävalenz für ein Patient\*innenkollektiv beispielsweise einer allgemeinärztlichen Praxis nicht unrealistisch.

Aufgrund der Selektionsweise der Proband\*innen (allgemeine Ansprache der Gesamtbevölkerung ab dem 45. Lebensjahr über verschiedene Kanäle und Einladung zu kostenloser Vorsorgeuntersuchung) sowie der Merkmalsverteilung innerhalb und zwischen den Gruppen kann bei unserer Studienpopulation von einer für die Beantwortung unserer Forschungsfrage geeigneten- und gleichzeitig für die Gesamtheit der potenziell von einem Screening auf CAN profitierenden Personen repräsentativen Kohorte ausgegangen werden.

## 2.4 HRV-Analyse

Da unser übergeordnetes Studienziel in der Identifizierung von potenziellen HRV-Parametern zur Anwendung in der CAN-Diagnostik anhand von in ambulanten Arztpraxen standardmäßig verwendeten 10-Sekunden-EKG bestand, wurden für die Vorauswahl potenzieller HRV-Parameter die Kriterien „Berechenbarkeit aus ultra-kurzen EKG von mindestens 30 Sekunden Länge“ sowie „allgemeine Verbreitung im klinischen Kontext“ (siehe Tabelle 2) verwendet. Viele nichtlineare Methoden wurden in diesem Schritt von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen, da sie sich anhand von ultra-kurzen EKG von nur 30 Sekunden Länge nicht oder nur wenig sinnvoll berechnen bzw. auswerten lassen (36). Auch einige zeitbezogene Parameter sind eher für die Verwendung in längeren Zeitserien konzipiert und wurden daher ausgeschlossen (34). Für den frequenzbezogenen Parameter LF/HF-Ratio ist allein aufgrund der Berechnungsweise absehbar, dass er in ultra-kurzen EKG zwischen 30 Sekunden und 10 Sekunden Länge kein Surrogat für EKG von 5 Minuten Länge sein kann, da die Mindest-EKG-Länge zur



Extrahierbarkeit des kompletten Frequenzbandes der LF (25 Sekunden) unterschritten wird, während das gesamte Frequenzband der HF noch extrahierbar ist. Daher wurde auch der LF/HF-Ratio von der Untersuchung ausgeschlossen.

Um eine optimale Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur dCAN-Unterscheidbarkeit aus dieser Studie mit unserer vorangegangenen Studie (zur eCAN) (64) zu ermöglichen, entfiel die Entscheidung unter den verbliebenen Parametern auf die zeitbezogenen Marker SDNN und RMSSD sowie auf die frequenzbezogenen Marker LF und HF. Die Einbeziehung der LF kann in diesem Zusammenhang als durchaus kontrovers betrachtet werden, da für diese Frequenzbande allein aufgrund ihrer Berechnungsweise bei EKG-Längen von unter 25 Sekunden eine Validität gegenüber längeren EKG ausgeschlossen werden kann (35). Allerdings findet die LF in der HRV-Analyse ubiquitär Verwendung und sie hat in der vorangegangenen Studie von Jelinek et al. (64) für ultra-kurze EKG-Längen bis hinunter zu 60 Sekunden eine bessere Unterscheidbarkeit zwischen Kontrollpersonen und Personen mit eCAN ermöglicht als die HF. Es ist darüber hinaus nicht auszuschließen, dass die verbleibenden LF-Signalfrequenzen aus ultra-kurzen EKG von weniger als 30 Sekunden Länge bedeutungsvolle Unterscheidungen zwischen Personen mit und ohne dCAN ermöglichen, auch wenn sich auf die berechneten Werte nicht dieselben Referenzwerte anwenden lassen werden wie auf 5-Minuten-EKG.

Die Überprüfung der EKG-Qualität sowie die manuelle Editierung von ektopischen Schlägen wurde im Programm Kubios-Premium (<https://www.kubios.com/hrv-premium/>) (67) vorgenommen und erfolgte entsprechend der in unserer Veröffentlichung dargelegten Maßgaben (66). Von den jeweils 20-minütigen EKG-Messungen (Roh-EKG) wurden stets nur die mittleren 900 Sekunden (Gesamt-EKG) für die weitere Analyse verwendet, um Artefakte zum Beginn und zum Ende der Messung zu eliminieren. Es erfolgte eine standardisierte Korrektur der Herzfrequenz sowie die Anwendung eines Hochpassfilters zur Reduktion des respiratorischen *Baseline Wanders* in allen zugrundeliegenden Gesamt-EKG im Rahmen der Prä-Prozessierung. Zur Standardisierung der Herzfrequenz wurde die mittlere RR-Intervalllänge von allen RR-Intervalldaten subtrahiert, wodurch sich eine Verzerrung von HRV-Markern durch die Herzrate minimieren lässt (34). In der vorangegangenen Studie von Jelinek et al. (64) hatte sich ein positiver Einfluss dieser Methodik auf die Aussagekraft von ultra-kurzen HRV-Markern gezeigt.

Für die Berechnung der frequenzbezogenen Marker wurden sowohl die FFT (Matlab-HRV-Toolbox von Kaplan und Staffin: <http://www.maclester.edu/~kaplan/hrv/doc/>) als

auch das LSP (Physionet-HRV-Toolkit: <http://www.archive.physionet.org/tutorials/hrv-toolkit>) genutzt (66). Im direkten Vergleich sollten die angedeuteten Vorteile des LSP gegenüber der FFT zur CAN-Diagnostik in ultra-kurzen EKG (64) aus der letzten Studie erneut evaluiert werden.

Es wurden die ausgewählten HRV-Parameter für ultra-kurze EKG der Längen 10, 20, 30, 60, 90 und 150 Sekunden (EKG-Fenster) berechnet, welche zuvor aus der zugrundeliegenden EKG-Messung von 20 Minuten heraus extrahiert worden waren. Die Extraktion erfolgte, indem in Versatzschritten (engl. „Offset“) von jeweils 2 Sekunden über die Länge des Gesamt-EKG hinweg Teil-EKG der gewünschten Länge herausgeschnitten wurden (für eine visuelle Darstellung siehe *Fig. 1* in Wehler et al. (66)). Das EKG-Fenster von 300 Sekunden wurde als Referenzlänge betrachtet.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die Untersuchung auf statistisch signifikante Gruppenunterschiede bei den demografischen und klinischen Daten der Studienpopulation erfolgte mithilfe des Programms SPSS (IBM) in der Version 25.0. Für alle übrigen statistischen Berechnungen kam R in der Version 4.0.2. zum Einsatz.

### a) Untersuchung der Reliabilität ultra-kurzer HRV-Marker

Die Auswahl des Algorithmus zur Beurteilung der Reliabilität ultra-kurzer HRV-Parameter (10 – 150 Sekunden EKG-Länge) gegenüber des Referenzwertes (300 Sekunden) geschah in Anlehnung an den Vorschlag von Pecchia et al. (58). Es wurden hierfür zunächst diejenigen Teil-EKG mit ihren dazugehörigen HRV-Parametern ausgewählt, deren Versatz gegenüber dem Start des Gesamt-EKG ein Vielfaches von 30 Sekunden betrug und für die sich dennoch alle untersuchten EKG-Längen extrahieren ließen. Auf diese Weise entstanden pro untersuchtem Gesamt-EKG für 21 Versatzstellen (0, 30, 60, [...], 600 Sekunden) Paare von unterschiedlichen EKG-Längen. Ziel dieser Filterung war einerseits eine Reduktion der Überlappung der Teil-EKG zwischen den Versatzstellen und andererseits die Auswahl gleich vieler EKG-Abschnitte pro EKG-Fenster für die weitere statistische Auswertung. Übertragen auf die klinische Realität konnten wir mit diesem Ansatz den Einfluss einer späteren Beendigung einer EKG-Aufzeichnung (nach 10, 20, [...] oder 300 Sekunden) auf die resultierenden HRV-Werte untersuchen.

Der erste Schritt der Prüfung auf Reliabilität bestand in einer Korrelationsanalyse zwischen dem ultra-kurzen HRV-Parameter und dem dazugehörigen Referenzwert aus dem 300-Sekunden-EKG-Fenster. Hierfür kam aufgrund nicht-normalverteilter Daten der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient  $\rho$  zum Einsatz (68). Zur Kategorisierung der  $\rho$ -Werte entschied ich mich zur Nutzung strengerer Kriterien als von Pecchia et al. (58) empfohlen. Für eine *starke Korrelation* wurde ein Wert von  $\rho \geq 0,8$  (vgl. Pecchia et al. (58):  $\rho \geq 0,7$ ) vorausgesetzt, was allgemeineren wissenschaftlichen Vorgaben (68) entspricht.

Im zweiten Schritt erfolgte eine Untersuchung des Ausmaßes der Verzerrung bzw. des Bias mithilfe von Bland-Altman-Diagrammen. Die Methode wurde entsprechend den Erfordernissen unserer Daten sowie aus Gründen der erleichterten Interpretation und besseren Vergleichbarkeit folgendermaßen modifiziert: Die HRV-Werte des Referenz-EKG-Fensters (300 Sekunden) und des zu vergleichenden ultra-kurzen EKG-Fensters (10 – 150 Sekunden) wurden logarithmiert und eine Differenz aus ihnen gebildet ( $\log[300 \text{ Sekunden}] - \log[\text{ultra-kurz}]$ ). Diese Differenz wurde antilogarithmiert, wodurch mathematisch das Verhältnis von  $[\text{Referenz-EKG-Fenster}] / [\text{ultra-kurzes EKG-Fenster}]$  gebildet wurde. Dieses Verhältnis wurde auf der y-Achse der Bland-Altman-Diagramme dargestellt, während auf der x-Achse der Mittelwert der dazugehörigen Wertepaare ( $[\text{Referenz-EKG-Fenster}] + [\text{ultra-kurzes EKG-Fenster}]$ ) abgetragen wurde. Durch dieses Vorgehen sollte einerseits eine näherungsweise Normalverteilung der Differenzen erzielt werden, andererseits lässt sich die Darstellung der Messdifferenzen als Verhältnis leicht als prozentuale Abweichung ablesen und es entsteht eine einheitliche Skala zur Vergleichbarmachung der Reliabilitäten zwischen den HRV-Parametern unabhängig von deren eigentlich unterschiedlichen Messeinheiten (69). Da sich für die Differenzwerte jedoch weiterhin keine näherungsweise Normalverteilung ergab, folgte ich den Empfehlungen der Erstautoren und nutzte den Median sowie die 2,5te- und 97,5te Perzentile zur Evaluation der mittleren Verzerrung sowie der 95%-Limits of Agreement (95%-LoA) (69). Anstatt zur Festlegung eines spezifischen Grenzwertes für die Bewertung der mittleren Abweichung entschied ich mich bei der Auswertung zunächst für eine rein deskriptive Darstellung der ermittelten Werte, da die Festlegung auf spezifische HRV-Referenzbereiche insgesamt noch Teil laufenden wissenschaftlichen Diskurses (54) ist und daher nur schwer abgemessen werden kann, ab welcher prozentualen Abweichung ein Bias als signifikant betrachtet werden sollte. Für die grafische Darstellung der Resultate im Ergebnis-Teil

dieses Textes wird hingegen eine kritische Verzerrung von  $\pm 10\%$  gegenüber den HRV-Werten aus der Referenz-EKG-Länge (entspricht Verhältniswerten von  $0,91 \leq \text{Median} \leq 1,11$ ) für das mediane Bias verwendet.

Der dritte Schritt in der Untersuchung auf Reliabilität ultra-kurzer HRV-Parameter bestand in der Berechnung von Cliff's Delta ( $\delta$ ) zur Erfassung der Abweichung der zusammengehörenden HRV-Messwerte. Auch dieses Verfahren zur Quantifizierung von Effektstärken wurde aufgrund der fehlenden näherungsweise Normalverteilung der Messwerte gewählt und es wurden für die Kategorisierung der Abweichungseffekte die gängigen Referenzwerte (70) genutzt. Als Grenzwert für einen *kleinen Effekt* bzw. eine *kleine Abweichung* wurde daher  $\delta < 0.28$  angenommen (70).

b) Untersuchung der Unterscheidbarkeit von Kontrollpersonen und Personen mit dCAN anhand ultra-kurzer HRV-Marker

Um die Validität unseres Konstrukts zu untersuchen, wonach die Unterscheidbarkeit zwischen Personen mit dCAN und Kontrollpersonen auch anhand ultra-kurzer HRV-Parameter möglich ist, wurde zunächst für jedes ultra-kurze EKG-Fenster ein an die nicht-normale Datenverteilung angepasster Gruppenvergleichstest (Mann-Whitney-U-Test) unter Anwendung einer strengen Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Zur Quantifizierung der Unterscheidbarkeit wurde die Grenzwertoptimierungskurve bzw. ROC-Kurve (von engl. „*Receiver Operating Characteristic*“) für die einzelnen EKG-Fenster genutzt. Durch die Berechnung einer Fläche unter der ROC-Kurve (AUC, von engl. „*Area Under [the] Curve*“) lassen sich generelle Aussagen zur Trennbarkeit zweier Gruppen anhand eines bestimmten Merkmals treffen, ohne Angaben zu spezifischen Trennwerten zu machen (71). Für die vorliegende Publikation wurde die Berechnung der AUC teilweise sehr viel anspruchsvolleren und leistungsstärkeren Methoden aus dem Bereich des maschinellen Lernens vorgezogen, da die effektive Nutzung solcher Verfahren stets eine sehr präzise Formulierung von Anforderungen an einen optimalen Test erfordert wie beispielsweise die Festsetzung von Mindestwerten für die Sensitivität oder Spezifität. Diese Anforderungen sind abhängig von der Art der beabsichtigten klinischen Nutzung des Tests und können sich zwischen einem Einsatz als Screening- oder Ausschlussstest stark unterscheiden. Da das Ziel dieser Arbeit aber nicht in der Bestimmung eines optimalen Trennmerkmals bzw. eines optimalen Trennwerts unter einer ganz bestimmten Testbedingung bestand, sondern im Nachweis des Erhalts einer Unterscheidbarkeit zwischen

den betrachteten Gruppen anhand ihrer HRV-Merkmale auch in ultra-kurzen EKG, erscheint die Nutzung der AUC als für diesen Zweck hervorragend geeignetes Verfahren.

Die Berechnung der AUC erfolgte empirisch anhand der für jeden HRV-Parameter und für jedes ultra-kurze EKG-Fenster erzeugten ROC unter Verwendung der Trapezregel zur numerischen Annäherung des Integrals der Funktion. Zur Berechnung von Konfidenzintervallen für die AUC wurde Bootstrapping entsprechend unseren Darlegungen genutzt (66). Eine  $AUC \geq 0.8$  wurde als exzellente Unterscheidbarkeit interpretiert (72).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Reliabilität von HRV-Markern aus ultra-kurzen EKG

Eine Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse der Untersuchung von ultra-kurzen HRV-Merkmalen auf Reliabilität ist in Abbildung 2 zu finden. Visuell hervorgehoben sind dabei die ultra-kurzen EKG-Fenster jedes untersuchten HRV-Parameters, in denen unsere Kriterien für die Anerkennung eines HRV-Markers als zuverlässiges Surrogat für die Referenz-EKG-Länge von 300 Sekunden (5 Minuten) erfüllt wurden. Im Falle der Untersuchung des Bias mittels Bland-Altman-Diagrammen wurde für die grafische Darstellung ein medianes Bias von  $\pm 10\%$  gegenüber den Werten der Referenz-Länge als kritische Schwelle genutzt. Da die Ergebnisse dieses Teilschritts jedoch im Gesamtkontext des anhaltenden Diskurses über die Etablierung von Referenzwerten für die Nutzung von HRV-Methoden betrachtet werden sollten, wurden in unserer zugrundeliegenden Studie nur deskriptive Aussagen hierzu getätigt und auch in Abbildung 2 sind deshalb sämtliche Werte für die mediane Verzerrung (auch jene, die außerhalb des Zielwertes von  $\pm 10\%$  lagen) abzulesen. Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit wurden Prozentwerte auf ganze Zahlen gerundet.

Insgesamt kann entsprechend unserer Kriterien für alle untersuchten HRV-Parameter unabhängig von ihrer Berechnungsweise (LSP vs. FFT bei frequenzbezogenen Merkmalen) eine Reliabilität gegenüber 300-Sekunden-EKG bis zu einer EKG-Länge von 90 Sekunden angenommen werden (66). Die LF kann darüber hinaus in ultra-kurzen EKG von 60 Sekunden als zuverlässiges Surrogat betrachtet werden, bevor insbesondere das Ausmaß an medianer Verzerrung stark zunimmt ([LSP: -22%; FFT: -40%] jeweils in 30-Sekunden-EKG) (66). Für die HF werden die Kriterien der Korrelationsanalyse und der Abweichung (Effektstärke) auch in ultra-kurzen EKG von 30 Sekunden Länge erfüllt bei weiterhin geringen Werten für das mediane Bias (LSP: -12%; FFT: -7%). Der HRV-Parameter RMSSD erfüllt unsere Kriterien sogar in EKG von nur 20 Sekunden Länge und erzielt damit insgesamt die besten Ergebnisse (66).

Im Vergleich der Extraktionsmethoden LSP und FFT für die Berechnung der frequenzbezogenen Parameter LF und HF lässt sich anhand der von uns verwendeten prä-prozessierten EKG-Daten kein Vorteil einer Methoden gegenüber der anderen für die Zuverlässigkeit ultra-kurzer HRV-Merkmale feststellen.

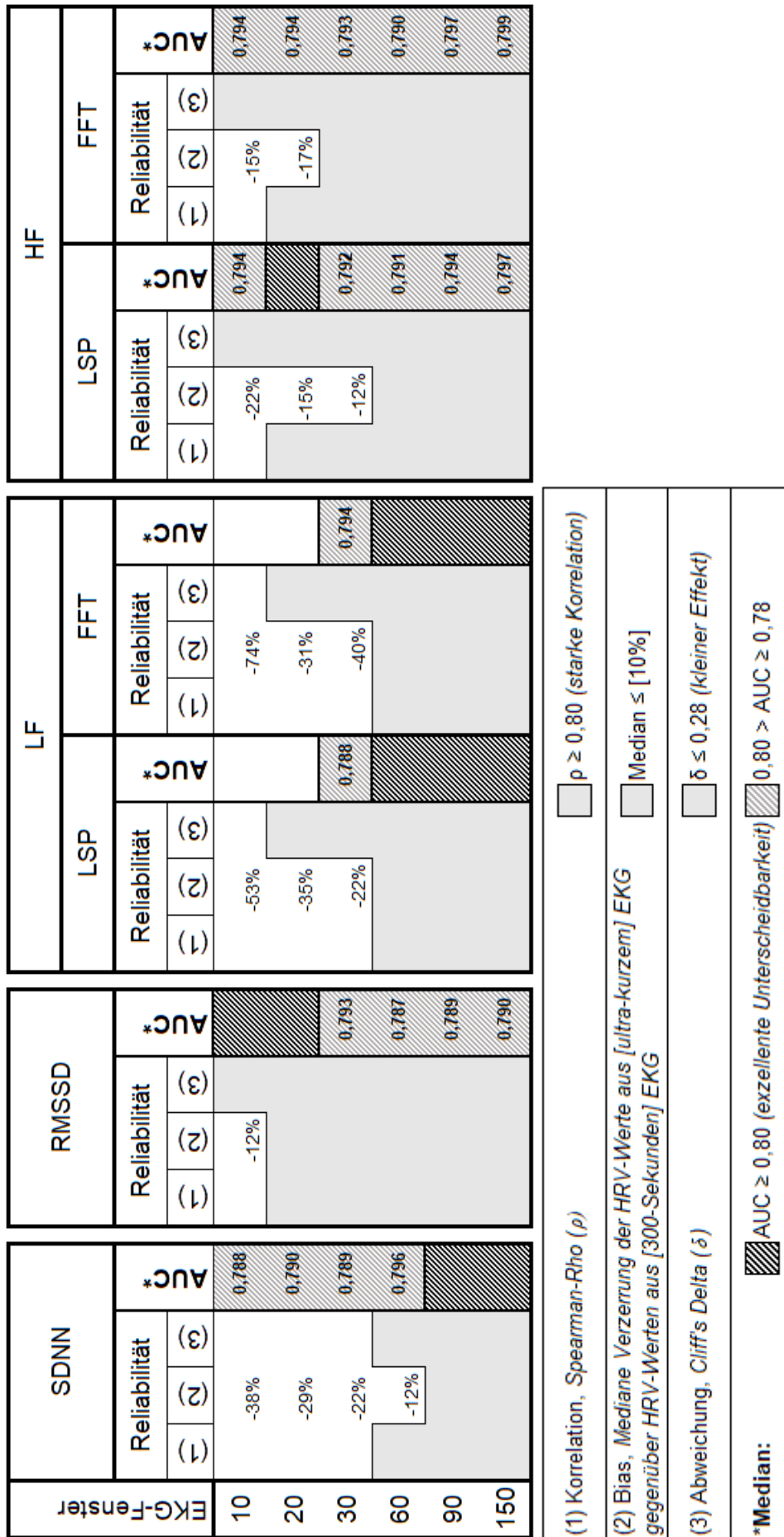


Abbildung 2: Reliabilität der untersuchten ultra-kurzen HRV-Parameter und Unterscheidbarkeit zwischen Kontrollpersonen und Personen mit gesicherter CAN, modifiziert nach Wehler et al. (2021) [66]

In EKG von mindestens 90 Sekunden Länge sind die Unterschiede in den Resultaten zwischen LSP und FFT klinisch vernachlässigbar, in kürzeren EKG zeigt sich ein uneinheitlicher Einfluss der verwendeten Extraktionsmethode bei insgesamt abnehmender Zuverlässigkeit.

Für alle untersuchten HRV-Parameter lässt sich eine zunehmende Tendenz zur Unterschätzung der HRV anhand kürzerer EKG feststellen. Eine detaillierte Betrachtung der Bland-Altman-Diagramme (*vgl. Appendix A, Wehler et al. (66)*) weist als ursächlich hierfür insbesondere eine Tendenz zur Unterschätzung des Ausmaßes an HRV in ultra-kurzen Teil-EKG aus, die ein Ausschnitt eines 300-Sekunden-EKG mit insgesamt geringer HRV sind (66). Dies zeigt sich als große Anzahl an Messpunkten mit kleinen bis sehr kleinen Werten auf der x-Achse, aber großen Werten auf der y-Achse. Liegt insgesamt ein größeres Ausmaß an HRV vor (große x-Werte der Messpunkte), zeigen sich hingegen für alle HRV-Parameter auch in 10-Sekunden-EKG die Messpunkte näherungsweise gleichmäßig um die Nulllinie verteilt. Ein inverser Effekt im Sinne einer Überschätzung der HRV anhand von ultra-kurzen Teil-EKG, die Ausschnitt eines 300-Sekunden-EKG mit einem großen Ausmaß an HRV sind, scheint also auszubleiben oder nur schwach ausgeprägt zu sein. Visuell spiegeln sich diese beiden Feststellungen auch im Verlauf der Regressionslinien wider (*vgl. Appendix A, Wehler et al. (66)*).

Darüber hinaus lässt sich für die betrachteten frequenzbezogenen Parameter (LF, HF) im Vergleich zu den zeitbezogenen Parametern (SDNN, RMSSD) eine wesentlich breitere Streuung der Messwerte aus ultra-kurzen EKG-Längen gegenüber der Referenzlänge erkennen. Dies wird durch signifikant breitere 95%-LoA in der Analyse der Bland-Altman-Diagramme deutlich (66).

### **3.2 Unterscheidbarkeit von Kontrollpersonen und Personen mit dCAN anhand von HRV-Werten aus ultra-kurzen EKG**

Für alle untersuchten HRV-Parameter und in allen betrachteten ultra-kurzen EKG-Fenstern ergaben sich sowohl in der grafischen Darstellung als auch in der statistischen Gruppenvergleichstestung signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Kontrollpersonen vs. Personen mit dCAN) (66). Anhand der generellen Verteilungen der HRV-Werte ließ sich eine Tendenz des LSP gegenüber der FFT zur Berechnung höherer HRV-Werte in der HF- und niedrigerer HRV-Werte in der LF ausmachen, wenn EKG von 10 – 30



Sekunden Länge benutzt wurden. Diese Differenzen zwischen den Extraktionsmechanismen waren jedoch insgesamt uneinheitlich (66).

Die Median-Werte der errechneten AUC aller HRV-Parameter in den ultra-kurzen EKG-Fenstern sind in Abbildung 2 dargestellt. Werte oberhalb von  $AUC=0,80$  (*exzellente Unterscheidbarkeit*) sind visuell hervorgehoben. Werte, die diesen Bereich nur knapp verfehlt haben ( $0,78 \leq AUC < 0,80$ ), werden ebenfalls zur Darstellung gebracht.

In ultra-kurzen EKG von mindestens 60 Sekunden Länge zeigte sich anhand der LF eine hervorragende Unterscheidbarkeit von Proband\*innen aus der Kontroll- und Experimentalgruppe mit AUC-Werten von bis zu  $AUC=0,870$  (FFT; 150-Sekunden-EKG, vgl. Wehler et al. (66)). In kürzeren EKG nahm die Unterscheidbarkeit jedoch stark ab und war in 10-Sekunden-EKG unter allen betrachteten HRV-Parametern am schlechtesten. Anhand des zeitbezogenen HRV-Merkmals RMSSD offenbarte sich über alle ultra-kurzen EKG-Längen hinweg eine konstante Trennbarkeit der Gruppen mit AUC-Werten nahe des Exzellenz-Kriteriums, die beste Unterscheidbarkeit zeigte sich hier sogar in EKG von 10- und 20 Sekunden Länge. Die Unterscheidbarkeit anhand der HF zeigte sich ebenfalls über alle ultra-kurzen EKG-Längen hinweg annähernd konstant, nahm aber in kürzeren EKG tendenziell ab und erzielte in 10-Sekunden-EKG insgesamt die zweitbesten Resultate. Die Unterscheidbarkeit mittels der SDNN zeigte in EKG von mindestens 90 Sekunden Länge exzellente Resultate, nahm aber im Vergleich zur HF in kürzeren EKG-Längen in stärkerem Ausmaß ab (66). Für die Extraktionsmethoden LSP und FFT ergab sich kein Einfluss auf die Unterscheidbarkeit von Kontrollpersonen und Personen mit dCAN anhand der frequenzbezogenen Parameter LF und HF (66).

## **4. Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse**

Für den zeitbezogenen HRV-Parameter RMSSD konnte gezeigt werden, dass gemessene Werte aus EKG von nur 20 Sekunden Länge als zuverlässiges Surrogat für RMSSD-Werte aus Referenz-EKG der wissenschaftlich bestuntersuchten Länge von 300 Sekunden betrachtet werden können. Darüber hinaus ermöglicht RMSSD eine exzellente Unterscheidbarkeit von Kontrollpersonen und Personen mit gesicherter CAN sogar anhand von klinisch allgegenwärtigen 10-Sekunden-Standard-EKG. Der frequenzbezogene HRV-Parameter HF verhält sich zwar in EKG von weniger als 60 Sekunden Länge nicht mehr als zuverlässiges Surrogat für aus längeren 300-Sekunden-Referenz-EKG errechnete Messwerte, anhand der HF gelingt jedoch eine beinahe ebenso sichere Unterscheidung der Gruppen (Kontrolle und dCAN) in 10-Sekunden-Standard-EKG wie mittels RMSSD. Dies gilt in ähnlicher Form für SDNN, wobei die Zuverlässigkeit bereits in EKG von weniger als 90 Sekunden stärker eingeschränkt zu sein scheint als bei den Vergleichsparametern. Die LF liefert für die Gruppenunterscheidung sogar die besten Resultate aller betrachteten HRV-Parameter, benötigt hierfür jedoch EKG von mindestens 60 Sekunden Länge.

Insgesamt konnte für alle HRV-Parameter eine gute Reliabilität in EKG von mindestens 90 Sekunden Länge gezeigt werden. Wesentliche Informationen zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Personen mit dCAN scheinen bei allen untersuchten Parametern auch in weitaus kürzeren EKG erhalten zu bleiben, sodass schon 30-Sekunden-EKG genügen, um anhand aller betrachteten HRV-Marker eine nahezu exzellente Unterscheidbarkeit zu gewährleisten. Die ultra-kurze HRV-Analyse verfügt somit über ein gewaltiges Potential zur Nutzbarmachung in der Diagnostik der CAN.

### **4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand**

#### **4.2.1 Reliabilität von HRV-Markern aus ultra-kurzen EKG**

In bisherigen Studien mit methodisch vergleichbarer Güte zur Reliabilität ultra-kurzer HRV Parameter wurde nur selten die klinisch bedeutendste EKG-Länge von 10 Sekunden betrachtet (59,60,63). Einige der methodisch robusteren Studien haben als minimale EKG-Länge 30 Sekunden (62) oder gar 60 Sekunden (61) gewählt, sodass ein Vergleich

mit meinen Ergebnissen nur eingeschränkt möglich ist. Dennoch lassen sich über die Gesamtheit der vorliegenden Evidenz hinweg im Zusammenspiel mit meinen eigenen Resultaten einige zentrale Erkenntnisse festhalten. Insgesamt scheint eine Reduktion der EKG-Länge unabhängig vom betrachteten HRV-Parameter mit einer Abnahme der Zuverlässigkeit der berechneten HRV-Werte einherzugehen (59–63). Dabei scheint eine Verkürzung der EKG-Aufzeichnung für die meisten HRV-Parameter eine Tendenz zur Unterschätzung der HRV zu bedingen. Für die HRV-Parameter SDNN, LF (in  $ms^2$ ) und HF (in  $ms^2$ ) werden in kürzeren EKG fast ausschließlich niedrigere mittlere Werte berichtet (36,59,61–64), was im Einklang mit meinen eigenen Ergebnissen steht (66). Für RMSSD finden sich hingegen im Vergleich zur 300-Sekunden-Referenzlänge teilweise auch erhöhte mittlere Werte in kürzeren EKG (61,63), sodass hier keine so einheitliche Tendenz beschrieben werden kann. In Anbetracht der über alle betrachteten Studien hinweg sehr hohen Reliabilität von ultra-kurzen RMSSD-Werten kann jedoch am ehesten davon ausgegangen werden, dass es sich bei diesen Teilergebnissen in zwei Studien mit eher kleinen Studienpopulationen (*Chen et al. [2020]: n=60; Kim et al. [2021]: n=22*) um statistische Zufallsphänomene handelt.

Für die frequenzbezogenen Parameter LF und HF scheint die verwendete Messeinheit in ultra-kurzen EKG von großer Bedeutung für die Interpretation der berechneten Werte zu sein, wie sich in der Arbeit von Kim et al. (2021) zeigt. Wird statt  $ms^2$  die Einheit *nu* (von engl.: normalized units) genutzt, so zeigten sich aus 10-Sekunden-EKG berechnete Werte für die HF im Vergleich zur 300-Sekunden-Referenzlänge erhöht, während die Werte für die LF linear zur Länge des genutzten EKG abnahmen (63). Es kommt also offenbar in ultra-kurzen EKG zu einer Verschiebung des relativen Verhältnisses zwischen der Leistungsdichte der LF und HF bzw. des LF/HF-Ratio. Diese Verschiebung ist in EKG von weniger als 30 Sekunden Länge aufgrund der Berechnungsweise der LF (mindestens 25 Sekunden EKG-Signal werden zur vollständigen Berechnung benötigt (35)) erwartbar, scheint jedoch schon in längeren EKG aufzutreten.

Insgesamt werden in der Literatur trotz zunehmend einheitlicher Methodik zur Untersuchung der Reliabilität ultra-kurzer HRV-Marker häufig unterschiedliche Kriterien für die Entscheidung darüber genutzt, ob ein HRV-Parameter als reliabel zu betrachten ist oder nicht. Die in der Publikation von Pecchia et al. (2018) (58) hierfür vorgeschlagenen kritischen Werte werden von vielen Autor\*innen, mich selbst eingeschlossen, als zu locker betrachtet, da beispielsweise für die Beurteilung des Ausmaßes der Korrelation als *stark*

ein unüblich niedriger Wert ( $Rho > 0,7$ ) vorgeschlagen wird. Ich habe mich in der Auswertung meiner Studie für den in der wissenschaftlichen Praxis gängigeren Wert (68) von  $Rho \geq 0,8$  für die Interpretation einer starken Korrelation entschieden, andere Autor\*innen gehen sogar noch konservativer vor (z.B.  $Rho \geq 0,9$ ; vgl. Shaffer et al. (2019) (60)). Pecchia et al. (2018) haben darüber hinaus kein klares Kriterium für die Beurteilung des Bias anhand der von ihnen vorgeschlagenen Bland-Altman-Diagramme formuliert, so dass sich in der Literatur hier große Unterschiede in der Anwendung der Methode und ihrer Interpretation finden. Die Vergleichbarkeit zwischen den vorliegenden Studien wird dadurch insgesamt gemindert.

Anhand der von mir gewählten Kriterien erwies sich RMSSD in meiner Arbeit in EKG von mindestens 20 Sekunden Länge als reliabel und stellte sich damit unter allen betrachteten HRV-Methoden als am zuverlässigsten dar. In den wenigen vorhandenen Studien, die EKG derart kurzer Längen untersuchten, wurden in der Tendenz ähnliche Beobachtungen gemacht (59,60,62,63). So betrachten Chen et al. (2020) und Munoz et al. (2015), deren Studie von den Vergleichsuntersuchungen über die mit Abstand größte Studienpopulation verfügt ( $n = 3387$ ), RMSSD sogar in 10-Sekunden-EKG als reliabel, ohne jedoch ein klares Entscheidungskriterium für die Untersuchung des Bias formuliert zu haben (59,62). Shaffer et al. (2019) befinden eine Mindest-EKG-Länge von 60 Sekunden für nötig, um RMSSD als reliabel betrachten zu können, räumen in ihrer Ergebnisinterpretation jedoch selbst ein, dass ihre Auswahl sehr konservativer Entscheidungskriterien für die Korrelation ( $Pearsons\ r \geq 0.90$ ) und das mittlere Bias ( $\pm 5\%$  der Spannweite der Referenzwerte) von zentraler Bedeutung für dieses Resultat gewesen sein dürfte (60). In der Arbeit von Kim et al. (2021) zeigten sich eine starke Korrelation ( $Pearsons\ r \geq 0.80$ ) und ein vernachlässigbares mittleres Bias für RMSSD in 10-Sekunden-EKG bei gleichzeitig großer Übereinstimmung der einzelnen Messpaare ( $Cohens\ d < 0,2$ ) (63). Da die berechneten Werte für die Übereinstimmung in ultra-kurzen EKG von 30 – 180 Sekunden Länge von den Autor\*innen jedoch für unzureichend befunden werden, empfehlen sie die Nutzung von EKG von mindestens 240 Sekunden Länge. Dies steht in klarem Widerspruch zu den in ihrer Publikation präsentierten Ergebnissen für die Reliabilität von RMSSD in 10-Sekunden-EKG, da die zuvor von den Autor\*innen formulierten Kriterien erfüllt werden und sich RMSSD sogar unter allen betrachteten HRV-Parametern als am zuverlässigsten darstellt (63). Insgesamt ist die in meiner Arbeit gefundene, hohe

Reliabilität von RMSSD in ultra-kurzen EKG demnach als im Einklang mit der vorhandenen Literatur zu betrachten.

Für die HF, für die sich in meiner Arbeit in EKG von mindestens 20 Sekunden ebenfalls eine starke Korrelation und eine sehr gute Übereinstimmung mit der Referenzlänge bei moderatem mittlerem Bias gezeigt hat, finden sich in der Literatur hingegen uneinheitlichere Angaben. Während Kim et al. (2021) HF-Werte in EKG von mindestens 30 Sekunden Länge als reliabel betrachten (63), empfehlen Shaffer et al. (2019) unter Nutzung strengerer Kriterien die Verwendung von EKG mit einer Mindestlänge von 180 Sekunden (60). Dies entspricht im Vergleich zu den Empfehlungen zu RMSSD in ihrer Arbeit einer Verdreifachung der benötigten EKG-Länge (60). Chen et al. (2020) stellen in ihrer Publikation ebenfalls eine geringere Reliabilität der frequenzbezogenen gegenüber den zeitbezogenen HRV-Parametern fest und empfehlen gleichermaßen die Anwendung in EKG von mindestens 180 Sekunden Länge (61).

Für die SDNN wird in der Literatur recht einheitlich eine gute Reliabilität in ultra-kurzen EKG von mindestens 60 Sekunden Länge berichtet (60,61,63), während in den vorliegenden Untersuchungen zu noch kürzeren EKG eine erhebliche Abnahme der Reliabilität gezeigt wird (59,60,63). Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen meiner Arbeit, in der sich SDNN-Werte ebenfalls bis zu einer minimalen EKG-Länge von 60 Sekunden als zuverlässiges Surrogat erwiesen.

Zur Berechnung der LF empfehlen Kim et al. (2021) mit 120 Sekunden (63) und Chen et al. (2020) mit 180 Sekunden (61) die Nutzung wesentlich längerer EKG-Aufzeichnungen, als dies laut meiner Arbeit nötig wäre (*vgl. 60 Sekunden* (66)). Shaffer et al. (2019) hingegen sehen LF-Werte gegenüber der 300-Sekunden-Referenz bereits in EKG von mindestens 90 Sekunden Länge als reliabel an (60). Dies deckt sich - wenn man die von Autor\*innen gewählten Entscheidungskriterien auf meine Ergebnisse anwendet - mit meinen Resultaten.

Wären die von Pecchia et al. (2018) formulierten Entscheidungskriterien für die Anerkennung eines ultra-kurzen HRV-Wertes als zuverlässiges Surrogat zur Anwendung gekommen, so könnten anhand meiner Ergebnisse RMSSD und HF in 10-Sekunden-Standard-EKG als reliabel betrachtet werden (58).

#### 4.2.2 Unterscheidbarkeit von Kontrollpersonen und Personen mit dCAN anhand von HRV-Werten aus ultra-kurzen EKG

Zum jetzigen Zeitpunkt ist es mir nicht gelungen, eine weitere wissenschaftliche Publikation zu finden, die sich mit der Identifizierbarkeit von Personen mit gesicherter CAN (dCAN) anhand von HRV-Parametern aus ultra-kurzen EKG-Aufzeichnungen befasst. Vorliegende Arbeiten zu diesem Thema untersuchen zumeist entweder andere Stadien der CAN (64,73) oder betrachten EKG-Abschnitte von mindestens 300 Sekunden (5 Minuten) Länge (50–52,74). Die Veröffentlichungen von Comi et al. (1990) (73) und Jelinek et al. (2017) (64) kommen meiner Arbeit in der Zielsetzung dabei am nächsten. Comi et al. (1990) vergleichen die Nutzung aus 180-Sekunden-EKG berechneter frequenzbezogener HRV-Parameter (*vgl. LF, HF sowie Abwandlungen dieser*) mit der Anwendung der von Ewing et al. (1982) beschriebenen 5 CARTs zur Identifikation von Patient\*innen mit CAN. Hierbei wird allerdings eine ungewöhnliche und von den Leitlinien-Empfehlungen (25) abweichende diagnostische Klassifikation der CAN verwendet und auch die statistische Methodik zur Beurteilung der Unterscheidbarkeit anhand der HRV-Parameter bleibt unklar (73). Die Autor\*innen betrachten Proband\*innen als „neuropathisch“, sobald ein beliebiger CART als „grenzwertig“ beurteilt wird (73) und schließen damit Personen aller Stadien der CAN ebenso in ihre Untersuchungsgruppe ein wie Personen, die entsprechend der aktuellen Leitlinie als nicht an CAN erkrankt zu betrachten sind. Die Resultate der HRV-Analyse unterteilen sie in die Kategorien „normal“ und „abnormal“, ohne jedoch die Kriterien hierfür näher zu spezifizieren (73). Ein Vergleich zu meinen Ergebnissen erscheint daher kaum möglich.

In der Publikation von Jelinek et al. (2017) werden hingegen die gleichen EKG-Längen sowie ein meiner Arbeit sehr ähnlicher methodischer Ansatz genutzt, um die Unterscheidbarkeit zwischen Personen mit früher CAN (eCAN) und Kontrollpersonen anhand der HRV-Parameter LF und HF zu untersuchen (64). Außerdem werden auch bei Jelinek et al. (2017) die Extraktionsverfahren LSP und FFT verglichen. Bei der Betrachtung der medianen AUC-Werte für die prä-prozessierten RR-Daten bei Jelinek et al. (2017) fällt auf, dass sich die Ergebnisse für die LF wesentlich schwächer darstellen als in meiner Arbeit (66). Finden sich in meiner Untersuchung anhand von 10-Sekunden-EKG unabhängig von der Extraktionsmethode mediane Werte von  $AUC \geq 0,74$ , liegen die Werte in der Vergleichsstudie deutlich unterhalb von  $AUC = 0,70$  (64). Insgesamt liegt die mediane

AUC für die LF bei Jelinek et al. (2017) nie oberhalb von  $AUC = 0,8$  (*exzellente Unterscheidbarkeit*), während in meiner Arbeit Werte bis knapp unterhalb von  $AUC = 0,9$  (*herausragende Unterscheidbarkeit*) in 150-Sekunden-EKG beobachtet werden. Leider haben sich Jelinek et al. (2017) dazu entschieden, keine AUC-Werte für die HF anhand präprozessierter RR-Daten zu präsentieren, sodass hier kein direkter Vergleich zu meinen Ergebnissen möglich ist. Anhand der präsentierten Resultate für die HF ohne Prä-Processing ist jedoch erkennbar, dass sich in Einklang mit meinen eigenen Beobachtungen eine große Stabilität der AUC-Werte über alle EKG-Längen sowie eine bessere Unterscheidbarkeit gegenüber der Nutzung der LF in EKG von weniger als 60 Sekunden Länge darstellt. In der Zusammenschau meiner- mit den Ergebnissen von Jelinek et al. (2017) scheinen die Abweichungen von Normalwerten der HRV, die sich anhand ultrakurzer EKG erfassen lassen, bei Personen mit dCAN im Vergleich zu eCAN wesentlich deutlicher ausgeprägt zu sein. Neben den erkennbaren Differenzen der medianen AUC-Werte bei vergleichbarem methodischem Ansatz gilt es hierbei jedoch zu beachten, dass die Merkmale der Studienpopulation von Jelinek et al. die Feststellung von HRV-Unterschieden zwischen den untersuchten Gruppen im Vergleich zu meiner Arbeit tendenziell erschweren könnten. Ähnlich zu meiner Kohorte ist die Studiengruppe bei Jelinek et al. (2017) gegenüber der Kontrollgruppe im Mittel etwa 8 Jahre älter (im Gegensatz zu meiner Kohorte ist dieser Unterschied bei den Autor\*innen auch statistisch signifikant). Personen mit eCAN sind bei Jelinek et al. (2017) allerdings zusätzlich deutlich häufiger weiblichen Geschlechts (64). Für Frauen haben sich in einem systematischen Review von Nunan et al. (2010) im Mittel 14% höhere Werte für die LF (in  $ms^2$ ) und 8% höhere Werte für die HF (in  $ms^2$ ) gezeigt, sodass die HRV-Differenzen zwischen Kontrollpersonen und Personen mit eCAN bei Jelinek et al. (2017) im Vergleich zu meinen Resultaten eher unterschätzt werden könnten.

Bei Jelinek et al. (2017) zeigen sich darüber hinaus in der kürzesten EKG-Länge von 10 Sekunden angedeutete Vorteile für die Nutzung des LSP gegenüber der FFT für die Extraktion der LF anhand präprozessierter RR-Daten. Dieser Trend ließ sich in meiner Arbeit nicht replizieren und die Extraktionsmethode schien für die Unterscheidung zwischen Personen mit dCAN und Kontrollpersonen in keiner der betrachteten EKG-Längen einen klinisch bedeutsamen Effekt zu erzeugen (66).

### 4.3 Stärken und Schwächen der Studie(n)

Die Untersuchung der Reliabilität ultra-kurzer HRV-Parameter in meiner Arbeit erfolgte mithilfe eines robusten- und in der wissenschaftlichen Gemeinschaft mehrfach in gleicher oder ähnlicher Form angewandten methodischen Algorithmus (58–61,63). Die genutzten Tests und Auswertungskriterien wurden dabei entsprechend gängigen Empfehlungen angepasst (58) und die zur Untersuchung des Bias verwendeten Bland-Altman-Diagramme von mir rein deskriptiv ausgewertet. Einige Autor\*innen argumentieren an dieser Stelle für die Festlegung strikter Schwellenwerte zur Beurteilung eines vorliegenden Bias a priori (75) und schlagen hierfür Prozentwerte für eine maximale akzeptable mittlere Verzerrung vor (60). Ein solches Vorgehen erscheint mir aus zweierlei Gründen voreilig und für den Erkenntnisgewinn nachteilig: Zum einen gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keinen wissenschaftlichen Konsens zu allgemeinen HRV-Referenzwerten - eine Übersichtsarbeit fand hierzu allerdings über mindestens 15 Studien hinweg große Varianzen zwischen den Studien mit Variationskoeffizienten  $> 30\%$  für alle von mir betrachteten HRV-Parameter (54). Eine mittlere Verzerrung von Messergebnissen um einige Prozent könnte daher für einen Parameter mit einer sehr großen natürlichen Varianz kaum klinische Relevanz haben und umgekehrt. Zum anderen kann eine a-priori-Festlegung strikter Schwellenwerte dazu verleiten, die Interpretation der Bland-Altman-Diagramme auf die Betrachtung des mittleren/medianen Bias zu beschränken und die Verteilung der Messpunkte nicht zu beachten. Beispielsweise durch die Anpassung von Regressionslinien lassen sich (wie in meiner Arbeit geschehen) anhand der Verteilung der Messpunkte jedoch wichtige Erkenntnisse über im Rahmen der Verkürzung der EKG-Längen auftretende Phänomene gewinnen, die ein möglicherweise entstehendes Bias erklären helfen können. Derartige Erkenntnisse sind entscheidend für das Verständnis der Einflüsse auf die ermittelten HRV-Werte in ultra-kurzen EKG.

Für die Extraktion der frequenzbezogenen HRV-Parameter LF und HF wurden in meiner Arbeit die Verfahren des LSP und der FFT nebeneinander betrachtet mit dem Ziel, ihren Einfluss auf die Aussagekraft von ultra-kurzen HRV-Werten zu vergleichen. Weder für die Reliabilität ultra-kurzer HRV-Werte noch für die Unterscheidbarkeit der Gruppen ließ sich in meiner Arbeit ein Hinweis auf einen klinisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Verfahren finden. Aufgrund seiner Berechnungsweise ist anzunehmen, dass das LSP eine größere Robustheit gegenüber ektopischen Schlägen aufweist und es konnte gezeigt werden, dass die Vorteilhaftigkeit des LSP gegenüber der FFT im



Verhältnis zum Anteil der ektopischen Schläge steht (41). Da sich dieser Anteil nicht per se verändert, wenn ein kürzeres EKG ein und derselben Person aufgezeichnet wird, wären bei meinem methodischen Ansatz am ehesten Unterschiede in der Unterscheidbarkeit zwischen den Gruppen über alle EKG-Längen hinweg erwartbar gewesen. Um das Ausmaß dieses Effekts der Extraktionsmethode zielgerichteter untersuchen zu können, hätte im Rahmen der manuellen Editierung der Roh-EKG eine Erfassung des Anteils ektopischer Schläge pro Proband\*in erfolgen sollen. Ohne Kenntnis über diese Kenngröße lassen sich keine abschließenden Aussagen zum klinischen Nutzen des LSP treffen und es ist weiterhin möglich, dass in Personengruppen mit einem höheren Anteil an ektopischen Schlägen, die in meiner Arbeit nicht erfasst wurden, das LSP gegenüber der FFT auch klinisch bedeutsame Vorteile erzielt.

Die meiner Arbeit zugrundeliegende Studienkohorte bestand aus an einem Screening auf Diabetes-assoziierte Folgeschäden interessierten Personen von mindestens 45 Lebensjahren, die über verschiedene niederschwellige Kanäle (z.B. Fernseh- und Zeitungsbeiträge) angesprochen wurden. Aufgrund dieser Wege der Ansprache sollte die Studienkohorte im Vergleich zum Patient\*innenkollektiv einer diabetologisch spezialisierten ärztlichen Praxis als weniger morbide betrachtet werden, was sich unter anderem auch in der vergleichsweise niedrigen Quote von Proband\*innen mit einer vorbestehenden DM-Diagnose (~23%) widerspiegelt (66). Zugleich dürfte die Kohorte damit eher die Merkmale des Patient\*innenkollektivs einer fachärztlichen Praxis für Allgemeinmedizin mit einem präventiven Schwerpunktangebot erfüllen, was einer noch wesentlich größeren Gruppe von Personen mit entsprechend noch größerer epidemiologischer Relevanz gleichkäme. Angemerkt werden muss hierbei die ungleiche Altersverteilung zwischen den Gruppen meiner Studie. Obgleich nicht statistisch signifikant, sind Proband\*innen in der Kontrollgruppe im Mittel etwa 8 Jahre jünger als Proband\*innen mit dCAN (66). Bei der Untersuchung der Unterscheidbarkeit der Gruppen anhand ihrer HRV-Werte wäre daher eine Überschätzung der tatsächlichen Unterscheidbarkeit denkbar, da nicht nur für Personen mit dCAN niedrigere HRV-Werte zu erwarten sind, sondern auch für Personen höheren Lebensalters im Allgemeinen (57). Eine Berechnung der AUC-Werte anhand altersspezifischer Gruppen hätte diesen Effekt minimieren können, gleichzeitig wäre bei nur elf Proband\*innen in der dCAN-Gruppe hierdurch die Aussagekraft der gesamten Untersuchung stark reduziert worden. Durch diese Nichtberücksichtigung des Einflussfaktors Alter im Rahmen der AUC-Berechnung kann es allerdings auch zu einer Unterschätzung

der Unterscheidbarkeit der Gruppen gekommen sein, da nun beispielsweise eine ältere Person ohne dCAN (mit aufgrund ihres Alters physiologisch niedrigeren HRV-Werten) und eine jüngere Person mit dCAN (und altersbedingt eher höheren HRV-Werten) nebeneinander in die AUC-Berechnung miteinbezogen werden (54). Die Bildung altersspezifischer Subgruppen hätte in dieser Konstellation die Trennschärfe steigern können. Es kann also vom Vorliegen zweier zuwiderlaufender Prozesse ausgegangen werden, wodurch die Validität meiner Studienergebnisse für die Unterscheidbarkeit von Kontrollpersonen und Personen mit dCAN anhand ihrer ultra-kurzen HRV-Werte insgesamt in sich etwa ausgleichendem Maße beeinflusst worden sein dürfte.

Eine weitere Besonderheit, die bei der Zusammenschau meiner Resultate bedacht werden sollte, besteht in der Diskrepanz zwischen den aktuellen Leitlinienempfehlungen (25) und den Empfehlungen der Erstbeschreibenden zur Nutzung der CARTs (26). Die diagnostischen Screening-Abläufe bei DiabHealth orientieren sich an den Empfehlungen von Ewing et al. (1982) (26) zur Anwendung aller 5 CARTs inklusive der Handgriffaufgabe im Rahmen der Untersuchung auf CAN, während die aktuelle Leitlinie diesen Test nicht mehr als Teil des diagnostischen Ablaufs vorsieht (25). Für die Auswahl und Gruppenteilung von Proband\*innen in der Studie wurden die Resultate der Handgriffaufgabe daher nicht berücksichtigt. Hätte ich statt der Empfehlungen der Leitlinie die Kriterien von Ewing et al. (1982) angewendet, wären insgesamt 3 Proband\*innen der Kontrollgruppe in die Kategorie „atypisch“ gefallen, da ihr Ergebnis in der Handgriffaufgabe bei unauffälligen Herzrattentests als abnormal zu bewerten gewesen ist. Aufgrund des niedrigen Anteils betroffener Personen (*vgl. 3 von 76, ~4%*) an der Gesamtgröße der Kontrollgruppe kann in diesem Fall aber von einer, wenn überhaupt, nur geringen Verzerrung meiner Studienergebnisse ausgegangen werden.

#### **4.4 Implikationen für die Praxis und/oder zukünftige Forschung**

Meiner Studie ist es gelungen, anhand einer methodisch robusten Untersuchung der Reliabilität ultra-kurzer HRV-Parameter gepaart mit einer Überprüfung ihrer Aussagekraft zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Personen mit dCAN wesentliche Erkenntnisse für die weitere Erforschung von ultra-kurzen HRV-Methoden in der CAN-Diagnostik zu gewinnen. Für die HRV-Parameter RMSSD und HF können noch zu etablierende Referenzwerte auch auf EKG-Messungen von deutlich unter 60 Sekunden Länge mit guter Zuverlässigkeit angewendet werden. Darüber hinaus können anhand von EKG

der klinisch bedeutsamsten Länge von nur 10 Sekunden ähnlich valide Aussagen zur Unterscheidung zwischen Personen mit und ohne gesicherte CAN getroffen werden wie anhand von 5-Minuten-Referenz-EKG.

Die aufgrund dieser Beobachtungen möglich erscheinende Zeitersparnis bei der Aufzeichnung und manuellen Editierung ultra-kurzer EKG könnte der HRV-Diagnostik zukünftig zu einer Schlüsselrolle in der Diagnostik der CAN verhelfen. Basierend auf der ubiquitären Präsenz- und Nutzung von EKG-Geräten im klinischen Alltag könnte sich die ultra-kurze HRV-Analyse hervorragend als Screening-Verfahren zur Anwendung in einem breiten Spektrum ärztlicher Fachrichtungen eignen. Entscheidend hierfür wäre, neben der Etablierung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten, auch die weitere Überprüfung der Inter-Day-Reliabilität sowie der Interrater-Reliabilität. Bisherige Untersuchungen zur Inter-Day-Reliabilität ultra-kurzer HRV-Parameter kommen häufig aus dem Bereich der Sportmedizin, fokussieren sich auf nur wenige HRV-Marker (*hauptsächlich den Logarithmus von RMSSD [lnRMSSD]*) und nutzen keine tiefgreifenden Methoden der Prä-Prozessierung (76,77). Hier könnte anhand meiner Ergebnisse insbesondere die HF unter Filterung des respiratorischen *Baseline Wanders* ein vielversprechendes Ziel künftiger Untersuchungen sein. Darüber hinaus gibt es Hinweise, wonach HRV-Methoden angewendet auf kurze EKG unter anderen Bedingungen als der Ruhe (z.B. nach sportlicher Betätigung (52)) eine noch bessere und effektivere Identifikation von Personen mit CAN zulassen könnten. Gleichzeitig legt die vorhandene Literatur nahe, dass unter anderen Bedingungen als der Ruhe aus ultra-kurzen EKG berechnete HRV-Werte gegenüber den Werten der Referenzlänge weniger reliabel zu sein scheinen (63). Eine Untersuchung, die in methodischer Analogie zu meiner Arbeit eine Überprüfung der Reliabilität ultra-kurzer HRV-Werte und ihrer Aussagekraft für die Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Personen mit CAN unter Bedingungen wie körperlicher Betätigung oder der autonomen Testung mittels Kipptischuntersuchung in einer einzigen Publikation zusammenführt, könnte daher von großem wissenschaftlichem Interesse sein und klinisch hochrelevante Erkenntnisse liefern.

## 5. Schlussfolgerungen

Das Ziel meiner Arbeit war es, erstmals eine systematische Überprüfung der Reliabilität ultra-kurzer HRV-Werte sowie eine Untersuchung ihrer Aussagekraft für die Erkennung von CAN in einer wissenschaftlichen Publikation zusammenzuführen. Die so generierten Erkenntnisse sollen einen grundlegenden Beitrag zur möglichen Etablierung eines zeit-sparenden und zugleich zuverlässigen HRV-basierten Verfahrens für die Diagnostik der kardialen autonomen Neuropathie (CAN) im klinischen Alltag leisten.

Insgesamt ist es mir gelungen, ein großes Potential hierfür anhand von klinisch allorts verwendeten 10-Sekunden-Standard-EKG, insbesondere für die HRV-Parameter RMSSD und HF, aufzuzeigen. Die LSP scheint der FFT als Extraktionsmethode für frequenzbezogene HRV-Parameter in ultra-kurzen EKG nicht per se überlegen zu sein, könnte jedoch in bestimmten Patient\*innenpopulationen zuverlässigere Ergebnisse erzielen und sich somit klinisch als vorteilhaft erweisen.

Der entscheidende Schritt zur Weiterentwicklung der ultra-kurzen HRV-Analyse für die klinische Nutzbarmachung dürfte in der Etablierung von alters-, geschlechts-, und anwendungsspezifischen Referenzwerten bestehen. Hierfür bedarf es in Bezug auf die CAN-Diagnostik auch einer detaillierten Beschäftigung mit dem gewünschten Testzweck (z.B. Screening- oder Ausschlusstest) und es sollten komplexere statistische Methoden, beispielsweise aus dem Bereich des maschinellen Lernens, zur Anwendung kommen.

## Literaturverzeichnis

1. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, u. a. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The Lancet*. 9. April 2016;387(10027):1513–30.
2. World Health Organization., Herausgeber. Classification of diabetes mellitus [Internet]. World Health Organization.; 2019 [zitiert 28. Januar 2022]. Verfügbar unter: [https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182?locale-attribute=ar&utm\\_source=transaction&utm\\_medium=email](https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182?locale-attribute=ar&utm_source=transaction&utm_medium=email)
3. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*. 22. März 2017;93(6):1296–313.
4. Edwards JL, Vincent A, Cheng T, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: Mechanisms to Management. *Pharmacol Ther*. Oktober 2008;120(1):1–34.
5. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, u. a. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Januar 2017;40(1):136–54.
6. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1895–901.
7. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, u. a. Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes Care*. Juli 2010;33(7):1578–84.
8. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH. Relationship Between Risk Factors and Mortality in Type 1 Diabetic Patients in Europe. *Diabetes Care*. Juli 2008;31(7):1360–6.
9. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, u. a. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. Oktober 2010;33(10):2285–93.
10. Valensi P, Pariès J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications—the french multicenter study. *Metabolism*. Juli 2003;52(7):815–20.
11. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, u. a. Effects of Prior Intensive Insulin Therapy on Cardiac Autonomic Nervous System Function in Type 1 Diabetes: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 9. Juni 2009;119(22):2886–93.
12. Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spüler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic

- neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabetes Metab.* 1993;19(1 Pt 2):143–51.
13. Andersen ST, Witte DR, Fleischer J, Andersen H, Lauritzen T, Jørgensen ME, u. a. Risk Factors for the Presence and Progression of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care.* 10. Oktober 2018;41(12):2586–94.
  14. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, Feldman EL, Martin CL, White NH, u. a. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes.* 12. Februar 2020;69(5):1000–10.
  15. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 13. Juni 2012;6:CD007543.
  16. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 30. Januar 2003;348(5):383–93.
  17. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: One disease or two? *Curr Opin Neurol.* Oktober 2012;25(5):536–41.
  18. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *Journal of Diabetes and its Complications.* 1. Januar 1992;6(1):49–57.
  19. Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, Gemma M, Trombetta M, Dauriz M, u. a. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: The Verona newly diagnosed type 2 diabetes study (VNDS). *Diabetes Care.* 2015;38(8):1487–93.
  20. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care.* 1. Mai 2003;26(5):1553–79.
  21. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, Brown E, Roylance R, Wilding JPH, u. a. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia.* 1. Februar 2021;64(2):288–303.
  22. Wu JS, Yang YC, Lu FH, Wu CH, Wang RH, Chang CJ. Population-Based Study on the Prevalence and Risk Factors of Orthostatic Hypotension in Subjects With Pre-Diabetes and Diabetes. *Diabetes Care.* 1. Januar 2009;32(1):69–74.
  23. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, Strom A, Perz S, Roden M, u. a. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia.* Mai 2015;58(5):1118–28.

24. Callaghan BC, Reynolds EL, Banerjee M, Chant E, Villegas-Umana E, Gardner TW, u. a. The Prevalence and Determinants of Cognitive Deficits and Traditional Diabetic Complications in the Severely Obese. *Diabetes Care*. März 2020;43(3):683–90.
25. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, u. a. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. Oktober 2011;27(7):639–53.
26. Ewing DJ, Clarke BF. Regular Review: Diagnosis And Management Of Diabetic Autonomic Neuropathy. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*. 1982;285(6346):916–8.
27. England JD, Gronseth GS. Practice Parameter: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: Role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). 2009;8.
28. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*. 15. Januar 2005;365(9455):217–23.
29. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, u. a. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2017;
30. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, u. a. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 8. Oktober 2016;388(10053):1459–544.
31. Deveugele M, Derese A, Brink-Muinen A van den, Bensing J, Maeseneer JD. Consultation length in general practice: cross sectional study in six European countries. *BMJ*. 31. August 2002;325(7362):472.
32. Valentini M, Parati G. Variables Influencing Heart Rate. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1. Juli 2009;52(1):11–9.
33. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International Journal of Cardiology*. 1. Juli 2002;84(1):1–14.
34. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2017 [zitiert 14. März 2022];5. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2017.00258>
35. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability- Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation*. März 1996;93(5):1043–65.

36. Castaldo R, Montesinos L, Melillo P, James C, Pecchia L. Ultra-short term HRV features as surrogates of short term HRV: a case study on mental stress detection in real life. *BMC medical informatics and decision making*. 2019;19(1):12–12.
37. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control. *Science*. 10. Juli 1981;213(4504):220–2.
38. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJM, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: A review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*. 2013;50(5):477–87.
39. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005;10(1):88–101.
40. Ciccone AB, Siedlik JA, Wecht JM, Deckert JA, Nguyen ND, Weir JP. Reminder: RMSSD and SD1 are identical heart rate variability metrics. *Muscle Nerve*. Oktober 2017;56(4):674–8.
41. Clifford G, Tarassenko L. Quantifying Errors in Spectral Estimates of HRV Due to Beat Replacement and Resampling. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. 1. Mai 2005;52:630–8.
42. Moody GB. Spectral analysis of heart rate without resampling. In: *Proceedings of Computers in Cardiology Conference*. 1993. S. 715–8.
43. Lomb NR. Least-squares frequency analysis of unequally spaced data. *Astrophysics and Space Science*. 1. Februar 1976;39(2):447–62.
44. Scargle JD. Studies in astronomical time series analysis. II. Statistical aspects of spectral analysis of unevenly spaced data. *ApJ*. Dezember 1982;263:835–53.
45. Ewing DJ, Neilson JM, Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *British heart journal*. Oktober 1984;52(4):396–402.
46. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, u. a. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1988;23(2):143–53.
47. Malpas SC, Maling TJB. Heart-Rate Variability and Cardiac Autonomic Function in Diabetes. *Diabetes*. 1. Oktober 1990;39(10):1177–81.
48. Spallone V, Bernardi L, Maiello MR, Cicconetti E, Ricordi L, Fratino P, u. a. Twenty-Four-Hour Pattern of Blood Pressure and Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Diabetic Patients with Various Degrees of Autonomic Neuropathy. Comparison to Standard Cardiovascular Tests. *Clinical Science*. Januar 1996;91(s1):105–7.
49. Khandoker AH, Jelinek HF, Palaniswami M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *BioMedical Engineering OnLine*. 29. Januar 2009;8(1):3.



50. Tang ZH, Wang L, Zeng F, Li Z, Yu X, Zhang K, u. a. Bayesian estimation of cardiovascular autonomic neuropathy diagnostic test based on short-term heart rate variability without a gold standard. *BMJ Open*. 1. Oktober 2014;4(10):e005096.
51. Chen J, Yang SB, Liu J, Tang ZH. Diagnostic performance analysis for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy based on short-term heart rate variability using Bayesian methods: Preliminary analysis. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. Dezember 2015;7(1):74–74.
52. Bhati P, Moiz JA, Naqvi IH, Hussain ME. Diagnostic performance of resting and post-exercise heart rate variability for detecting cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 1. Juli 2019;219:53–65.
53. Oikawa K, Ishihara R, Maeda T, Yamaguchi K, Koike A, Kawaguchi H, u. a. Prognostic value of heart rate variability in patients with renal failure on hemodialysis. *International Journal of Cardiology*. 24. Januar 2009;131(3):370–7.
54. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2010;33(11):1407–17.
55. Voss A, Heitmann A, Schroeder R, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability—age dependence in healthy subjects. *Physiol Meas*. Juli 2012;33(8):1289–311.
56. Michels N, Clays E, De Buyzere M, Huybrechts I, Marild S, Vanaelst B, u. a. Determinants and reference values of short-term heart rate variability in children. *Eur J Appl Physiol*. Juni 2013;113(6):1477–88.
57. Dantas EM, Kemp AH, Andreão RV, da Silva VJD, Brunoni AR, Hoshi RA, u. a. Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health—ELSA-Brasil study. *Psychophysiology*. 2018;55(6):e13052.
58. Pecchia L, Castaldo R, Montesinos L, Melillo P. Are ultra-short heart rate variability features good surrogates of short-term ones? State-of-the-art review and recommendations. *Healthcare technology letters*. Juni 2018;5(3):94–100.
59. Munoz ML, Van Roon A, Riese H, Thio C, Oostenbroek E, Westrik I, u. a. Validity of (Ultra-)Short recordings for heart rate variability measurements. Chen X, Herausgeber. *PLoS ONE*. September 2015;10(9):e0138921–e0138921.
60. Shaffer F, Shearman S, Meehan Z, Gravett N, Urban H. The promise of ultra-short-term (UST) heart rate variability measurements: a comparison of Pearson product-moment correlation coefficient and limits of agreement (LoA) concurrent validity criteria. *Physiological Recording Technology and Applications in Biofeedback and Neurofeedback*. 2019;214–20.
61. Chen YS, Lu WA, Pagaduan JC, Kuo CD. A Novel Smartphone App for the Measurement of Ultra-Short-Term and Short-Term Heart Rate Variability: Validity and Reliability Study. *JMIR mHealth and uHealth*. Juli 2020;8(7):e18761–e18761.

62. Chen YS, Clemente FM, Bezerra P, Lu YX. Ultra-Short-Term and Short-Term Heart Rate Variability Recording during Training Camps and an International Tournament in U-20 National Futsal Players. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Januar 2020;17(3):775.
63. Kim JW, Seok HS, Shin H. Is Ultra-Short-Term Heart Rate Variability Valid in Non-static Conditions? *Front Physiol*. 2021;12:596060.
64. Jelinek HF, Adam MTP, Krones R, Cornforth DJ. Diagnostic accuracy of random ECG in primary care for early, asymptomatic cardiac autonomic neuropathy. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 1. November 2017;11(6):1165–73.
65. Jelinek H, Wilding C, Tinley P. An innovative multi-disciplinary diabetes complications screening program in a rural community: A description and preliminary results of the screening. *Australian journal of primary health*. 2006;12(1):14–20.
66. Wehler D, Jelinek HF, Gronau A, Wessel N, Kraemer JF, Krones R, u. a. Reliability of heart-rate-variability features derived from ultra-short ECG recordings and their validity in the assessment of cardiac autonomic neuropathy. *Biomedical Signal Processing and Control*. 1. Juli 2021;68:102651.
67. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2014;113(1):210–20.
68. Chan YH. *Biostatistics 104: correlational analysis*. Singapore medical journal. Dezember 2003;44(12):614–9.
69. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1. April 1999;8(2):135–60.
70. Vargha A, Delaney HD. A Critique and Improvement of the CL Common Language Effect Size Statistics of McGraw and Wong. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*. Juni 2000;25(2):101–32.
71. Park SH, Goo JM, Jo CH. Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists. *Korean J Radiol*. März 2004;5(1):11–8.
72. Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *Journal of Thoracic Oncology*. September 2010;5(9):1315–6.
73. Comi G, Natali Sora MG, Bianchi A, Bontempi B, Gianoglio P, Cerutti S, u. a. Spectral analysis of short-term heart rate variability in diabetic patients. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1. Juli 1990;30:S45–9.
74. França da Silva AK, Penachini da Costa de Rezende Barbosa M, Marques Vanderlei F, Destro Christofaro DG, Marques Vanderlei LC. Application of Heart Rate Variability in Diagnosis and Prognosis of Individuals with Diabetes Mellitus: Systematic Review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 26. Mai 2016;21(3):223–35.
75. Shaffer F, Meehan ZM, Zerr CL. A Critical Review of Ultra-Short-Term Heart Rate Variability Norms Research. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2020 [zitiert 17.

April 2022];14. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2020.594880>

76. Nakamura FY, Pereira LA, Esco MR, Flatt AA, Moraes JE, Cal Abad CC, u. a. Intraday and Interday Reliability of Ultra-Short-Term Heart Rate Variability in Rugby Union Players. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. Februar 2017;31(2):548–51.
77. Hoffmann B, Flatt AA, Silva LEV, Młyńczak M, Baranowski R, Dziedzic E, u. a. A Pilot Study of the Reliability and Agreement of Heart Rate, Respiratory Rate and Short-Term Heart Rate Variability in Elite Modern Pentathlon Athletes. *Diagnostics (Basel)*. 16. Oktober 2020;10(10):E833.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dominik Wehler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Herzratenvariabilität (HRV) in 10-Sekunden-Standard-EKG für die Diagnostik der kardialen autonomen Neuropathie (CAN)“ – „Paving the way for ultra-short heart-rate-variability (HRV) features as a diagnostic tool in cardiac autonomic neuropathy (CAN) assessment“* 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 Aufarbeitungen) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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](http://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 unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Dominik Wehler hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1:

- Dominik Wehler, Assoc. Prof. Herbert F. Jelinek, Adrian Gronau, PD Dr. Niels Wessel, Jan F. Krämer, Dr. med Robert Krones, Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel:

„Reliability of heart-rate-variability features derived from ultra-short ECG recordings and their validity in the assessment of cardiac autonomic neuropathy“

*Biomedical Signal Processing and Control (ISSN: 1746-8094 / eISSN: 1746-8108)*

*veröffentlicht: 01. Juli 2021*

Beitrag im Einzelnen: Im Rahmen meines Forschungsaufenthalts in Albury (*Australien*) habe ich unter Supervision durch Assoc. Prof. Herbert Jelinek das Design für die vorliegende Studie erdacht. Dies beinhaltete die Erarbeitung von Thema und Zielsetzung der Studie sowie die Etablierung von Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl einer passenden Studienpopulation. Der gesamte Ablauf der statistischen Auswertung wurde (unter der Supervision von PD Dr. Niels Wessel, Jan F. Krämer, Assoc. Prof. Herbert Jelinek und Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel) durch mich erarbeitet und die statistischen Tests, die zu den in Tabelle (Table) 1 dargestellten Ergebnissen geführt haben, wurden von mir durchgeführt. Die Durchführung der übrigen statistischen Tests im Programm R erfolgte entweder durch mich oder in enger Absprache mit mir durch Jan F. Krämer oder Adrian Gronau. Die Auswahl der Tests und ihrer Abfolge erfolgte dabei stets durch mich. Die Erstellung der Abbildungen (Figures) 1, 2, 3, 5, 6 und 7 sowie die grafische Aufbereitung der Tabellen (Tables) 2, 3 und 4 erfolgte ebenfalls durch mich. Die Ausformulierung des Entwurfs des Papers fand durch mich statt, ebenso die Bearbeitung der Verbesserungsvorschläge vonseiten der Reviewer des Journals.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI Selected Categories: **“ENGINEERING, BIOMEDICAL”** Selected Category

Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 90 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Biomedical Engineering	6,476	25.671	0.020080
2	Bioactive Materials	2,145	14.593	0.002730
3	BIOMATERIALS	126,871	12.479	0.069390
4	Bioengineering & Translational Medicine	1,105	10.711	0.002000
5	npj Regenerative Medicine	831	10.364	0.002180
6	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	27,030	10.048	0.033600
7	Biofabrication	6,729	9.954	0.008610
8	Advanced Healthcare Materials	17,525	9.933	0.026850
9	Annual Review of Biomedical Engineering	5,462	9.590	0.004420
10	Acta Biomaterialia	51,403	8.947	0.046320
11	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	11,568	8.545	0.018360
12	Photoacoustics	1,093	8.484	0.001780
13	Materials Today Bio	264	7.348	0.000280
14	International Journal of Bioprinting	667	6.638	0.000950
15	Tissue Engineering Part B-Reviews	4,536	6.389	0.003040

16	Bio-Design and Manufacturing	332	6.302	0.000470
17	CLINICAL ORAL IMPLANTS RESEARCH	15,673	5.977	0.012460
18	Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology	8,530	5.678	0.011380
19	COMPUTER METHODS AND PROGRAMS IN BIOMEDICINE	12,277	5.428	0.011190
20	Journal of Neural Engineering	9,572	5.379	0.012750

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICINE	4,245	5.326	0.004220
22	COMPUTERIZED MEDICAL IMAGING AND GRAPHICS	3,232	4.790	0.003470
23	COMPUTERS IN BIOLOGY AND MEDICINE	9,751	4.589	0.011860
24	IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING	27,406	4.538	0.019710
25	JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH PART A	20,820	4.396	0.010690
26	Biocybernetics and Biomedical Engineering	1,512	4.314	0.001760
27	Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation	7,017	4.262	0.007590
28	Tissue Engineering and Regenerative Medicine	1,293	4.169	0.001630

29	Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6,852	3.963	0.008600
30	EUROPEAN CELLS & MATERIALS	3,742	3.942	0.002250
31	ANNALS OF BIOMEDICAL ENGINEERING	13,808	3.934	0.011250
32	Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	15,308	3.902	0.017650
33	JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE-MATERIALS IN MEDICINE	13,209	3.896	0.005450
34	Biomedical Signal Processing and Control	6,354	3.880	0.007130
35	Tissue Engineering Part A	11,228	3.845	0.006860
36	IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems	4,012	3.833	0.006850
37	Regenerative Medicine	2,768	3.806	0.002440
38	IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING	9,404	3.802	0.009840
39	Biomedical Materials	4,944	3.715	0.003970



## Druckexemplar der Publikation

**Ein Abdruck der meiner Dissertation zugrundeliegenden Publikation ist in diesem Rahmen leider nicht möglich.**

**Wehler D**, Jelinek HF, Gronau A, Wessel N, Kraemer JF, Krones R, u. a. Reliability of heart-rate-variability features derived from ultra-short ECG recordings and their validity in the assessment of cardiac autonomic neuropathy. *Biomedical Signal Processing and Control*. 1. Juli 2021;68:102651. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102651>







































## **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.**

## Komplette Publikationsliste

### Journal-Artikel (peer-reviewed)

- 1. **Wehler D**, Jelinek HF, Gronau A, Wessel N, Kraemer JF, Krones R, u. a. Reliability of heart-rate-variability features derived from ultra-short ECG recordings and their validity in the assessment of cardiac autonomic neuropathy. *Biomedical Signal Processing and Control*. 1. Juli 2021;68:102651.

### Konferenzbeiträge (peer-reviewed)

- 1. **Wehler D**, Jelinek HF, Wessel N, Kramer JF, Penzel T. Efficacy of Frequency Domain Parameters applied onto ultra-short ECG Recordings in the Diagnosis of Definite Cardiac Autonomic Neuropathy - Comparing Lomb-Scargle-Periodogram and Fast-Fourier-Transform. In *IEEE*; 2020. S. 1–2. Verfügbar unter: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9158148/>
- 2. Hassan D, **Wehler D**, Krones R, Khalaf K, Ahammer H, Jelinek HF. Determination of Heart Rate Changes using Simulated Head Up Tilt Test for Syncope Patient Assessment. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. November 2021;2021:4273–6.

## Danksagung

Mein Dank gilt dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) für die erteilte finanzielle Unterstützung zur Durchführung meines Forschungspraktikums in Albury (Australien) sowie den Mitarbeitenden der School of Community Health der Charles Sturt University für ihre außerordentliche Gastfreundschaft.

Assoc. Prof. Marc Adam und Dr. David Cornforth von der University of Newcastle (Australien) möchte ich für ihre Erklärungen und ihre Unterstützung bei der Aufbereitung der EKG-Aufzeichnungen danken.

Für die Etablierung und Standardisierung der klinischen Untersuchungsabläufe bei DiabHealth sei darüber hinaus Dr. med. Robert Krones und Assoc. Prof. Herbert Jelinek gedankt.

Für ihre Unterstützung bei der Aufbereitung der Studiendaten für die Nutzbarmachung in R sowie ihre Hilfe bei der Erstellung des Quellcodes zur Durchführung einiger Tests in R möchte ich Adrian Gronau und Jan F. Krämer meinen Dank aussprechen. Besonderer Dank gilt dabei Adrian Gronau für den stets anregenden wissenschaftlichen Austausch und sein besonderes zeitliches Engagement.

Assoc. Prof. Herbert Jelinek, Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel und der gesamten Arbeitsgruppe „Kardiovaskuläre Physik“, insbesondere jedoch den Ko-Autoren der vorliegenden Publikation sowie Karsten Berg, gebührt mein Dank für die kompetente Betreuung und fortwährende Hilfsbereitschaft.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern Sylvi Wehler und Wolfgang Wehler sowie außerdem Rainer Rudolph für ihre Unterstützung danken, ohne die mein Studium und die vorliegende wissenschaftliche Arbeit nicht möglich gewesen wären.

19. Juli 2022