

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik
und Poliklinik Tübingen**

Abteilung Innere Medizin III

Schwerpunkt: Kardiologie und Kreislaufkrankungen

**Entwicklung und Validierung eines Algorithmus zur
automatisierten Auswertung der autonomen Funktion
des Herzens**

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Harland, Niklas

2017

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
Berichterstatter 1:	Professor Dr. C. Meyer-Zürn
Berichterstatter 2:	Professor Dr. M. Hofbeck
Tag der Disputation	03.07.2017

Meiner Familie

Abbildungsverzeichnis:	
<i>Abbildung 1: Stilisierte EKG-Ableitung</i>	6
<i>Abbildung 2.:Autonomes Nervensystem mit den Gegenspielern Parasympathikus und Sympathikus.(Low 2016)</i>	10
<i>Abbildung 3: Die spektrale Leistungsdichte (Camm, Malik et al. 1996)</i>	14
<i>Abbildung 4: Flussdiagramm zur Studienpopulation</i>	25
<i>Abbildung 5 GE DASH 4000®</i>	26
<i>Abbildung 6: Darstellung des neuen Algorithmus (Eick, Rizas et al. 2014)</i>	29
<i>Abbildung 3 Ablauf der PRSA(Bauer, Kantelhardt et al. 2006)</i>	35
<i>Abbildung 7: Beispiel für das vorhandene Rohsignal (Eick, Rizas et al. 2014)</i>	39
<i>Abbildung 10: Korrelation für DCautoneu und DC_{manu} mit A:T=1 und B:T=5 (Eick, Rizas et al. 2014)</i>	42

Abkürzungsverzeichnis

DC	Dezelerationskapazität
EKG	Elektrokardiogramm
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HF	High Frequency
LF	Low Frequency
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
PRSA	Phase Rectified Signal Averaging
NN	Normal zu Normal
SDNN	Standardabweichung der Normal zu Normal Abstände
SR	Sinusrhythmus
RMSSD	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1. Das Elektrokardiogramm.....	5
1.1.1. Geschichte des Elektrokardiogramms.....	5
1.1.2. Erregungsbildung und –Weiterleitung.....	5
1.2. Autonomes System	8
1.2.1. Einteilung des autonomen Systems	8
1.2.2. Die autonome Regulation am Herzen	11
1.2.3. Herzfrequenzvariabilität!	12
1.3. Parameter der Herzfrequenzvariabilität	13
1.3.1 Analyse im Zeitbereich	13
1.3.1.1 Standardabweichung der NN-Intervalle.....	13
1.3.1.2. Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen.....	13
1.3.2. Frequenzanalyse.....	14
1.3.2.1. : Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0.04 bis 0.15 Hz (LF)	14
1.3.2.2. Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0.15 bis 0.40 Hz (HF)	15
1.3.3. Dezelerationskapazität.....	15
1.4. Anwendungsmöglichkeiten von HRV-Parametern.....	17
1.4.1. Psychische Erkrankungen	17
1.4.2. Neurologische Erkrankungen	17
1.4.3. Diabetes mellitus.....	18
1.4.4. Anästhesiologie	18
1.4.5 Intensivmedizin	19
1.4.6. Kardiologie	19
1.4.7. Schlaf-Apnoe-Syndrom.....	20
1.5. Technische Grundlagen der R-Zackenerkennung	21
1.5.1. Pan-Thompkins-Algorithmus.....	21
1.5.2. Wavelet	21
1.5.3. Manikandan und Soman	22
2. Ziel der Studie.....	23
3. Methoden und Material.....	24
3.1 Studiendesign	24
3.2. Studienpersonen	24

3.3. Messinstrumente	26
3.3.1. EKG	26
3.4. Datenauswertung.....	27
3.4.1. Manuelle EKG Auswertung.....	27
3.4.2. Automatische EKG Auswertung	27
3.4.2.1. Neuer Algorithmus	27
3.3.4. Pan Thompkins Algorithmus	30
3.4. Herzfrequenzvariabilität.....	33
3.5. Dezelerationskapazität.....	33
3.5.1. Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA)	34
3.6. Spektralanalyse	36
3.6.1. Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0.04 bis 0.15 Hz.....	37
3.6.2. Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0.15 bis 0.40 Hz.....	37
3.7. SDNN	37
3.8. RMSSD	38
3.9. Statistische Auswertung.....	38
4. Ergebnisse	39
4.1. Rohsignal:	39
4.2. Korrelation von $DC_{Pan-Thom}$ und DC_{manu}	40
4.3. Korrelation von $DC_{autoneu}$ und DC_{manu}	40
4.4. Standardabweichung der Schlag-zu-Schlag Intervalle	42
4.5. Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen	42
4.6. LF	43
4.7. HF	43
5. Diskussion.....	44
6. Zusammenfassung.....	50
7. Literaturverzeichnis.....	52
8. Veröffentlichung.....	62
9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	63
10. Danksagung	64

Entwicklung und Validierung eines Algorithmus zur automatischen Erhebung der autonomen Funktion des Herzens

1. Einleitung

1.1. Das Elektrokardiogramm

1.1.1. Geschichte des Elektrokardiogramms

Augustus Desiré Waller leitete 1887 erstmals am St. Mary Hospital in London ein einfaches menschliches EKG (Elektrokardiogramm) ab.

Die heute noch bestehenden Ableitungen und Bezeichnungen der Abschnitte des EKG gehen jedoch auf Willem Einthoven (1860 – 1927) zurück. Nachdem er sich zunächst auf eine Ableitung beschränken wollte, entwickelte er drei Extremitätenableitungen, welche heute noch genutzt und mit Einthoven I, II und III bezeichnet werden. 1902 veröffentlichte er erstmals ein menschliches EKG und bezeichnete die einzelnen Abschnitte mit den auch heute noch verwendeten Buchstaben P, Q, R, S und T. (Einthoven, 1903)

In der Zwischenzeit wurde die Aufzeichnung deutlich vereinfacht und gehört auch nach über 100 Jahren noch zu den unverzichtbaren diagnostischen Möglichkeiten im klinischen Alltag.

1.1.2. Erregungsbildung und –Weiterleitung

Das Herz ist aufgrund seiner Fähigkeit Erregungen selbstständig zu erzeugen in der Lage, autonom zu agieren. Speziell hierfür differenzierte Schrittmacherzellen im Sinusknoten erzeugen in regelmäßigen Abständen Aktionspotenziale. Diese werden über Atrioventrikular-Knoten, His-Bündel, Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern an das Arbeitsmyokard weitergeleitet. (Lüscher, 2014)

Im abgeleiteten EKG spiegeln sich diese einzelnen Abschnitte wider. Die Höhe der Spannungsdifferenz wird in mV (Millivolt), die Dauer in ms (Millisekunden)

angegeben. Im Folgenden soll auf die einzelnen Abschnitte genauer eingegangen werden.

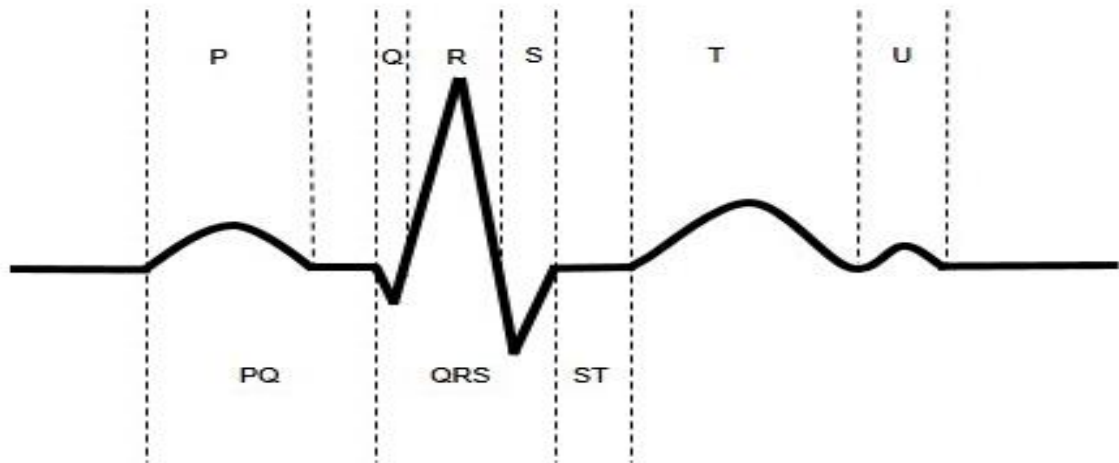


Abbildung 1: Stilisierte EKG-Ableitung

Die P-Welle repräsentiert die Aktivierung der Vorhöfe. Aufgrund der geringen Myokardmenge ist die Amplitude mit maximal 0.4 mV ebenfalls gering. Die geringe Strecke, die zurückgelegt werden muss, zeigt sich in der Länge dieses Abschnitts mit 60ms bis 120ms.

Der PQ-Abstand ist ein ebener, also isoelektrischer, Abschnitt zwischen dem Abschluss der Vorhoferregung und dem Anfang der Kammererregung. Er hat physiologisch eine Länge von 12ms bis 20ms.

In der Analyse der Herzfrequenz wird aus mehreren Gründen zumeist der QRS-Komplex als Ausgangspunkt gewählt. Während dieses Abschnittes erfolgen die Erregungsausbreitung im Bereich der Herzkammern sowie die Depolarisation des Myokards. Aufgrund der großen Zellmasse, die gleichzeitig aktiviert wird, ergeben sich große, peripher ableitbare Differentiale und damit eine große Amplitude im EKG.

Die Kombination aus großer Amplitude und steilem Anstieg bedingt, dass der QRS-Komplex relativ einfach differenzierbar gegenüber den übrigen Bereichen ist.

Die ST-Strecke ist der folgende isoelektrische Abschnitt. In diesem Abschnitt kontrahieren und entspannen sich die Herzkammern. Die physiologische Länge der ST-Strecke beträgt zwischen 230ms und 460ms.

Die T-Welle repräsentiert die Repolarisation der Ventrikel. Ihre Länge beträgt zwischen 100ms und 250ms.

1.2. Autonomes System

1.2.1. Einteilung des autonomen Systems

Zur Unterteilung des Nervensystems in somatisches und autonomes Nervensystem ist es möglich, die willentliche Steuerbarkeit als Kriterium zu betrachten. Während beispielsweise die Skelettmuskulatur über das somatische Nervensystem bewusst angesteuert werden kann, unterliegt das autonome Nervensystem einer unbewussten Kontrolle.

Dem autonomen Nervensystem unterliegt die Regulierung der glatten Muskulatur, die beispielsweise im Verdauungstrakt, den Atemwegen und den Blutgefäßen vorliegt. Zudem kontrolliert es die Funktion aller Drüsen im Körper, hierzu zählen unter anderem die Speicheldrüsen, Schweißdrüsen, aber auch die Nebennieren und die Bauchspeicheldrüse. Auch die Herzfunktion wird wesentlich durch das autonome Nervensystem beeinflusst, die genauen Mechanismen werden in im folgenden Abschnitt erläutert. Eine Auswahl der Effektoren ist in Abbildung 1 dargestellt (Low, 2016).

Die beiden Gegenspieler in der Kontrolle der unwillkürlichen Funktionen des Körpers sind der Sympathikus und der Parasympathikus.

Durch Aktivierung des Sympathikus wird der Körper auf Stresssituationen wie Kampf oder Flucht vorbereitet, was unter anderem zu einer Steigerung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, einer Reduzierung der Durchblutung des Darms oder einer erhöhten Schweißsekretion führen kann. Die Nervenfasern des Sympathikus haben ihr Ursprungsneuron im Seitenhorn des Rückenmarks, im Bereich der thorakalen sowie oberen lumbalen Wirbelsäule. Als Neurotransmitter im Bereich der postganglionären Fasern dient hier hauptsächlich Noradrenalin. Eine Besonderheit bildet das Nebennierenmark, welches durch präganglionäre Fasern versorgt wird und eine unmittelbare Ausschüttung von Noradrenalin ins Blut bewirkt.

Eine erhöhte Aktivität des Parasympathikus, vor allem ausgelöst in Ruhesituationen, bewirkt die Steigerung der Darmfunktion oder Sekretion von Verdauungsenzymen während Herzfrequenz und Blutdruck gesenkt werden (Neuhuber, 2009). Ein Teil der Nervenfasern des Parasympathikus entspringt mit den Hirnnerven II, VII, IX und X im Bereich des Hirnstamms. Den größten Anteil macht hierbei der Nervus vagus (Hirnnerv X) aus. Der übrige Teil verlässt in den Nervi splanchnici pelvici das sakrale Rückenmark. Bei der Signalübertragung von den postganglionären Fasern auf den Effektor dient Acetylcholin als Neurotransmitter.

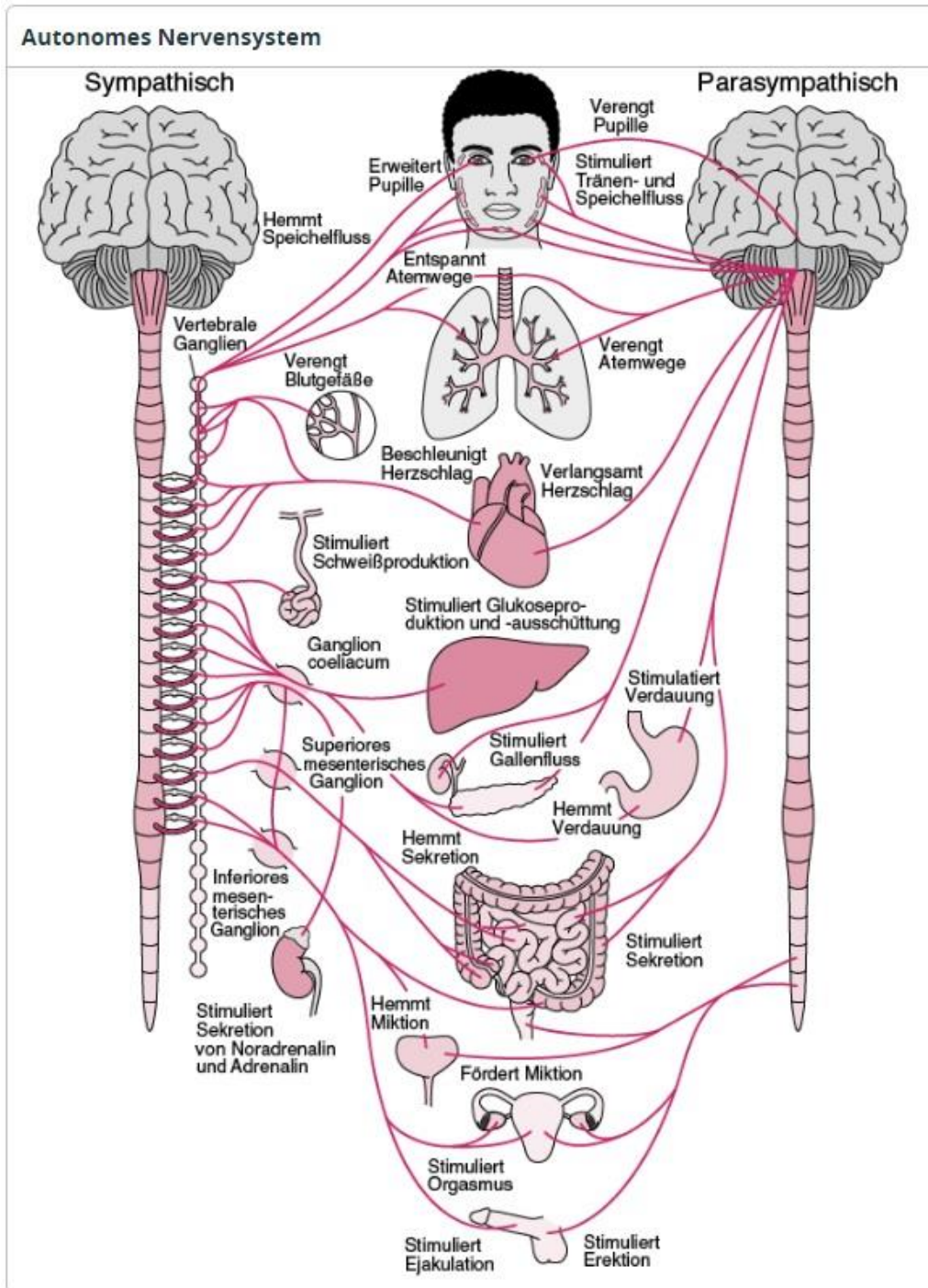


Abbildung 2.:Autonomes Nervensystem mit den Gegenspielern Parasympathikus und Sympathikus.(Low, 2016)

1.2.2. Die autonome Regulation am Herzen

Über verschiedene Viszeroafferenzen erhält das zentrale Nervensystem Informationen über die im Herzen vorherrschenden Drücke. Mithilfe der vegetativen Innervation ist der Körper in der Lage, Einfluss auf Chronotropie (Herzfrequenz), Inotropie (Herzkraft), Bathmotropie (Erregbarkeit) und Dromotropie (Erregungsleitung) zu nehmen. Hierzu wird das Herz über den Plexus cardiacus mit parasympathischen Nervenfasern des Nervus vagus, sowie sympathischen Nervenfasern aus dem Grenzstrang (C8-Th6) versorgt. Über präzise Steuerung dieser Antagonisten ist der Körper in der Lage, unabhängig von äußeren Einflüssen wie Lageänderung, den Blutdruck konstant zu halten.

Die Entstehung der Depolarisation im Herzen findet in spezialisierten Herzmuskelzellen für die Erregungsbildung und Erregungsleitung statt. Unter anderem ausgelöst durch die hier vorkommenden *funny Kanäle* erzeugen insbesondere die Zellen im Sinusknoten die Depolarisation. (DiFrancesco, 2006)

Der hierdurch entstehende Herzrhythmus wird zwar autonom erzeugt, unterliegt physiologisch jedoch regulatorischen Einflüssen des vegetativen Nervensystems (Jalife and Michaels, 1994). Im Folgenden wird sowohl auf die Steuerung durch den Parasympathikus als auch durch den Sympathikus eingegangen, wobei zunächst das Zusammenspiel von Parasympathikus und Herzrhythmus dargestellt wird.

Es konnte gezeigt werden, dass im Ruhezustand der Einfluss des Parasympathikus auf die Herzfrequenz deutlich größer ist, als der des Sympathikus (Levy, 1971). Die Steuerung durch den Parasympathikus erfolgt durch Ausschüttung von Acetylcholin aus den postganglionären Nervenfasern. Der Transmitter bindet an die muscarinergen Cholinozeptoren und aktiviert Kaliumkanäle, welche zu einer langsameren diastolischen Depolarisation führen. Zusätzlich werden unter anderem die I_f Kanäle inhibiert und damit die Depolarisationsfrequenz reduziert. (DiFRANCESCO and Tromba, 1988) Der ausgeschüttete Transmitter wird stets unmittelbar durch die vorliegende Acetylcholinesterase hydrolysiert. Veränderungen der Herzfrequenz können

durch Steigerung oder Reduktion der parasympathischen Aktivität sehr kurzfristig ausgeführt werden.

Bei Aktivierung des Sympathikus kommt es zu einer Ausschüttung von Noradrenalin aus den Nervenfasern am Sinusknoten oder Adrenalin aus den Nebennieren. Die Aktivierung der β -Adrenorezeptoren löst nun die Erhöhung der Konzentration von cyclischem Adenosinmonophosphat in den Schrittmacherzellen aus (DiFrancesco, 2010). Dies bedingt die Phosphorylierung von Membranprotein und somit die Zunahme der langsamen diastolischen Depolarisation (Brown et al., 1979).

Sowohl die Aktivierung als auch die Inaktivierung des Parasympathikus können unmittelbar erfolgen. Aufgrund des beschriebenen Signalweges erfolgt eine Reaktion des Sympathikus hingegen mit einer Verzögerung von wenigen Sekunden.

1.2.3. Herzfrequenzvariabilität!

Die Herzfrequenzvariabilität beschreibt das Ausmaß der Veränderlichkeit des Abstands zwischen aufeinanderfolgenden QRS-Komplexen im EKG. Hiermit lässt sich der Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus auf den Herzrhythmus nachweisen. (Pomeranz et al., 1985) Hierzu werden die Schlag-zu-Schlag-Abstände zwischen zwei durch einen Sinusrhythmus ausgelösten Kammeraktionen gemessen. Anschließend lassen sich hieraus unterschiedliche Parameter berechnen. Unterschieden wird zwischen zeitbezogenen Messungen (time domain methods) und der frequenzbezogenen Messungen (frequency domain methods). Die prognostische Bedeutung von Veränderungen im R-R-Intervall wurde erstmals durch Hon und Lee in 1963 anhand von fetalen EKG-Signalen gezeigt. (Hon EH, 1963) Ungefähr 20 Jahre später konnten verschiedene Arbeitsgruppen die klinische Bedeutung der HRV speziell bei Patienten mit überlebtem Myokardinfarkt (Kleiger RE, 1987, Malik et al., 1989, Bigger et al., 1992) nachweisen.

1.3. Parameter der Herzfrequenzvariabilität

Die bekannten Parameter zur Quantifizierung der HRV lassen sich in drei Gruppen einteilen. Die Analyse des Zeit- und Frequenzbereichs sowie neue Parameter. Im Folgenden stelle ich die für diese Arbeit relevanten Parameter vor.

1.3.1 Analyse im Zeitbereich

Die Analyse des Zeitbereichs erfolgt durch deskriptive statistische Methoden. Hierzu werden Mittelwerte und Standardabweichungen der RR-Abstände bestimmt. Diese Parameter sind mathematisch einfach zu bestimmen und liefern eine Aussage über die gesamte HRV. Eine weitere Separierung zwischen kurzfristiger oder langfristiger Veränderung und somit Sympathikus oder Parasympathikus ist hiermit jedoch nicht möglich.

1.3.1.1 Standardabweichung der NN-Intervalle

Die einfachste zu ermittelnde Variable ist die Standardabweichung der NN (Normal-zu-Normal) Intervalle. In ihr spiegeln sich alle Veränderungen der Herzfrequenz in der Aufzeichnungsdauer wider. Abhängig von den Untersuchungsbedingungen kann hier der Unterschied zwischen Aktivität und Ruhe, Tag und Nacht oder - bei kürzerer Aufzeichnungsdauer - lediglich die Schwankungen in einer speziellen Situation bestimmt werden. Aufgrund der Art der Berechnung steigt die SDNN (Standardabweichung der NN-Intervalle) mit der Länge der Aufzeichnungsdauer. Für eine gute Vergleichbarkeit sind also eine einheitliche Aufzeichnungsdauer und möglichst einheitliche Aufzeichnungsbedingungen notwendig.

1.3.1.2. Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen

Die RMSSD (Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen) vergleicht in ihrer Berechnung lediglich benachbarte NN-Intervalle, somit ist sie ein Maß für die

kurzfristige Variabilität. Sie ist weniger abhängig von der Aufzeichnungsdauer als die SDNN und gibt vor allem den Einfluss des Parasympathikus wider.

1.3.2. Frequenzanalyse

Bei der Analyse im Frequenzbereich wird das Signal als Summe von Schwingungen mit unterschiedlichen Frequenzen dargestellt. Es wird die Leistung in Millisekunden zum Quadrat gegen die Frequenz in Hertz aufgetragen. So kann die spektrale Leistungsdichte bestimmt werden. Die Frequenz wird nun in einzelne Bereiche unterteilt, welche jeweils bestimmten Einflussfaktoren auf die HRV entsprechen. Die Frequenzbereiche, die in meiner Arbeit untersucht werden, erkläre ich im Folgenden.

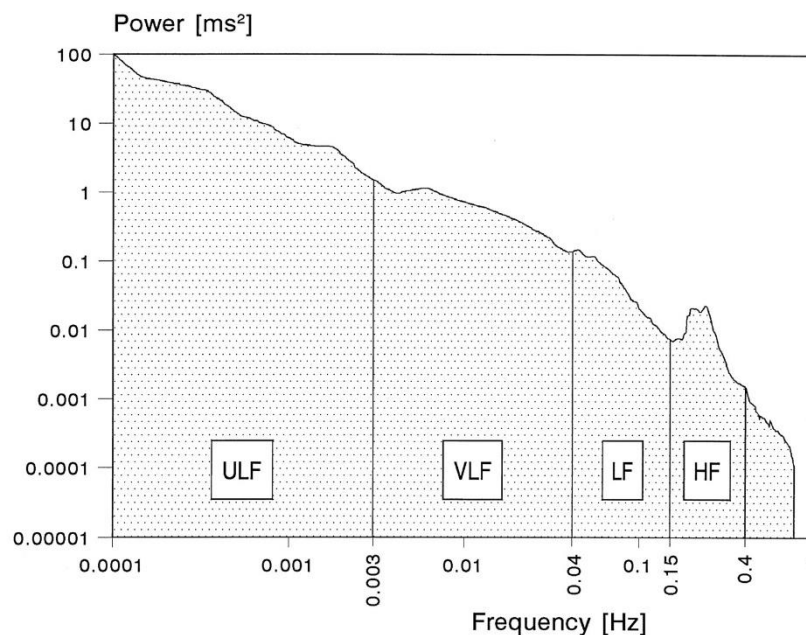


Abbildung 3: Die spektralen Leistungsdichte (Camm et al., 1996)

1.3.2.1. : Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0.04 bis 0.15 Hz (LF)

Ausschläge im Bereich der niedrigen Frequenz (LF) können sowohl durch den Sympathikus als auch durch den Parasympathikus ausgelöst werden. Eine

genauere Zuordnung zu einem der Systeme ist hierbei nicht möglich. Vielmehr stellt es ein Maß für die Gesamtaktivität der autonomen Regulation dar.

1.3.2.2. Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0.15 bis 0.40 Hz (HF)

Schnelle Anpassungen der Herzfrequenz werden aus den zuvor genannten Gründen zumeist durch den Parasympathikus ausgelöst. Daher bildet das hochfrequente Leistungsdichtespektrum ein Korrelat für die Aktivität des Parasympathikus. Die weiteren Parameter wie der sehr niedrige und der ultraniedrige Frequenzbereich werden in dieser Arbeit nicht untersucht und daher auch nicht genauer ausgeführt.

1.3.3. Dezelerationskapazität

Die Dezelerationskapazität als neuer Marker der autonomen Funktion des Herzens wurde 2006 von Bauer et. al entwickelt. (Bauer et al., 2006a) Mit Hilfe der DC kann, ähnlich wie bei der HF, zwischen Anteilen des Parasympathikus und Sympathikus unterschieden werden. Zu ihrer Berechnung werden zunächst Ankerpunkte definiert. Dies sind NN-Intervalle welche länger sind als die vorangegangenen. Abweichungen über Fünfprozent der NN-Länge werden ausgeschlossen.

Anschließend werden mit Hilfe der PRSA alle Ankerpunkte übereinandergelegt und das sich ergebende Signal gemittelt.

Aus dem gemittelten Signal kann nun nach der folgenden Formel die DC berechnet werden.

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

Aufgrund der beiden Tatsachen, dass zum Einen alle Werte aus der gesamten Aufzeichnungsdauer gemittelt werden und zum Anderen zusätzlich Werte mit einer Abweichung über 5% ausgeschlossen werden, ist dieser Parameter sehr

robust gegenüber Artefakten. (Bauer et al., 2006a) In zahlreichen Studien konnte seine klinische Bedeutung nachgewiesen werden. (Bauer et al., 2006a, Bauer et al., 2009b, Arsenos et al., 2014, Birkhofer et al., 2013, Graatsma et al., 2012, Ricca-Mallada et al., 2012)

1.4. Anwendungsmöglichkeiten von HRV-Parametern

Die möglichen Störungen, die durch ein Ungleichgewicht oder eine fehlende Regulierung des autonomen Systems ausgelöst werden können, sind vielfältig. In der Vergangenheit hat sich bereits gezeigt, dass die Herzfrequenzvariabilität (HRV) ein guter Surrogat-Marker für einzelne Störungsbilder ist. Die unterschiedlichen Verwendungen in der Medizin werde ich im Folgenden auszugsweise erläutern.

1.4.1. Psychische Erkrankungen

Für einen Zusammenhang von Depression und HRV sprechen mehrere Befunde. Zum Einen konnte für Patienten, die an einer Depression leiden, die reduzierte HRV als möglicher Risikoprädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität ermittelt werden (Carney et al., 2001). Darüber hinaus zeigte sich auch eine Verbesserung der autonomen Herzfunktion bei erfolgreicher Therapie einer Depression (Balogh et al., 1993).

In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass bei Patienten mit akutem (Weise et al., 1986a) oder chronischem Alkoholabusus (Ingjaldsson et al., 2003, Quintana et al., 2013b, Weise et al., 1986b) die HRV reduziert ist. Quintana und Kollegen zeigten zusätzlich, dass eine reduzierte HRV ein Prädiktor für das Verlangen nach Alkohol bei alkoholabhängigen Patienten ist (Quintana et al., 2013a). Auch im Bereich der Essstörungen konnte insbesondere für die Bulimia nervosa ein Zusammenhang zur HRV gezeigt werden (Peschel et al., 2016).

1.4.2. Neurologische Erkrankungen

Einige neurologische Erkrankungen können mit einer Störung des vegetativen Nervensystems verbunden sein. Brisinda und Kollegen konnten demonstrieren, dass für die oftmals schwierige Differenzierung zwischen einer Multi-System-Atrophie und einem Morbus Parkinson die Evaluation der HRV eine Verbesserung der diagnostischen Sicherheit bringen kann. (Brisinda et al., 2014)

Auch bei der Beurteilung der Schwere einer familiären Amyloid-Polyneuropathie konnte für die HRV ein Zusatznutzen gezeigt werden (Correia et al., 2005).

Die bedeutendsten Ergebnisse liefern jedoch Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen ischämischen Schlaganfällen und der autonomen Funktion des Herzens (McLaren et al., 2005). Hier wurde deutlich, dass eine eingeschränkte HRV mit einer erhöhten Mortalität nach überlebtem ischämischen Apoplex verbunden ist (Colivicchi et al., 2005, McLaren et al., 2005). Zudem wird in der aktuellen Forschung davon ausgegangen, dass eine autonome Dysfunktion mit schlechteren langfristigen Rehabilitations-Ergebnissen verbunden ist (Bassi et al., 2007).

1.4.3. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten Risiko für Langzeitschäden wie beispielsweise einer Polyneuropathie verbunden. Auf die Innervierung des Herzens kann sich dies als kardiovaskuläre autonome Neuropathie auswirken (Vinik et al., 2003, Schumer et al., 1998, Gerritsen et al., 2001, Pop-Busui et al., 2010). Diese äußert sich durch eine reduzierte HRV (Maser et al., 2000). Eine autonome Dysfunktion als Komplikation des Diabetes mellitus ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Maser et al., 2003, Ziegler et al., 2004). Veränderungen in der HRV konnten bereits vor einer klinisch-neurologischen Untersuchung die Entstehung einer peripheren Polyneuropathie erkennen (Osterhues et al., 1998).

1.4.4. Anästhesiologie

In der präoperativen Evaluation eines Patienten ist es entscheidend, mögliche perioperative Risiken abzuschätzen um die Art des operativen Vorgehens festzulegen und entsprechende Maßnahmen zum Komplikationsmanagement vorzubereiten. In dieser Situation hat sich die HRV als unabhängiger Prädiktor für intraoperative Komplikationen wie eine schwere Hypotonie (Huang et al., 2006) gezeigt. Auch ist eine eingeschränkte HRV mit einer erhöhten

postoperativen Einjahresmortalität verbunden (Filipovic et al., 2003). Daher wird vielfach eine Erhebung der autonomen Herzfunktion im Rahmen der routinemäßigen Operationsvorbereitung empfohlen (O'FLAHERTY, 1993, Laitio et al., 2007, Baumert et al., 1995).

1.4.5 Intensivmedizin

Auch im Bereich der Intensivmedizin findet die autonome Funktion des Herzens zunehmende Verwendung als Surrogatmarker. So konnten Ahmad et. al. zeigen, dass mit Hilfe einiger HRV Parameter die Entwicklung einer Sepsis bereits vor der klinischen Diagnose vorhergesagt werden kann (Ahmad et al., 2009). Auch die Entwicklung eines septischen Schockes aus einer Sepsis konnte mit Hilfe der HRV in Studien prognostiziert werden (Chen and Kuo, 2007, Barnaby et al., 2002). Bei weiterer klinischer Verschlechterung ist die HRV sowohl als Marker für die Entstehung eines Multiorganversagens (Pontet et al., 2003) als auch für das darauffolgende Outcome (Hoke et al., 2012, Schmidt et al., 2008) bestätigt worden. Erste Daten weisen darauf hin, dass die HRV als ein möglicher Parameter zur Beurteilung der Beatmungsentwöhnung dienen kann (Huang et al., 2014).

1.4.6. Kardiologie

Die Erforschung der Bedeutung der HRV spielt eine immer größere Rolle im Bereich der Kardiologie.

Der plötzliche Herztod ist für ca. 80.000 Todesfälle pro Jahr in Deutschland verantwortlich (Andresen, 2007). Zur Prävention kann ein implantierbarer Defibrillator eingesetzt werden. Die Indikation hierzu wird bislang zumeist aufgrund einer reduzierten LVEF (linksventrikulären Ejektionsfraktion) gestellt (McMurray et al., 2012).

Schon vor über 20 Jahren konnte ein Zusammenhang zwischen der LVEF und der HRV festgestellt werden (Nolan et al., 1992). Mittlerweile wurde zudem gezeigt, dass eine eingeschränkte autonome Herzfunktion ein unabhängiger

Prädiktor für den plötzlichen Herztod und die Gesamtmortalität ist (Nolan et al., 1998, Galinier et al., 2000, La Rovere et al., 2003, Guzzetti et al., 2005, Maestri et al., 2007, Hoyer et al., 2008). Es besteht also sowohl ein indirekter als auch ein direkter Zusammenhang von HRV und dem Eintreten des Herztodes.

Auch bei der Risikoevaluation von Post-Infarkt-Patienten konnte die HRV eine prognostische Bedeutung zeigen. Eine eingeschränkte DC (Dezelerationskapazität) konnte als unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität sowie die kardiovaskuläre Mortalität ermittelt werden (Bauer et al., 2006a). Dieses Resultat wurde später im Rahmen der ISAR-Risk Studie bestätigt. Hier zeigte sich, dass eine Kombination aus Herzratturbulenz und DC eine Hochrisikogruppe identifizieren kann. Diese Gruppe war ähnlich groß und mit einem ähnlichen Mortalitätsrisiko verbunden wie eine Patientengruppe mit LVEF unter 30% (Bauer et al., 2009b, Bauer et al., 2009a).

1.4.7. Schlaf-Apnoe-Syndrom

Die Diagnose eines Schlaf-Apnoe-Syndroms wird mit Hilfe von aufwändigen Untersuchungen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes gestellt. Die hohe Prävalenz der Erkrankung (Young et al., 1993) sowie die hohen Kosten der Diagnostik stellen ein ökonomisches Problem dar (Perleth, 2003). Durch Roche et al. konnte gezeigt werden, dass die Verwendung unterschiedlicher HRV-Parameter als adäquate Screening-Methode genutzt werden kann. (Roche et al., 1999) Ebenso konnte eine Verbesserung der HRV als Korrelat für die erfolgreiche Therapie von Patienten mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom etabliert werden. (Khoo et al., 2001)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die HRV in vielen Bereichen der Medizin als wichtiger Surrogatmarker für den Schweregrad verschiedener Erkrankungen und ihre Prognosen etabliert wurde.

1.5. Technische Grundlagen der R-Zackenerkennung

Im Zuge des technischen Fortschritts wurden Systeme entwickelt, um das erhobene EKG weitgehend automatisiert auswerten zu können. Ein besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Erkennung der prägnanten R-Zacke- gelegt. Im folgenden Abschnitt werde ich einige der verbreiteten Mechanismen erläutern.

1.5.1. Pan-Thompkins-Algorithmus

Dieser Algorithmus basiert im Wesentlichen auf der Differenzierung und digitalen Filtern. Zur Vorverarbeitung wird das gefilterte Signal differenziert und anschließend quadriert. So wird der Einfluss der Artefakte sowie der T-Wellen auf die Maxima reduziert. Anschließend folgen zwei Lernphasen in denen die Schwellenwerte von Rausch-Maxima und Signal-Maxima festgelegt und immer wieder angepasst werden. Anhand dieser Grenzwerte werden im letzten Schritt die QRS-Komplexe detektiert. Dieser Algorithmus wurde erstmals beschrieben von Jiapu Pan und Willis J. Tompkins (Pan and Tompkins, 1985). Eine genaue Beschreibung des Vorgehens erfolgte in Abschnitt „3. Methoden“.

1.5.2. Wavelet

Der Begriff Wavelet ist eine Kombination aus dem englischen Wort „wave“, für Welle, und dem Diminutivsuffix „-let“. Entstanden ist er durch die Übersetzung der vom französischen Mathematiker Y. F. Meyer eingeführten Bezeichnung „Ondulette“ (französisch für kleine Welle). Erste Grundlagen zur heutigen Wavelet Transformation wurden bereits 1910 durch A. Haar mit der Entwicklung des einfachsten Wavelets, der Haar Funktion, gelegt.

Bei Versuchen der Vermessung von einzelnen Erdschichten griffen A. Grossmann und J. Morlet (Grossmann and Morlet, 1984) und Y. Meyer (Meyer, 1985) die beschriebenen Arbeiten wieder auf und entwickelten in der Folge gemeinsam mit S. Mallat (Mallat, 1999) und I. Daubechies (Daubechies, 1988) die Voraussetzungen für die Umsetzung der Wavelet-Transformation.

Bei der Wavelet-Transformation wird das vorhandene Signal t mit einer zeitlich lokalisierten Basisfunktion, dem Wavelet ψ , verglichen. Der Vergleich des Signals mit der Basisfunktion wird durch das Skalieren des Signals, durch Stauchen und Strecken, sowie durch eine Translation, also eine Verschiebung, des Mutterwavelets ermöglicht. Durch Skalieren, also Stauchen und Strecken, sowie Translation, also Verschieben des Mutter-Wavlets und jeweils Vergleich mit dem Signal kann dieses analysiert werden.

$$f(t) = \sum_{j,k=-\infty}^{\infty} \langle f, \psi_{j,k} \rangle \psi_{j,k}(t)$$

(Bergh et al., 2007).

1.5.3. Manikandan und Soman

Ein moderner Algorithmus wurde 2012 von Manikandan und Soman entwickelt (Manikandan and Soman, 2012). Hier wird nach der anfänglichen Filterung der Shannon Energy Envelop verwendet, um die QRS-Komplexe zu betonen. Anschließend wird die Hilbert Transformation angewendet und ein gleitender Mittelwert gebildet. Die nun entstehenden positiven Null-Punkt-Überschreitungen repräsentieren die gesuchten R-Zacken. Diese werden nun im Rohsignal im Abstand von ± 25 Abtastungen identifiziert. Der genaue Ablauf dieses Algorithmus wird im Abschnitt 3. behandelt.

2. Ziel der Studie

Das EKG ist das wichtigste Instrument sowohl zur Erkennung von Herzinfarkten (Thygesen et al., 2012) als auch bei der Untersuchung von Herzrhythmusstörungen (Kirchhof et al., 2016, Priori et al., 2015), bei vielen weiteren Erkrankungen wie zum Beispiel Elektrolytentgleisungen, der Myokarditis oder einer Linksherzhypertrophie hat es ebenfalls einen hohen Stellenwert.

Zusätzlich zum Ruhe-EKG und Langzeit-EKG ist das EKG auch zur Überwachung von Intensivstationen, Intermediate Care Stationen, Notaufnahmen, OP-Sälen usw. nicht wegzudenken.

Insbesondere beim Einsatz im Monitoring ist aufgrund der Vielzahl an erhobenen Werten sowie dem hohen Patientenaufkommen eine manuelle Auswertung durch das medizinische Personal oftmals nur auf wenige Parameter beschränkt. Insbesondere die Parameter der HRV finden, aufgrund der Notwendigkeit der aufwendigen manuellen Nachbearbeitung, bislang im klinischen Alltag nahezu keine Anwendung.

Um das volle Potential der erhobenen Daten nutzen zu können, beinhalten moderne EKG-Monitore zumeist bereits automatisierte Auswertungsverfahren. Für die automatische Auswertung der HRV ist zum Einen eine sehr akkurate R-Zacken-Erkennung nötig als auch ein Parameter, der möglichst robust gegenüber Störungen ist.

Mögliche Störungsquellen sind schlechter Hautkontakt der Elektroden, Muskelartefakte, Netzspannungsauswirkungen, Grundlinienverschiebung, Rauschen ausgelöst durch die Messinstrumente, Aliasing und Quantisierungsrauschen.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, inwieweit eine automatisierte HRV Berechnung auch unter nicht optimalen Aufzeichnungsbedingungen valide möglich ist. Dabei wird speziell ein bestimmter Algorithmus zur R-Zackenerkennung untersucht.

Dieser Algorithmus wird mit einem etablierten Verfahren zur QRS-Komplex-Erkennung sowie der manuellen Auswertung als Goldstandard verglichen.

3. Methoden und Material

3.1 Studiendesign

Im Rahmen der vorliegenden Studie werden retrospektiv Daten aus einer korrelativen Querschnittsstudie auf Zusammenhänge und Gruppenunterschiede untersucht. Dementsprechend gibt es keine Kontrollgruppe.

Aus einem bestehenden Kollektiv wurden per Zufall 100 Personen ausgewählt. Auf das EKG dieser Personen wurden drei unterschiedliche Verfahren zur R-Zacken-Erkennung angewendet, der Pan Tompkins Algorithmus mit anschließender manueller Bearbeitung, der Algorithmus nach Pan und Tompkins ohne manuelle Bearbeitung (Pan and Tompkins, 1985) sowie unsere Weiterentwicklung des Verfahrens nach Manikandan und Soman (Manikandan and Soman, 2012). Anschließend wurde aus jedem der Datensätze die HRV-Parameter LF, HF, SDNN, RMSSD, DC sowie eine tiefpassgefilterte DC berechnet. Nun wurde die Korrelation zwischen der manuellen Auswertung und den beiden automatisierten Verfahren für jeden einzelnen HRV-Parameter bestimmt.

3.2. Studienpersonen

Bei der Stichprobe handelt es sich um eine Teilstichprobe aus der PREDICT-ER-Studie (Eick et al., 2015). Die Auswahl erfolgte randomisiert. Insgesamt wurden 100 der ursprünglichen 7778 Personen in die vorliegende Studie mitaufgenommen.

Bei der ursprünglichen Gesamtstichprobe handelt es sich um Patienten, die zwischen März 2011 und Dezember 2012 in der Notaufnahme der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen vorstellig wurden. Voraussetzung war, dass eine mindestens zehnmündige Überwachung an einem der

Überwachungsmonitore oder an einer drahtlosen Telemetrie-Einheit erfolgte. Dies traf auf 7778 Patienten zu.

Von der Datenauswertung wurden Patienten, welche keinen Sinusrhythmus hatten ($N= 1346$) sowie Patienten, deren EKG-Signal nicht verwertbar war, ($N= 720$) ausgeschlossen.

Der Einschluss erfolgte im Rahmen der regulären Aufnahme, es wurden keine zusätzlichen studienspezifischen Daten erhoben, daher war das explizite Einverständnis der Patienten nicht notwendig in Absprache mit der Ethikkommission.

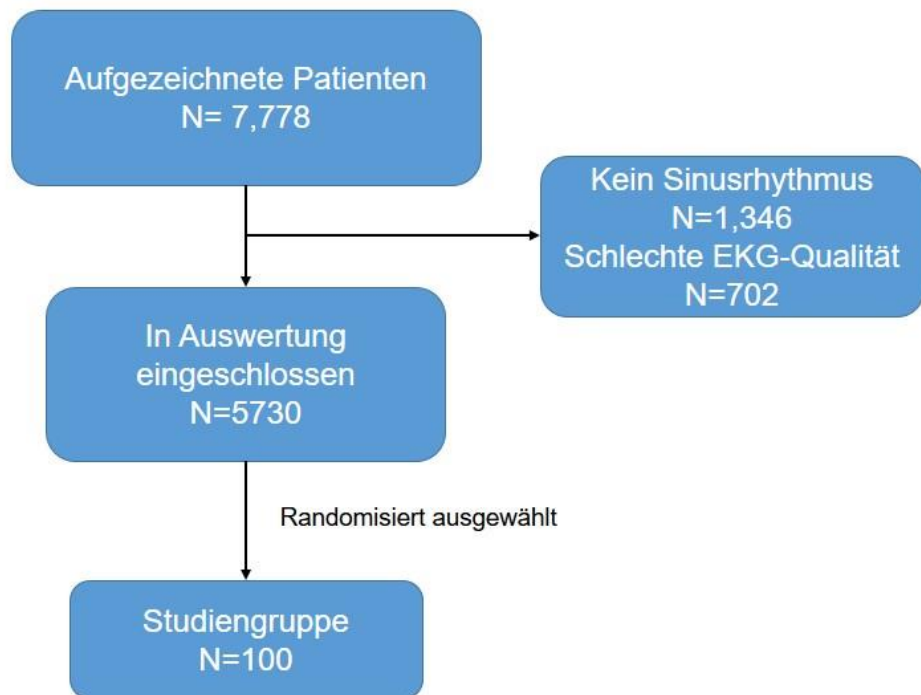


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Studienpopulation

3.4. Datenauswertung

3.4.1. Manuelle EKG Auswertung

Die EKG Signale wurden mit Hilfe der Programms Cardioday Version 2.2.0 von Getemed verarbeitet. Zunächst wurde der Algorithmus nach Pan und Tompkins angewendet, anschließend wurde das komplette Signal manuell nachbearbeitet. Hierbei wurden die korrekten R-Zacken identifiziert und markiert. Die so aufgearbeiteten Daten wurden für die weitere Analyse verwendet.

3.4.2. Automatische EKG Auswertung

Die automatische Auswertung der EKG-Signale erfolgte ohne jegliche manuelle Intervention nur mit Hilfe des im Folgenden beschriebenen Algorithmus.

3.4.2.1. Neuer Algorithmus

Als Grundlage des Auswertungsalgorithmus diente eine von Manikandan und Soman entwickelte Methode zur R-Zacken Erkennung (Manikandan and Soman, 2012), die aus fünf Schritten aufgebaut ist, die im Folgenden näher erläutert werden.

Zunächst wurde ein Butterworth Tiefpass Filter zweiter Ordnung mit einem cut-off von 0.5 Hz sowie ein Tschebyscheff Bandpass-Filters 4. Ordnung von 6-18 Hz angewandt.

Anschließend wurde die Amplitude auf den individuellen Maximalwert genormt, um interindividuelle Unterschiede auszugleichen.

$$d[n] = \frac{d[n]}{\max(d[n])}$$

In der Folge wurde die Auswirkung von P und T-Wellen auf die Amplitude verringert, in dem die 1. Ableitung der Funktion gebildet wurde.

$$d[n] = f[n + 1] - f[n]$$

Hierdurch entstand ein bipolares Signal.

Um ausschließlich positive Signale zu erhalten, sowie die Auswirkung der QRS-Komplexe auf die Amplitude weiter zu verstärken, wurde das Signal anschließend mit Hilfe des Shannon-Entropy-Envelope nicht-linear transformiert.

$$s[n] = d^{-2}[n] \log(d^{-2}[n])$$

Anschließend wurde eine Hilbert Transformation durchgeführt,

$$\mathcal{H}[x(t)] = \frac{1}{\pi t} x(t) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau$$

sowie ein gleitender Durchschnittsfilter mit einer Länge von 250 Abtastungen.

Abschließend wurde ein Savitzky-Golay-Filter (frame 15, degree 0) benutzt.

In dem sich ergebenden Signal wurden die positiven Nulllinien-Überschreitungen identifiziert. Die R-Zacken wurden nun im Originalsignal innerhalb eines Bereiches von +/-10 Abtastungen um die positiven Nulllinien-Überschreitung gesucht. Die Auswirkungen des Algorithmus auf das Signal sind in Abbildung 6 dargestellt.

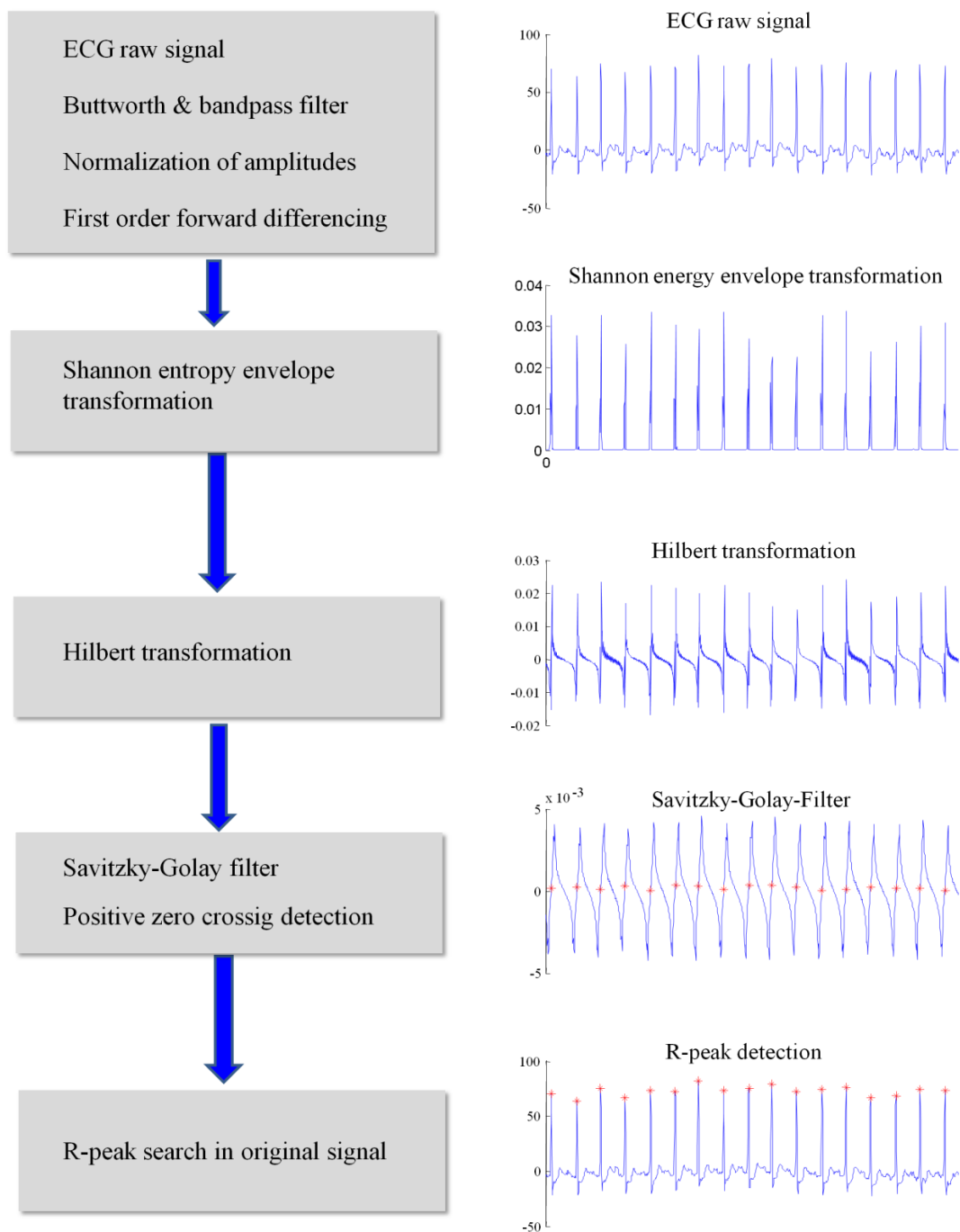


Abbildung 6: Darstellung des neuen Algorithmus (Eick et al., 2014)

3.3.4. Pan Thompkins Algorithmus

Als etablierte automatisierte Auswertung wurde der Pan-Thompkins Algorithmus auf die Rohsignale angewendet. Hierbei handelt es sich um einen relativ einfachen Algorithmus, welcher im Wesentlichen auf einem gleitenden Mittelwert sowie auf selbst adaptierende Schwellenwerte aufbaut.

Zur Vorverarbeitung der Signale wurde in diesem Verfahren zunächst ein Bandpass-Filter in Form eines Low-Pass-Filters

$$H(z) = \frac{(1 - z^{-6})^2}{(1 - z^{-1})^2}$$

sowie eines High-Pass Filters angewandt.

$$H(z) = \frac{(-1 + 32z^{-16} + z^{-32})}{(1 + z^{-1})}$$

Dies diente zunächst der Bereinigung von Artefakten, die beispielsweise durch Muskelzuckungen oder „50Hz-Schwankung“ entstehen können.

Durch Bildung der 1. Ableitung

$$H(z) = (1/8T) (-z^{-2} - 2z^{-1} + 2z^1 + z^2)$$

und anschließende Quadrierung

$$y(nT) = [x(nT)]^2$$

kann der steile Anstieg der R-Zacke betont werden. Zusätzlich wurde so eine stärkere Abgrenzung gegenüber möglicherweise überhöhten T-Wellen erreicht.

Im letzten Schritt der Verarbeitung wurde ein gleitender Mittelwert genutzt, um jeden QRS Komplex auf genau ein Maximum zu reduzieren.

$$y(nT) = (1/N)[x(nT - (N - 1)T) + x(nT - (N - 2)T) + \dots + x(nT)]$$

Die Fensterbreite orientierte sich also an der maximalen zu erwartenden Breite eines QRS-Komplexes.

Anhand des gefilterten Signals sowie des Ergebnisses des *Integrators* wurden nun die QRS-Komplexe identifiziert.

Hierzu wurden jeweils Maxima in beiden Signalen gesucht und mit den aktualisierten Schwellenwerten verglichen.

Zunächst erfolgte die Identifizierung der ersten acht R-Zacken. Anschließend wurde mit einem hohen Schwellenwert nach einem Maximum im Abstand von höchstens dem 1.66fachen des arithmetischen Mittels der letzten acht R-R-Abstände gesucht. Wenn ein entsprechendes Maximum in beiden Signalen gefunden wurde, setzte sich die Analyse entsprechend mit dem nächsten Abstand fort. Sollte keine entsprechende R-Zacke feststellbar sein, wurde derselbe Abschnitt mit einem niedrigeren Schwellenwert erneute analysiert.

Bedingungen zur Feststellung einer R-Zacke sind:

- Überschreitung der Schwellenwerte in beiden Signalen im Abstand vom 1.66fachen der letzten 8 R-R-Abstände
- Überschreitung eines reduzierten Schwellenwertes, sollte im ersten Schritt kein Maximum gefunden worden sein
- Minimaler Abstand von der letzten R-Zacke von 200ms
- Erhöhte Anforderungen an einen erneuten QRS-Komplex in einer Latenzzeit von 360ms

Die Schwellenwerte werden ständig an das aktuelle Signal angepasst. Die Berechnung erfolgt folgendermaßen:

$$SPKI = 0.125PEAKI + 0.875SPKI$$

Wenn PEAKI ein Signalmaximum ist

$$NPKI = 0.125PEAKI + 0.875NPKI$$

Wenn PEAKI ein Rauschmaximum ist

$$THRESHOLD\ I1 = NPKI + 0.25(SPKI - NPKI)$$

$$THRESHOLD\ I2 = 0.5THRESHOLD\ I1$$

PEAKI ist das Maximum

SPKI ist der lokale Mittelwert der Signal-Maxima.

NPKI ist der lokale Mittelwert der Rausch-Maxima.

THRESHOLD I1 ist der erste angewandte Schwellenwert.

THRESHOLD I2 ist der zweite angewandte Schwellenwert.

Ein lokales Maximum wird festgelegt, wenn das Signal in einem vordefinierten Zeitintervall seine Richtung ändert. Das Signalmaximum SPKI ist ein Maximum das vom Algorithmus als QRS-Komplex definiert wurde. Das Rauschmaximum NPKI ist jedes Maximum, das keinem QRS-Komplex zugeordnet werden kann. Wenn ein Maximum festgestellt wird, muss es zunächst als Rauschmaximum oder Signalmaximum bestimmt werden. Um ein Signalmaximum zu sein, muss es THRESHOLD I1 in der ersten Analyse übersteigen oder THRESHOLD I2 wenn eine erneute Suche notwendig ist. Wenn ein QRS Komplex mit Hilfe des zweiten Schwellenwert gefunden wird, gilt:

$$SPKI = 0.25PEAKI + 0.75SPKI$$

Das Set der Schwellenwerte die auf das Signal angewendet werden, wird bestimmt durch

$$SPKF = 0.125PEAKF + 0.875SPKF$$

(wenn PEAKF ein Signalmaximum ist)

$$NPKF = 0.125PEAKF + 0.875NPKF$$

(wenn PEAKF ein Rauschmaximum ist)

$$THRESHOLD F1 = NPKF + 0.25(SPKF - NPKF)$$

$$THRESHOLD F2 = 0.5THRESHOLD F1$$

PEAKF ist das Gesamtmaximum.

SPKF ist der lokale Mittelwert des Signalmaximums.

NPKF ist der lokale Mittelwert des Rauschmaximums.

THRESHOLD F1 ist der erste angewandte Schwellenwert und

THRESHOLD F2 ist der zweite angewandte Schwellenwert.

Zusätzlich ist ein Algorithmus integriert, der die Erkennung von unregelmäßigen R-R-Abständen erkennen soll, der aufgrund des Einschlusskriteriums eines Sinusrhythmus im Rahmen der vorliegenden Studie nicht angewandt wurde.

3.4. Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität wurde entsprechend der Empfehlungen der Task Force berechnet (Camm et al., 1996). Das aufgezeichnete Signal aller 100 Patienten wurde mit allen drei Auswertungsverfahren bearbeitet. Anschließend wurden in den drei analysierten Datensätzen (manuelle Auswertung, Pan/Thompkins Auswertung, Neuer Algorithmus) die Werte für die Standardabweichung der Abstände der normalen R-Zacken (SDNN) sowie der quadrierte Mittelwert der Unterschiede aufeinanderfolgender NN-Abstände festgestellt. Zusätzlich wurden die Frequenzanteile der niedrigen Frequenz (LF) sowie hohen Frequenz (HF) bestimmt.

3.5. Dezelerationskapazität

Zur Bestimmung der Dezelerationskapazität (DC) wurden zunächst die RR-Intervalle als Ankerpunkt ausgewählt, die länger sind als das vorangehende. Anschließend werden um den Ankerpunkt Abschnitte von der Länge L definiert.

Nun werden die Ankerpunkte in Phase gebracht, also die Ankerpunkte sowie die umgebenen Abschnitte der Länge L übereinander gelegt. Der Ankerpunkt ist als $X(0)$ definiert, die darauffolgenden Punkte als $X(1)$, $X(2)$ usw. die vorherigen Punkte als $X(-1)$, $X(-2)$ usw..

Nun folgt das PRSA, dazu wird aus allen Punkten der Durchschnittswert berechnet. Ein Beispiel für eine sich ergebende Kurve ist in Abbildung X dargestellt.

Die Formel zur Berechnung der DC lautet

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

(Bauer et al., 2006a)

3.5.1. Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA)

Die Darstellung von den spezifischen Vorgängen unmittelbar vor und nach der Veränderung der Herzfrequenz aus einer EKG-Aufzeichnung erfordert zunächst die spezifische Verarbeitung des Roh-Signals. Diese hat zum Ziel, quasi-periodische Ereignisse von Artefakten bereinigt darzustellen. Zunächst werden Ankerpunkte (x) festgelegt, beispielsweise eine Zunahme der Schlag-zu-Schlag-Zeit. Anschließend werden Fenster mit der Länge 2L um die jeweiligen Ankerpunkte festgelegt. Hierbei sollte L die Dauer der längsten zu erfassenden Oszillation überschreiten. Anschließend werden alle Ankerpunkte übereinander gelegt, hiermit ergibt sich eine deutliche Kompression der Daten. Im letzten Schritt wird der Mittelwert der einzelnen aller Werte berechnet und das Signal so von Artefakten bereinigt.

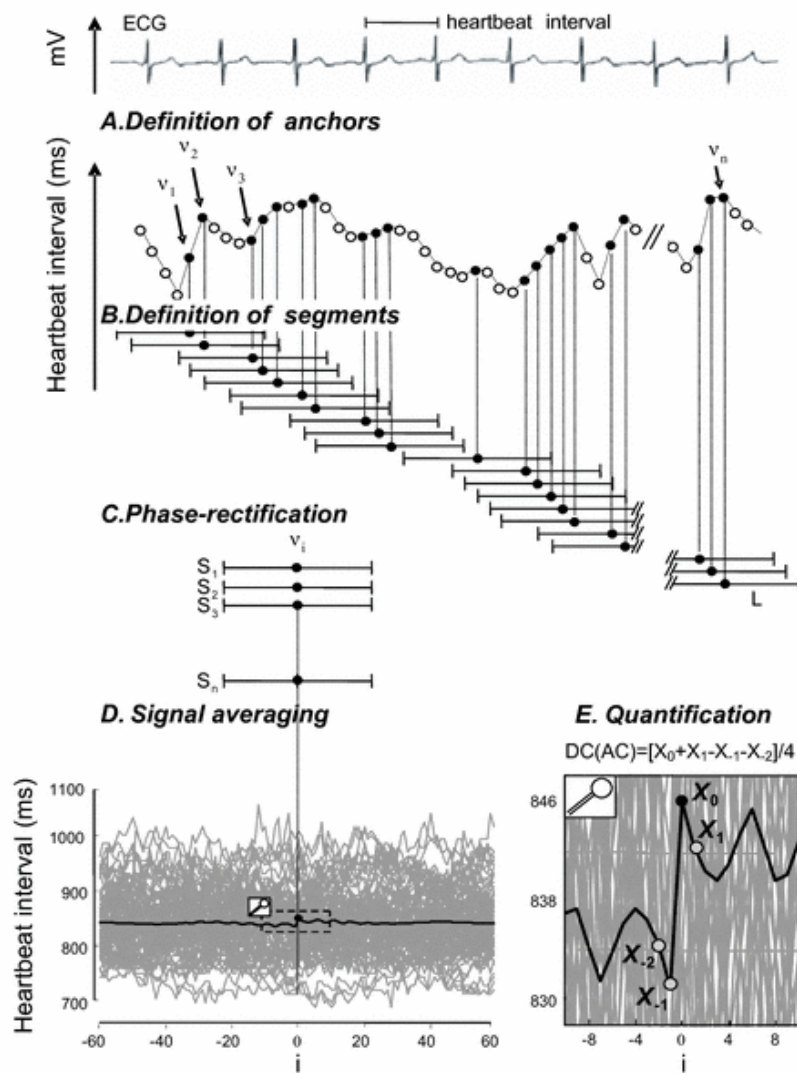


Abbildung 7 Ablauf der PRSA (Bauer et al., 2006c)

Abbildung 3 zeigt den Ablauf der PRSA. Die schwarzen Punkte in Abschnitt A bezeichnen jeweils einen Ankerpunkt v . Die markierten Abschnitte hierum in B zeigen die definierten Segmente S der Länge L . In D und E ist der NN-Abstand gegen den Index des PRSA Signals aufgetragen.

Alternativ zur reinen Änderung der Schlag-zu-Schlag-Abstände kann auch eine aufwändigere Formel zur Festlegung von Ankerpunkten herangezogen werden. Beispielsweise können jeweils Mittelwerte aus benachbarten Daten errechnet werden. Die Zahl der gemittelten Werte T dient hier als ein Tiefpass-Filter.

$$\frac{1}{T} \sum_{j=0}^{T-1} x_{i+j} > \frac{1}{T} \sum_{j=1}^T x_{i-j}$$

(Bauer et al., 2006c)

3.6. Spektralanalyse

Für die Erstellung des Spektrogramms wurde zunächst die Methode nach Welch (Welch, 1967) angewandt. Hierzu wurde das Signal in K Abschnitte von der Länge L unterteilt. Der Beginn der Abschnitte lag im Abstand D zueinander:

$$x^i(n) = x(n + iD)$$

wobei

$$i = 0, 1, \dots, K - 1$$

und

$$n = 0, 1, \dots, M - 1$$

Die Blöcke wurden mit einer Fensterfunktion $w(n)$ bewertet, nun erfolgte die Spektralschätzung:

$$P_{xx}^W(e^{j\omega}) = \frac{1}{\alpha KL} \sum_{i=0}^{K-1} \left| \sum_{n=0}^{L-1} x^i(n) w(n) e^{-j\omega n} \right|^2$$

wobei

$$i = 0, 1, \dots, K - 1$$

3.6.1. Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0.04 bis 0.15 Hz

Zur Berechnung der LF wurde die Fläche des Spektrogramms im Bereich von 0,04 – 0,15Hz errechnet und in ms² angegeben.

3.6.2. Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0.15 bis 0.40 Hz

Zur Berechnung der HF wurde die Fläche des Spektrogramms im Bereich von 0,15 – 0,40Hz errechnet und in ms² angegeben.

3.7. SDNN

Zur Berechnung der SDNN wird das arithmetische Mittel aus allen NN-Abständen gebildet.

$$X(A) = \frac{NN_1 + NN_2 + \dots + NN_z}{z - 1}$$

Wobei n einen NN darstellt.

Anschließend wird die Quadratwurzel der Varianz, die Standardabweichung, berechnet.

$$s(A) = \sqrt{\frac{(NN_1 - X)^2 + (NN_2 - X)^2 + \dots + (NN_z - X)^2}{z - 1}}$$

3.8. RMSSD

Zur Berechnung der RMSSD werden zunächst die Differenzen aller benachbarten NN-Abstände gebildet und das Quadrat hieraus gebildet. Anschließend wird aus allen quadrierten Abständen der Mittelwert gebildet und hieraus die Wurzel gezogen.

$$X(A) = \sqrt{\frac{1}{n-1} \left(\sum_{i=1}^{n-1} (NN_i - NN_{i+1})^2 \right)}$$

3.9. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS 20.0.

Die Korrelation zwischen zwei kontinuierlichen Variablen wurde anhand Pearsons Korrelationskoeffizienten überprüft. Übereinstimmungen zwischen zwei kontinuierlichen Variablen wurden mit der Methode von Bland und Altman analysiert (Bland and Altman, 1986). Hierzu wird die Differenz zweier Messmethoden gegen den Mittelwert beider Methoden in einem Punktdiagramm abgetragen. Als Grenzwert für die Übereinstimmung der Messmethoden wird die mittlere Differenz beider Methoden \pm das 1.96 fache der Standardabweichung festgelegt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0.05$ gewählt.

4. Ergebnisse

4.1. Rohsignal:

Das aufgezeichnete Rohsignal enthielt zahlreiche Artefakte. In der manuellen Auswertung wurden $16\% \pm 10.4\%$ des aufgezeichneten EKG-Signals als Artefakt markiert.

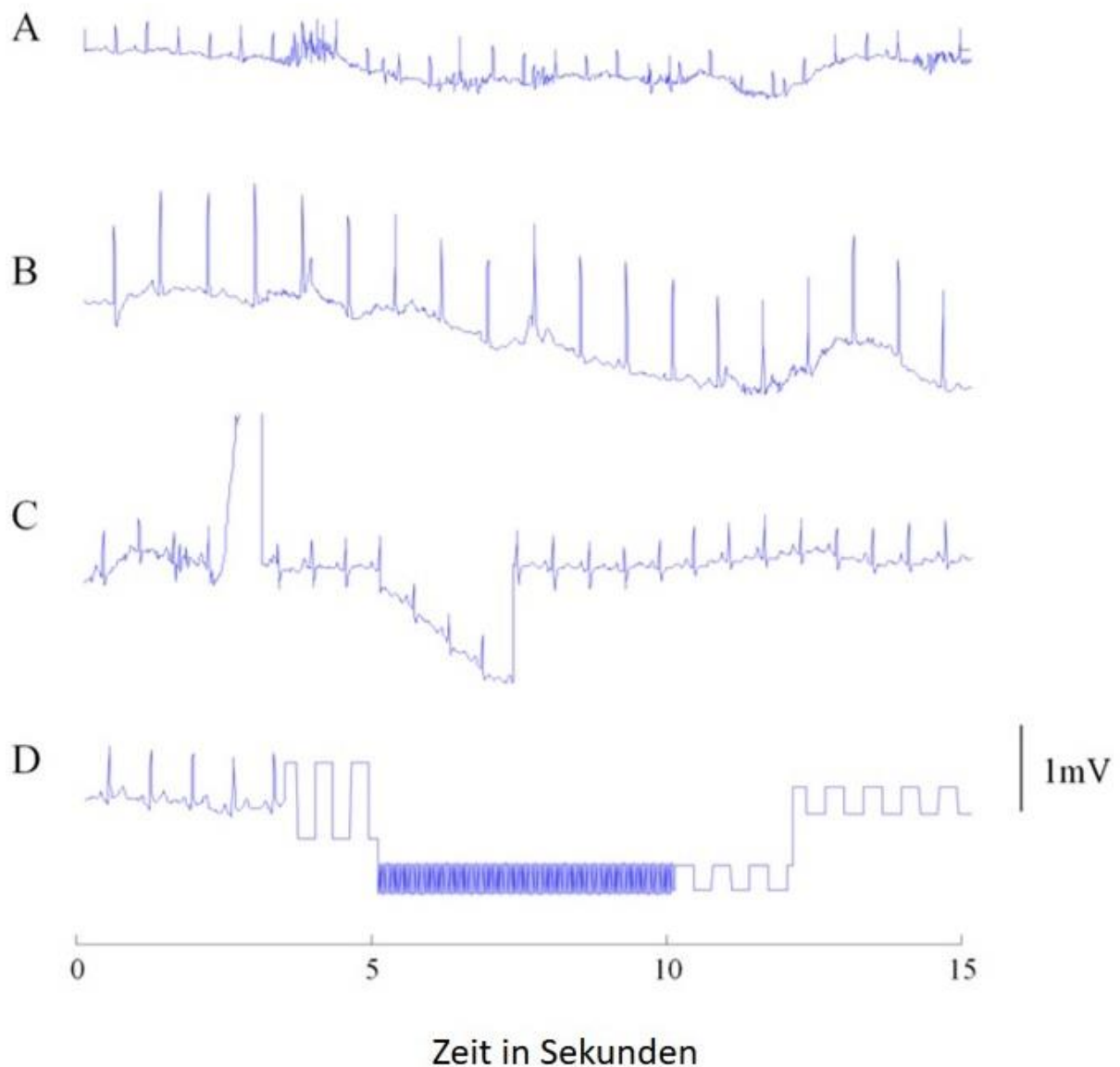


Abbildung 8: Beispiel für das vorhandene Rohsignal (Eick et al., 2014)

Abbildung 7 zeigt Beispiele unterschiedlicher Artefakte im aufgezeichneten Rohsignal. A zeigt hochfrequente Artefakte, vermutlich ausgelöst durch muskuläre Aktivität. B und C zeigen unterschiedliche Formen der Grundlinienschwankung, D zeigt Artefakte durch Signalunterbrechung.

4.2. Korrelation von $DC_{\text{Pan-Thom}}$ und DC_{manu}

Mit dem etablierten Pan-Thompkins Algorithmus zeigte sich eine geringe Korrelation zwischen der manuellen Auswertung als Gold-Standard und der automatisierten Auswertung. Bei einem T-Wert in der PRSA Berechnung von 1 konnte ein Korrelationskoeffizient von $r= 0.371$, $p<0.001$ erzielt werden. Durch einen faktischen Low-Pass-Filter mit Anwendung von $T=5$ wurde der Korrelationskoeffizient auf $r= 0.427$, $p= <0.001$ erhöht. Die Einführung des Tief-Pass-Filters erhöhte also die Korrelation.

4.3. Korrelation von DC_{autoneu} und DC_{manu}

Die höchste Korrelation zwischen beiden Auswertungsmethoden zeigte sich bei der DC. Abhängig vom T-Wert, welcher im Rahmen der PRSA Analyse angewendet wurde, zeigten sich Korrelationskoeffizienten zwischen $r=0.903$, $p=<0.001$ ($T=1$) und $r= 0.983$, $p=<0.001$ ($T=5$). Eine deutliche Steigerung ist bis zu einem Wert von $T=5$ zu erkennen. Bei $T=1$ zeigt sich ein durchschnittlicher

Unterschied zwischen DC_{autoneu} und DC_{manu} von $-1.12\text{ms} \pm 1.69\text{ms}$ mit einem Übereinstimmungsbereich von -4.43 bis 2.12ms . Für $T=5$ wiederum zeigt sich nur noch ein durchschnittlicher Unterschied zwischen DC_{autoneu} und DC_{manu} von $-0.23\text{ms} \pm 0.49\text{ms}$. Mit einem Übereinstimmungsbereich von -1.19ms bis 0.73ms .

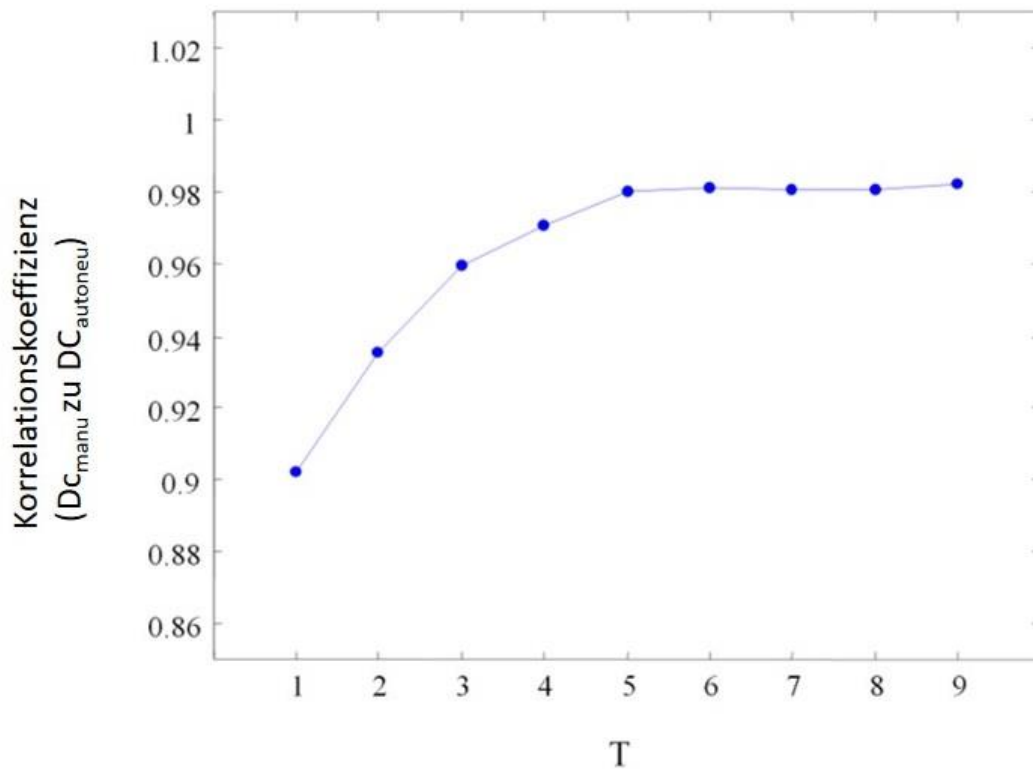


Abbildung 8 zeigt den Anstieg des Korrelationskoeffizienten zwischen der DC, berechnet aus dem manuell ausgewerteten Signal, und der DC aus dem Signal welches mittels des neuen Algorithmus ausgewertet wurde, in Abhängigkeit des benutzten T-Wertes.

Abbildung 9 zeigt den Unterschied zwischen der manuell ausgewerteten DC und der automatisiert ausgewerteten DC in Millisekunden in Abhängigkeit von der durchschnittlichen DC in A für T=1 und in B für T=5.

Abbildung 9: Unterschiede der DC_{manu} und $DC_{autoneu}$ für A: T=1 und B: T=5 (Eick et al., 2014)

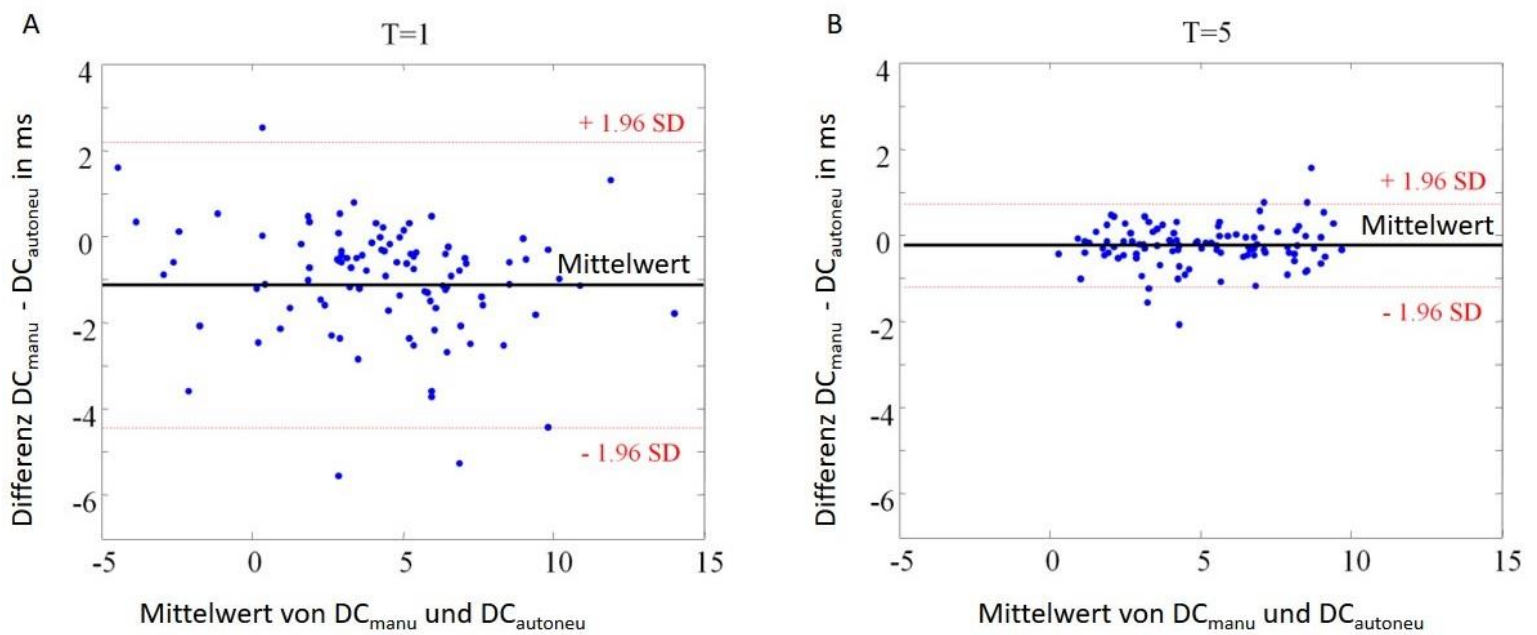


Abbildung 9: Korrelation für DC_{autoneu} und DC_{manu} mit A: $T=1$ und B: $T=5$ (Eick et al., 2014)

Abbildung 10 zeigt die Korrelation der DC aus dem automatisch ausgewerteten Signal und der DC aus dem manuell nachbearbeiteten Signal in A für $T=1$ und in B für $T=5$

4.4. Standardabweichung der Schlag-zu-Schlag Intervalle

Im Vergleich der Auswertungsmethoden bei der SDNN zeigte sich eine deutlich geringere Korrelation. Während der etablierte Algorithmus eine Korrelation von $r=0.294$, $p=0.003$ zeigt, konnte diese mit Hilfe der neuen Methode auf $r=0.653$, $p<0.001$ gesteigert werden.

4.5. Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen

Für die Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (RMSSD) zeigt sich eine Korrelation zwischen der manuellen Auswertung und der automatisierten Auswertung mittels neuem Algorithmus mit $r=0.761$, $p<0.001$. Bei Auswertung mit Hilfe des

Verfahren von Pan und Thompkins zeigt sich eine Korrelation mit $r=0.208$
 $p=0.038$.

4.6. LF

Beim Anteil der niederfrequenten Schwingungen zeigt sich bei Analyse mittels Pan Thompkins keine signifikante Korrelation zur manuellen Auswertung ($r=0.148$; $p=0.145$). Bei Anwendung des neuen Mechanismus kann eine Korrelation mit $r=0.278$ erreicht werden ($p=0.005$).

4.7. HF

Im hochfrequenten Bereich der Spektralanalyse zeigt die etablierte Analyse keine signifikante Korrelation zur manuellen Auswertung ($r=0.105$; $p=0.304$). Durch den Wechsel zum neuen Algorithmus zeigt sich eine signifikante Korrelation ($r=0.603$; $p<0.001$).

5. Diskussion

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es möglich ist aus dem EKG-Signal, welches im klinischen Alltag erhoben wird, Parameter für die autonome Funktion des Herzens automatisiert zu berechnen. Insbesondere ist für diese Berechnung keine aufwändige manuelle Nachbearbeitung des Rohsignals notwendig. Der Einfluss der zahlreichen Artefakte und nicht stationären Phänomene kann durch einen automatisierten Algorithmus entfernt beziehungsweise durch die Form der Berechnung minimiert werden. Am deutlichsten kann diese Erkenntnis aufgrund des speziellen Berechnungsmodus für die DC gezeigt werden. Weitere Verbesserungen können erreicht werden, indem ein Tiefpass-Filter in den PRSA-Algorithmus eingebaut wird.

Die Korrelation zwischen der manuellen Auswertung und der automatisierten Auswertung kann so im Vergleich zu einer etablierten Methode zur R-Zackenerkennung deutlich verbessert werden. Dies gilt für alle berechneten Parameter der autonomen Herzfunktion, als LF, HF, SDNN und RMSSD aber insbesondere für die DC.

Die automatisierte R-Zacken-Erkennung stellt eine große Herausforderung dar. Besonders schwierig gestaltet es sich, wenn das vorliegende Rauschen stark Artefakt behaftet ist, wie es im klinischen Alltag üblich ist.

Es gibt eine Vielzahl von Algorithmen zur Detektion von QRS-Komplexen, wobei abhängig von der Herangehensweise unterschiedliche Formen von Rauschen besser oder schlechter gefiltert werden können (Friesen et al., 1990, Kohler et al., 2002).

Alle Systeme zur R-Zacken-Erkennung arbeiten für gewöhnlich mit zwei Arbeitsschritten. Zunächst wird das Signal gefiltert und vorverarbeitet. Dies dient dazu, die spezielle Form des QRS-Komplexes zu betonen. Hierzu wird reines Rauschen wie Grundlinienschwankungen oder Rauschen aufgrund von schlechten Oberflächenkontakten entfernt. Anschließend folgt der Schritt zur eigentlichen R-Zacken-Erkennung.

In dieser Arbeit wurden zur Vorverarbeitung ein Tiefpass- sowie ein Bandpass-Filter verwendet. Nach anschließender Mittelung des Signals wurde ein Shannon Energy Envelop angewandt. Durch diese Bearbeitung des Rohsignals konnte erreicht werden, dass starke Varianzen zwischen einzelnen QRS-Komplexen ausgeglichen werden. Zusätzlich sind neben dem reinen Rauschen auch die P- und T-Wellen neutralisiert. Die Hilbert-Transformation, wie sie in diesem Ansatz Verwendung findet, ist ein bemerkenswert einfacher Ansatz zur Detektion von R-Zacken aus vorverarbeiteten Daten. Sie geht davon aus, dass das Signal zyklischen Veränderungen unterliegt, sodass für jeden Zeitpunkt die aktuelle Phase des Zyklus berechnet wird. Hierbei stellt jede Nullphase eine R-Zacke dar. Der folgende gleitende Mittelwert wird genutzt, um niederfrequente Grundlinienveränderung zu entfernen, welche auftreten können, wenn sich die QRS Amplitude plötzlich ändert. Manikandan und Kollegen haben kürzlich diesen Ansatz an 48 EKGs aus der MIT-BH Datenbank getestet. Der Algorithmus erzielte eine durchschnittliche Detektionsrate von 99.80% (Manikandan and Soman, 2012), in etwas abgewandelter Form konnten auch Zhu und Dong die Effektivität dieser Methode mit einer Detektionsrate von 99.83% an der MIT-BH-Datenbank zeigen (Zhu and Dong, 2013). Dies bestätigt die hohe Korrelation, die in dieser Arbeit gezeigt werden konnte.

Die am weitesten verbreitete Variante der Vorverarbeitung nutzt zunächst eine Form der Bandpass-Filterung und anschließend eine Ableitung des Signals. Hierdurch wird der prägnante steile Anstieg der R-Zacke als Unterscheidungskriterium zu den P- und T-Wellen genutzt. Hieraus ergeben sich auch die entsprechenden Limitierungen, so kann nach der Vorverarbeitung noch nicht sicher zwischen einer steilen T-Welle und einer R-Zacke unterschieden werden. Dieser Vorgang muss im zweiten Abschnitt erfolgen. Die Unterscheidung erfolgt nun mit Hilfe von Schwellenwerten, welche jeweils an die aktuellen Werte der vorangegangenen R-Zacken angepasst werden. Mit den publizierten Algorithmen konnten nur geringere Detektionsraten erzielt werden. Mit einem der bekanntesten Algorithmen von Hamilton und Tompkins konnte eine Detektionsrate von 99.46% erzielt werden. (Hamilton and Tompkins, 1986) Der in dieser Arbeit als Vergleich verwendete Ansatz von Pan und Tompkins erreichte

lediglich eine Detektionsrate von 99.3%, bezogen auf die MIT-BH (Pan and Tompkins, 1985). Die Art der Berechnung bringt entsprechende Nachteile mit sich. Aufgrund der Notwendigkeit zur Definierung der Schwellenwerte besteht immer eine Lernphase. In der Lernphase zu Beginn der EKG-Auswertung können noch keine R-Zacken erkannt werden, ein Teil der erhobenen Daten wird also nicht in die Auswertung einbezogen. Zusätzlich müssen bereits bei der Erstellung des Algorithmus bestimmte Annahmen über die Abstände der QRS-Komplexe getroffen werden. Zumeist wird bereits im Vorfeld definiert, in welchem Abstand, bezogen auf vorangegangene NN-Abstände, ein erneuter QRS-Komplex zu erwarten ist. Ebenso beziehen sich die Schwellenwerte stets auf die vorherigen QRS-Komplexe. Schnelle Wechsel in der Amplitude der QRS-Komplexe können so sowohl falsch positive wie auch falsch negative R-Zacken erzeugen. (Kohler et al., 2002)

Eine weitere etablierte Vorgehensweise ist die Wavelet-Transformation. Hierbei wird, oftmals nach erster Filterung des Signals, die EKG-Kurve mit Hilfe eines Mutter-Wavelets analysiert. Nachdem ein Wavelet ausgewählt wurde, welches zur Analyse verwendet werden soll, wird dieses in unterschiedlicher Streckung entlang des Signals verschoben und jeweils mit dem Signal verglichen. Durch dieses Vorgehen ist eine gute Auflösung bezogen auf Frequenz und Zeitpunkt möglich. Anschließend wird die Wavelet-Transformierte in den meisten Algorithmen auf Singularitäten untersucht, dieses Vorgehen wurde erstmals von Mallat und Hwang publiziert. Die Singularitäten entsprechen den gesuchten R-Zacken. (Mallat and Hwang, 1992) Verwendung findet dieses Verfahren mit unterschiedlichen Mutter-Wavlets und unterschiedlichen Filtern beispielsweise bei Bohoura und Kollegen mit einer Detektionsrate von 99.7% in der MIT-BH Datenbank. (Bahoura et al., 1997) Li et. al. konnten 2002 mit Hilfe der Wavelet-Transformation eine Technik entwickeln, welche an der MIT-BH ebenso erfolgreich war wie der bei uns zugrundeliegende Mechanismus mit einer Detektionsrate von 99.8%. (Li et al., 1995)

Unsere Methode übertrifft auch die bekannten Analysen mittels Hilbert-Huang-Transformation oder Empirical Mode Decomposition. Das Vorgehen hierbei ähnelt stark der Wavelet-Transformation. So wird zunächst das gesamte Signal

in einzelne Bestandteile zerlegt, welche jeweils einen Anteil der Information tragen. Diese Einheiten werden „Intrinsic Mode Functions“ genannt. Anschließend wird die Hilbert-Transformation angewendet, um lokale Maxima zu erkennen. In unserem Beispiel bilden diese Maxima die R-Zacken. (Huang et al., 1998) Xing und Huang konnten mit einem Algorithmus, der auf dieser Methode basiert, eine Detektionsrate von 99.34% in der MIT-BH erreichen. (Xing and Huang, 2008)

Zusammenfassend lässt sich bezogen auf den verwendeten Algorithmus zur R-Zacken-Erkennung sagen, dass er die bekannten bestehenden Algorithmen in der wichtigsten Referenzdatenbank übertrifft oder zumindest gleichwertig ist.

Die Verwendung von Parametern zur Bestimmung der autonomen Funktion des Herzens gewinnt in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. Eine Schwierigkeit hierbei ist jedoch, dass die meisten Parameter sehr Artefakt anfällig sind. Dies bedingt, dass zur adäquaten Bestimmung der Parameter eine manuelle Bearbeitung des EKG-Signals notwendig ist.

Galinier und seine Kollegen untersuchten im Jahr 2000 die prognostische Bedeutung der LF bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Um eine suffiziente Auswertung zu ermöglichen, war eine manuelle Auswertung notwendig. Alle Bereiche mit intensivem Rauschen mussten aus der Auswertung ausgeschlossen werden. (Galinier et al., 2000) Auch in weiteren Studien war zum Nachweis der prognostischen oder diagnostischen Bedeutung der HRV jeweils eine vollständige manuelle Nachbearbeitung des EKG notwendig. (Lanza et al., 1998, Quintana et al., 2013a, McLaren et al., 2005, Osterhues et al., 1998, Bauer et al., 2009a, Bauer et al., 2009b, Bauer et al., 2006a) Dies war bislang stets erforderlich, da HRV-Parameter sehr empfindlich für Artefakte sind und keine ausreichend gute automatisierte Auswertung validiert wurde.

Auch unser Algorithmus konnte keine hundertprozentige Übereinstimmung mit der manuellen Auswertung erzielen. Besonders schwierig ist die Auswertung, wenn das erhobene Rohsignal stark rauschbehaftet ist. Ein zusätzlich komplizierender Faktor ist eine geringe Aufzeichnungsqualität, wenn wie im vorliegenden Fall Geräte mit einer niedrigen Auflösung verwendet werden. Dies

ist in der Routineüberwachung in Notaufnahmen oder auf Intensivstationen zumeist der Fall.

Daher ist es entscheidend, die HRV mit Methoden zu bestimmen, die besonders unanfällig für Artefakte, nicht stationäre Phänomene und Rauschen sind. In unserer Analyse zeigten die SDNN, RMSD, LF und HF eher geringe Korrelationen. Daher sind diese Standardparameter unter den suboptimalen Bedingungen als nicht sehr zuverlässig für eine automatisierte Berechnung einzuordnen. Im Vergleich zu diesen Varianten ist die PRSA-gestützte Analyse mit Bestimmung der DC eine solide Technik um wiederkehrende Muster auch bei Rauschen und nichtstationären-Phänomenen zu erkennen.

Es konnte bereits in der Vergangenheit gezeigt werden, dass durch Anwendung der PRSA der Schwellenwert für die Erkennung von Quasi-Periodizitäten um 75% gesenkt werden kann.(Bauer et al., 2006c)

Eine weitere Verbesserung der Übereinstimmung zwischen dem manuell ausgewerteten und dem automatisiert erstellten PRSA Signal kann erreicht werden, indem ein Tiefpass-Filter zum PRSA-Algorithmus ergänzt wird.

Die DC konnte bereits in vorangegangenen Studien als starker unabhängiger Marker mit prognostischer Bedeutung gezeigt werden.

Sie konnte als unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität sowie die kardiovaskuläre Mortalität bei Postinfarkt Patienten ermittelt werden.(Bauer et al., 2006a) Bei Überlebenden eines akuten Myokardinfarkts konnte im Rahmen der ISAR-Risk Studie gezeigt werden, dass die Vorhersagekraft der DC der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Standardwerten der HRV überlegen ist (Bauer et al., 2009b, Bauer et al., 2009a)

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitierungen auf, die für die Bewertung entscheidend sind. So konnte zwar eine sehr gute Übereinstimmung zwischen dem manuell ausgewerteten EKG und der automatisiert generierten Messung der DC erzielt werden, es besteht jedoch weiterhin ein Unterschied. Ob dieser Unterschied eine klinische Bedeutung hat, ist nicht bekannt und sollte weiter untersucht werden.

Wir haben zur weiteren Verbesserung des Mechanismus einen Tiefpass-Filter in den PRSA-Algorithmus eingeführt. Hochfrequente Schwingungen der Herzfrequenz werden durch diese Maßnahme unterdrückt. Die klinische Bedeutung der Tiefpass-gefilterten DC ist bislang nicht untersucht worden und muss in weiteren klinischen Studien bewiesen oder widerlegt werden.

Zusammenfassend haben wir einen neuen Ansatz entwickelt und validiert, welcher uns erlaubt, vollautomatisch ohne manuelle Intervention die autonome Funktion des Herzens aus rauschbelasteten Signalen zu berechnen. Die automatisiert generierte DC zeigte eine gute Übereinstimmung mit manuell bearbeiteten Daten. Weitere Studien sind notwendig, um die klinische Bedeutung von automatisiert berechneter DC in unterschiedlichen klinischen Bedingung zu testen.

6. Zusammenfassung

Die Beurteilung der autonomen Funktion des Herzens hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie wird zur Diagnostik und zum Therapie-Monitoring sowie zur Prognoseabschätzung in vielen Bereichen der Medizin eingesetzt. Für eine weitere Verbreitung und den regelmäßigen Einsatz in der Routineversorgung ist die unkomplizierte Erhebung dieser Parameter entscheidend. Die bislang existierenden Parameter sind jedoch relativ empfindlich gegenüber Artefakten und bedürfen daher einer aufwendigen manuellen Nachbearbeitung des erhobenen EKG-Signals. Im Rahmen dieser Studie haben wir einen Auswertungsalgorithmus entwickelt und validiert, der es erlaubt, die autonome Funktion des Herzens vollautomatisch aus einem Routine-EKG mit geringer Auflösung zu bestimmen. Die verwendeten EKGs zur Entwicklung und Validierung des Mechanismus stammen aus einer Studie an Patienten in einer Notaufnahme. Alle Daten wurden im klinischen Alltag und ohne zusätzlichen Aufwand für das Personal oder die Patienten erhoben. Zur Erkennung der QRS Komplexe haben wir einen bestehenden und validierten Algorithmus überarbeitet. Als Vergleich haben wir einen etablierten und weit verbreiteten Algorithmus zur Erkennung von QRS-Komplexen gewählt. Unser Verfahren zeigte eine höhere Korrelation mit der manuellen Auswertung für mehrere HRV-Parameter. Um die Zuverlässigkeit weiter zu steigern, haben wir anschließend die Dezelerationskapazität des Herzens (DC) als etablierten Marker für die HRV um einen Tiefpassfilter erweitert. Hier zeigte sich eine außerordentlich hohe Korrelation mit dem manuell ausgewerteten EKG-Signal. Durch das beschriebene Verfahren kann die autonome Funktion des Herzens deutlich schneller, einfacher und kostengünstiger ermittelt werden als mit den Standardverfahren. Als Grundlage diente eine EKG-Aufzeichnung aus dem klinischen Alltag in niedriger Qualität. Diese Methode stellt also eine Möglichkeit dar, aus den Daten, die aktuell schon in großer Zahl in vielen medizinischen Einrichtungen anfallen, die autonome Funktion des Herzens zu bestimmen. Die DC mit Tiefpassfilter ist bislang nicht bezüglich ihrer klinischen Bedeutung untersucht worden. In weiteren Studien sollte dieser Parameter und seine

Bedeutung für die Diagnostik sowie Therapieüberwachung bei unterschiedlichen Krankheitsbildern untersucht werden.

7. Literaturverzeichnis

- AHMAD, S., RAMSAY, T., HUEBSCH, L., FLANAGAN, S., MCDIARMID, S., BATKIN, I., MCINTYRE, L., SUNDARESAN, S. R., MAZIAK, D. E. & SHAMJI, F. M. 2009. Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults. *PLoS One*, 4, e6642.
- ANDRESEN, D. 2007. Epidemiologie des plötzlichen Herztodes. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 44, 188-193.
- ARSENOS, P., MANIS, G., DILAVERIS, P., TSIACHRIS, D., SIDERIS, S., SKIADAS, I., SOTIROPOULOS, I., KALIKAZAROS, I., TOUSOULIS, D. & GATZOULIS, K. 2014. Decreased deceleration capacity of heart rate detects heart failure patients at risk for malignant ventricular arrhythmias. *Hospital chronicles*, 9, 258.
- BAHOURA, M., HASSANI, M. & HUBIN, M. 1997. DSP implementation of wavelet transform for real time ECG wave forms detection and heart rate analysis. *Computer methods and programs in biomedicine*, 52, 35-44.
- BALOGH, S., FITZPATRICK, D. F., HENDRICKS, S. E. & PAIGE, S. R. 1993. Increases in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacology Bulletin*.
- BARNABY, D., FERRICK, K., KAPLAN, D. T., SHAH, S., BIJUR, P. & GALLAGHER, E. J. 2002. Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Academic emergency medicine*, 9, 661-670.
- BASSI, A., COLIVICCHI, F., SANTINI, M. & CALTAGIRONE, C. 2007. Cardiac autonomic dysfunction and functional outcome after ischaemic stroke. *European journal of neurology*, 14, 917-922.
- BAUER, A., BARTHEL, P., MULLER, A., ULM, K., HUIKURI, H., MALIK, M. & SCHMIDT, G. 2009a. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. *J Electrocardiol*, 42, 597-601.
- BAUER, A., BARTHEL, P., SCHNEIDER, R., ULM, K., MULLER, A., JOEINIG, A., STICH, R., KIVINIEMI, A., HNATKOVA, K., HUIKURI, H., SCHOMIG, A., MALIK, M. & SCHMIDT, G. 2009b. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *European Heart Journal*, 30, 576-583.
- BAUER, A., KANTELHARDT, J. W., BARTHEL, P., SCHNEIDER, R., MÄKIKALLIO, T., ULM, K., HNATKOVA, K., SCHÖMIG, A., HUIKURI, H. & BUNDE, A. 2006a.

- Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *The lancet*, 367, 1674-1681.
- BAUER, A., KANTELHARDT, J. W., BUNDE, A., BARTHEL, P., SCHNEIDER, R., MALIK, M. & SCHMIDT, G. 2006c. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 364, 423-434.
- BAUMERT, J., FREY, A. & ADT, M. 1995. [Analysis of heart rate variability. Background, method, and possible use in anesthesia]. *Der Anaesthetist*, 44, 677-686.
- BERGH, J., EKSTEDT, F. & LINDBERG, M. 2007. *Wavelets mit Anwendungen in Signal-und Bildverarbeitung*, Springer-Verlag.
- BIGGER, J. T., JR., FLEISS, J. L., STEINMAN, R. C., ROLNITZKY, L. M., KLEIGER, R. E. & ROTTMAN, J. N. 1992. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 85, 164-71.
- BIRKHOFFER, A., GEISSENDOERFER, J., ALGER, P., MUELLER, A., RENTROP, M., STRUBEL, T., LEUCHT, S., FÖRSTL, H., BÄR, K.-J. & SCHMIDT, G. 2013. The deceleration capacity—a new measure of heart rate variability evaluated in patients with schizophrenia and antipsychotic treatment. *European Psychiatry*, 28, 81-86.
- BLAND, J. M. & ALTMAN, D. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The lancet*, 327, 307-310.
- BRISINDA, D., SORBO, A. R., DI GIACOPO, R., VENUTI, A., BENTIVOGLIO, A. R. & FENICI, R. 2014. Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy. *Journal of the neurological sciences*, 336, 197-202.
- BROWN, H., DIFRANCESCO, D. & NOBLE, S. 1979. How does adrenaline accelerate the heart?
- CAMM, A. J., MALIK, M., BIGGER, J., BREITHARDT, G., CERUTTI, S., COHEN, R. J., COUMEL, P., FALLEN, E. L., KENNEDY, H. L. & KLEIGER, R. E. 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17, 354-381.
- CARNEY, R. M., BLUMENTHAL, J. A., STEIN, P. K., WATKINS, L., CATELLIER, D., BERKMAN, L. F., CZAJKOWSKI, S. M., O'CONNOR, C., STONE, P. H. & FREEDLAND, K. E. 2001. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*, 104, 2024-2028.

- CHEN, W. L. & KUO, C. D. 2007. Characteristics of heart rate variability can predict impending septic shock in emergency department patients with sepsis. *Academic emergency medicine*, 14, 392-397.
- COLIVICCHI, F., BASSI, A., SANTINI, M. & CALTAGIRONE, C. 2005. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke. *Stroke*, 36, 1710-1715.
- CORREIA, M. J., COUTINHO, C., CONCEIÇÃO, I., ALMEIDA, A., CANTINHO, G., BORDALO E SÁ, A. & OLIVEIRA, E. 2005. Role of heart rate variability in the assessment of autonomic dysfunction in type I familial amyloidotic polyneuropathy. *Folia Cardiol*, 12, 459-462.
- DAUBECHIES, I. 1988. Orthonormal Bases of Compactly Supported Wavelets. *Communications on Pure and Applied Mathematics*, 41, 909-996.
- DIFRANCESCO, D. 2006. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacological research*, 53, 399-406.
- DIFRANCESCO, D. 2010. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circulation research*, 106, 434-446.
- DIFRANCESCO, D. & TROMBA, C. 1988. Inhibition of the hyperpolarization-activated current (if) induced by acetylcholine in rabbit sino-atrial node myocytes. *The Journal of physiology*, 405, 477.
- EICK, C., RIZAS, K. D., MEYER-ZÜRN, C. S., GROGA-BADA, P., HAMM, W., KRETH, F., OVERKAMP, D., WEYRICH, P., GAWAZ, M. & BAUER, A. 2015. Autonomic Nervous System Activity as Risk Predictor in the Medical Emergency Department: A Prospective Cohort Study. *Critical care medicine*, 43, 1079-1086.
- EICK, C., RIZAS, K. D., ZUERN, C. S. & BAUER, A. 2014. Automated assessment of cardiac autonomic function by means of deceleration capacity from noisy, nonstationary ECG signals: validation study. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 19, 122-128.
- EINTHOVEN, W. 1903. Die galvanometrische Registrierung des menschlichen Elektrokardiogramms, zugleich eine Beurtheilung der Anwendung des Capillar-Elektrometers in der Physiologie. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 99, 472-480.
- FILIPOVIC, M., JEGER, R., PROBST, C., GIRARD, T., PFISTERER, M., GÜRKE, L., SKARVAN, K. & SEEBERGER, M. D. 2003. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause

- mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 42, 1767-1776.
- FRIESEN, G. M., JANNETT, T. C., JADALLAH, M. A., YATES, S. L., QUINT, S. R. & NAGLE, H. T. 1990. A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 37, 85-98.
- GALINIER, M., PATHAK, A., FOURCADE, J., ANDRODIAS, C., CURNIER, D., VARNOUS, S., BOVEDA, S., MASSABUAU, P., FAUVEL, M. & SENARD, J. 2000. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *European heart journal*, 21, 475-482.
- GERRITSEN, J., DEKKER, J. M., TENVOORDE, B. J., KOSTENSE, P. J., HEINE, R. J., BOUTER, L. M. & HEETHAAR, R. M. 2001. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease - The Hoorn study. *Diabetes Care*, 24, 1793-1798.
- GRAATSMA, E., MULDER, E., VASAK, B., LOBMAIER, S., PILDNER VON STEINBURG, S., SCHNEIDER, K., SCHMIDT, G. & VISSER, G. 2012. Average acceleration and deceleration capacity of fetal heart rate in normal pregnancy and in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25, 2517-2522.
- GROSSMANN, A. & MORLET, J. 1984. Decomposition of Hardy Functions into Square Integrable Wavelets of Constant Shape. *Siam Journal on Mathematical Analysis*, 15, 723-736.
- GUZZETTI, S., LA ROVERE, M. T., PINNA, G. D., MAESTRI, R., BORRONI, E., PORTA, A., MORTARA, A. & MALLIANI, A. 2005. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *European heart journal*, 26, 357-362.
- HAMILTON, P. S. & TOMPKINS, W. J. 1986. Quantitative investigation of QRS detection rules using the MIT/BIH arrhythmia database. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 1157-1165.
- HOKE, R. S., MÜLLER-WERDAN, U., LAUTENSCHLÄGER, C., WERDAN, K. & EBELT, H. 2012. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. *Clinical Research in Cardiology*, 101, 139-147.

- HON EH, L. S. 1963. Electronic Evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol*, 87, 814-26.
- HOYER, D., MAESTRI, R., TERESA LA ROVERE, M. & DOMENICO PINNA, G. 2008. Autonomic response to cardiac dysfunction in chronic heart failure: a risk predictor based on autonomic information flow. *Pacing and clinical electrophysiology*, 31, 214-220.
- HUANG, C.-T., TSAI, Y.-J., LIN, J.-W., RUAN, S.-Y., WU, H.-D. & YU, C.-J. 2014. Application of heart-rate variability in patients undergoing weaning from mechanical ventilation. *Critical Care*, 18, 1.
- HUANG, C. J., KUOK, C. H., KUO, T., HSU, Y. W. & TSAI, P. S. 2006. Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 50, 542-548.
- HUANG, N. E., SHEN, Z., LONG, S. R., WU, M. C., SHIH, H. H., ZHENG, Q., YEN, N.-C., TUNG, C. C. & LIU, H. H. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 1998. The Royal Society, 903-995.
- INGJALDSSON, J. T., LABERG, J. C. & THAYER, J. F. 2003. Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. *Biological psychiatry*, 54, 1427-1436.
- JALIFE, J. & MICHAELS, D. 1994. Neural control of sinoatrial pacemaker activity. *Vagal Control of The Heart: Experimental Basis And Clinical Implications. Armonk: Futura*, 173-205.
- KHOO, M. C., BELOZEROFF, V., BERRY, R. B. & SASSOON, C. S. 2001. Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea: effects of long-term CPAP therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164, 807-812.
- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H.-C., HEIDBUCHEL, H. & HENDRIKS, J. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the

- ESCEndorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, ezw313.
- KLEIGER RE, M. J., BIGGER JT, MOSS AJ 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 59, 256-62.
- KOHLER, B.-U., HENNIG, C. & ORGLMEISTER, R. 2002. The principles of software QRS detection. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 21, 42-57.
- LA ROVERE, M. T., PINNA, G. D., MAESTRI, R., MORTARA, A., CAPOMOLLA, S., FEBBO, O., FERRARI, R., FRANCHINI, M., GNEMMI, M. & OPASICH, C. 2003. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *circulation*, 107, 565-570.
- LAITIO, T., JALONEN, J., KUUSELA, T. & SCHEININ, H. 2007. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesthesia & Analgesia*, 105, 1548-1560.
- LANZA, G. A., GUIDO, V., GALEAZZI, M. M., MUSTILLI, M., NATALI, R., IERARDI, C., MILICI, C., BURZOTTA, F., PASCERI, V., TOMASSINI, F., LUPI, A. & MASERI, A. 1998. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 82, 1323-8.
- LEVY, M. N. 1971. Brief reviews sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulation research*, 29, 437-445.
- LI, C., ZHENG, C. & TAI, C. 1995. Detection of ECG characteristic points using wavelet transforms. *IEEE Transactions on biomedical Engineering*, 42, 21-28.
- LOW, P. 2016. Autonomes Nervensystem. www.merckmanuals.com: Merck Manuals
- LÜSCHER, T. 2014. Anatomie und Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems. *Herz-Kreislauf*. Springer.
- MAESTRI, R., PINNA, G. D., ACCARDO, A., ALLEGRINI, P., BALOCCHI, R., D'ADDIO, G., FERRARIO, M., MENICUCCI, D., PORTA, A. & SASSI, R. 2007. Nonlinear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients: redundancy and comparative clinical value. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 18, 425-433.
- MALIK, M., FARRELL, T., CRIPPS, T. & CAMM, A. J. 1989. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*, 10, 1060-74.

- MALLAT, S. 1999. *A wavelet tour of signal processing*, Academic press.
- MALLAT, S. & HWANG, W. L. 1992. Singularity detection and processing with wavelets. *IEEE transactions on information theory*, 38, 617-643.
- MANIKANDAN, M. S. & SOMAN, K. P. 2012. A novel method for detecting R-peaks in electrocardiogram (ECG) signal. *Biomedical Signal Processing and Control*, 7, 118-128.
- MASER, R. E., LENHARD, J. M. & DECHERNEY, S. G. 2000. Cardiovascular Autonomic Neuropathy: The Clinical Significance of Its Determination. *The Endocrinologist*, 10, 27&hyphen.
- MASER, R. E., MITCHELL, B. D., VINIK, A. I. & FREEMAN, R. 2003. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes a meta-analysis. *Diabetes care*, 26, 1895-1901.
- MCLAREN, A., KERR, S., ALLAN, L., STEEN, I. N., BALLARD, C., ALLEN, J., MURRAY, A. & KENNY, R. A. 2005. Autonomic function is impaired in elderly stroke survivors. *Stroke*, 36, 1026-1030.
- MCMURRAY, J. J., ADAMOPOULOS, S., ANKER, S. D., AURICCHIO, A., BÖHM, M., DICKSTEIN, K., FALK, V., FILIPPATOS, G., FONSECA, C. & GOMEZ-SANCHEZ, M. A. 2012. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European journal of heart failure*, 14, 803-869.
- MEYER, Y. 1985. Principe d'incertitude, bases hilbertiennes et algebres d'operateurs. *Séminaire Bourbaki*, 28, 209-223.
- NEUHUBER, W. 2009. Anatomie des autonomen Nervensystems. *Das autonome Nervensystem. Kohlhammer, Stuttgart*, 15-44.
- NOLAN, J., BATIN, P. D., ANDREWS, R., LINDSAY, S. J., BROOKSBY, P., MULLEN, M., BAIG, W., FLAPAN, A. D., COWLEY, A. & PRESCOTT, R. J. 1998. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). *Circulation*, 98, 1510-1516.
- NOLAN, J., FLAPAN, A., CAPEWELL, S., MACDONALD, T., NEILSON, J. & EWING, D. 1992. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *British heart journal*, 67, 482-485.
- O'FLAHERTY, D. 1993. Heart rate variability and anaesthesia. *European journal of anaesthesiology*, 10, 419-432.

- OSTERHUES, H.-H., GROSSMANN, G., KOCHS, M. & HOMBACH, V. 1998. Heart-rate variability for discrimination of different types of neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of endocrinological investigation*, 21, 24-30.
- PAN, J. & TOMPKINS, W. J. 1985. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng*, 32, 230-6.
- PERLETH, M. 2003. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom: systematische Übersichten zur Diagnostik, Therapie und Kosten-Effektivität. Asgard-Verlag Hippe.
- PESCHEL, S. K., FEELING, N. R., VÖGELE, C., KAEISS, M., THAYER, J. F. & KOENIG, J. 2016. A systematic review on heart rate variability in Bulimia Nervosa. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 63, 78-97.
- POMERANZ, B., MACAULAY, R. J., CAUDILL, M. A., KUTZ, I., ADAM, D., GORDON, D., KILBORN, K. M., BARGER, A. C., SHANNON, D. C., COHEN, R. J. & ET AL. 1985. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*, 248, H151-3.
- PONTET, J., CONTRERAS, P., CURBELO, A., MEDINA, J., NOVERI, S., BENTANCOURT, S. & MIGLIARO, E. R. 2003. Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *Journal of critical care*, 18, 156-163.
- POP-BUSUI, R., EVANS, G. W., GERSTEIN, H. C., FONSECA, V., FLEG, J. L., HOOGWERF, B. J., GENUTH, S., GRIMM, R. H., CORSON, M. A., PRINEAS, R. & ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES STUDY, G. 2010. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*, 33, 1578-84.
- PRIORI, S. G., BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, C., MAZZANTI, A., BLOM, N., BORGGREFE, M., CAMM, J., ELLIOTT, P. M., FITZSIMONS, D., HATALA, R. & HINDRICKS, G. 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*, ehv316.
- QUINTANA, D. S., GUASTELLA, A. J., MCGREGOR, I. S., HICKIE, I. B. & KEMP, A. H. 2013a. Heart rate variability predicts alcohol craving in alcohol dependent outpatients: Further evidence for HRV as a psychophysiological marker of self-regulation. *Drug and alcohol dependence*, 132, 395-398.

- QUINTANA, D. S., MCGREGOR, I. S., GUASTELLA, A. J., MALHI, G. S. & KEMP, A. H. 2013b. A meta-analysis on the impact of alcohol dependence on short-term resting-state heart rate variability: Implications for cardiovascular risk. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37, E23-E29.
- RICCA-MALLADA, R., MIGLIARO, E. R., PISKORSKI, J. & GUZIK, P. 2012. Exercise training slows down heart rate and improves deceleration and acceleration capacity in patients with heart failure. *Journal of electrocardiology*, 45, 214-219.
- ROCHE, F., GASPOZ, J. M., COURT-FORTUNE, I., MININI, P., PICHOT, V., DUVERNEY, D., COSTES, F., LACOUR, J. R. & BARTHELEMY, J. C. 1999. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation*, 100, 1411-5.
- SCHMIDT, H., HOYER, D., HENNEN, R., HEINROTH, K., RAUCHHAUS, M., PRONDZINSKY, R., HOTTENROTT, K., BUERKE, M., MULLER-WERDAN, U. & WERDAN, K. 2008. Autonomic dysfunction predicts both 1-and 2-month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care Medicine*, 36, 967-970.
- SCHUMER, M. P., JOYNER, S. A. & PFEIFER, M. A. 1998. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum*, 11, 227.
- THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., SIMOONS, M. L., CHAITMAN, B. R. & WHITE, H. D. 2012. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 126, 2020-2035.
- VINIK, A. I., MASER, R. E., MITCHELL, B. D. & FREEMAN, R. 2003. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*, 26, 1553-1579.
- WEISE, F., KRELL, D. & BRINKHOFF, N. 1986a. Acute alcohol ingestion reduces heart rate variability. *Drug and alcohol dependence*, 17, 89-91.
- WEISE, F., MÜLLER, D., KRELL, D., KIELSTEIN, V. & KOCH, R. D. 1986b. Heart rate variability in chronic alcoholics: a follow-up study. *Drug and alcohol dependence*, 17, 365-368.
- WELCH, P. D. 1967. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on audio and electroacoustics*, 15, 70-73.
- XING, H. & HUANG, M. A new QRS detection algorithm based on empirical mode decomposition. 2008 2nd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, 2008. IEEE, 693-696.

YOUNG, T., PALTA, M., DEMPSEY, J., SKATRUD, J., WEBER, S. & BADR, S. 1993.
The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*, 328, 1230-1235.

ZHU, H. & DONG, J. 2013. An R-peak detection method based on peaks of Shannon energy envelope. *Biomedical Signal Processing and Control*, 8, 466-474.

ZIEGLER, D., ZENTAI, C., PERZ, S., RATHMANN, W., HAASTERT, B., MEISINGER, C. & LÖWEL, H. Diminished heart rate variability (HRV) and prolonged QTc interval, but not increased QT dispersion (QTD) are predictors of mortality in the diabetic population. The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study 1989/90. *Diabetes*, 2004. AMER DIABETES ASSOC 1701 N BEAUREGARD ST, ALEXANDRIA, VA 22311-1717 USA, A57-A57.

8. Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertation wurden zu einem früheren Zeitpunkt in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Christian Eick; Konstantinos D. Rizas; Christine S. Zuern; Axel Bauer. Automated Assessment of Cardiac Autonomic Function by Means of Deceleration Capacity from Noisy, Nonstationary ECG Signals: Validation Study. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 5 November 2013

9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Axel Bauer und Prof. Dr. Christine Meyer-Zürn durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. Christian Eick. Die Auswertung der EKGs wurde nach Einarbeitung durch Dr. Christian Eick von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. Christian Eick durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 22.01.2017

10. Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. med. Christine Zürn für die gute Betreuung während der Zeit der Datenerhebung sowie im Rahmen der Erstellung der Arbeit. Ebenfalls danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Axel Bauer für die Überlassung des Themas und dafür, dass er mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten geweckt hat.

Ich danke Herrn Dr. med. Christian Eick für die geduldige und sehr engagierte Betreuung meiner Arbeit. Er hatte stets ein offenes Ohr bei allen Fragen die im Laufe der Zeit aufgetaucht sind.

Ich danke meiner Familie für die großartige Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.