

Aus dem Institut für Präventivmedizin
Direktorin (k): PD Dr. med. habil. R. Stoll

Frequenzanalyse der Herzratenvariabilität in der Präventivmedizin

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizinwissenschaften
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock



vorgelegt von
Matthias Weippert
aus Rostock
Rostock, 2009

Tag der Verteidigung: 08.07.2009

Dekan:	Prof. Dr. E. C. Reisinger
1. Gutachter:	PD. Dr. med. habil. R. Stoll
2. Gutachter:	Prof. Dr. rer. nat. E. A. Pfister
3. Gutachter:	Prof. Dr. Ing. K. Thurow

DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Präventivmedizin der Universität Rostock angefertigt.

Frau PD Dr. med. habil. Regina Stoll möchte ich ganz herzlich für die nun mittlerweile über vierjährige wissenschaftliche Betreuung und Zusammenarbeit sowie die Möglichkeit zur Bearbeitung des Themas danken. Ganz besonders aber auch für das freundschaftliche und ausgesprochen kollegiale Arbeitsklima an ihrem Lehrstuhl, das eine motivierte Auseinandersetzung mit dem Thema überhaupt erst ermöglichte.

Meinen Kollegen/innen Dr. Steffi Kreuzfeld, Dr. Dagmar Arndt, Dr. Mohit Kumar und Reinhard Vilbrandt bin ich zu großem Dank verpflichtet: für ihre unbezahlbare Unterstützung, ihren (nicht nur) fachlichen Rat und die wertvollen Diskussionen; ebenso wie allen anderen Mitarbeiterinnen und Absolventen des Instituts sowie den Probanden, ohne die die Anfertigung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank geht an die Mitarbeiter des Magdeburger Instituts für Arbeitsmedizin insbesondere Frau PD Dr. Irina Böckelmann, Beatrice Thielmann und Prof. Dr. rer. nat. Eberhard A. Pfister, mit denen seit längerem ein außerordentlich wertvoller wissenschaftlicher Austausch stattfindet. Darüber hinaus stellten sie im Rahmen dieser Arbeit Daten für eine Analyse zur Thematik *HRV und kognitive Leistungen* zur Verfügung.

Bei Herrn Professor Dr. Otto Fiedler möchte ich mich ganz herzlich für die unermüdliche Hilfe bei der mathematischen Beschreibung des HRV-Verhaltens unter körperlicher Belastung bedanken.

Prof. Dr. Volker Kretschmer und Dr. Arndt Neuhäuser danke ich für die Durchsicht der Arbeit und ihre wichtigen Hinweise und Anmerkungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei Mia Maries und Lenes Großeltern bedanken, die mir unzählige Male den Rücken frei gehalten hat/haben.

INHALTSVERZEICHNIS

1	THEORETISCHER TEIL.....	1
1.1	Einleitung und Problemstellung.....	1
1.2	Theoretische Grundlagen.....	3
1.2.1	Elektrophysiologie des Herzens.....	3
1.2.2	Periodische Veränderungen der Herzschlagfolge	6
1.2.2.1	Ultra Low Frequency-Bereich des Frequenzspektrums (ULF , $\leq 0,003$ Hz).....	8
1.2.2.2	Very Low Frequency-Bereich des Frequenzspektrums (VLF, 0,003-0,04 Hz).....	10
1.2.2.3	Low Frequency-Bereich des Frequenzspektrums (LF, 0,04 – 0,15 Hz)	13
1.2.2.4	High Frequency-Bereich des Frequenzspektrums (HF, 0,15 – 0,4 Hz).....	17
1.2.3	Determinanten der Herzratenvariabilität	24
1.2.4	Potential der HRV bei präventivmedizinischen Fragestellungen.....	26
2	EMPIRISCHER TEIL.....	39
2.1	Allgemeine Methodik	39
2.1.1	Einschlusskriterien für das Probandenkollektiv	39
2.1.2	Aufzeichnung der R-R-Intervalle.....	40
2.1.3	Datenauswahl und lokale Filterung.....	41
2.1.4	Frequenzanalyse der Herzratenvariabilität.....	42
2.1.5	Statistik	43
2.2	Untersuchungen zum technisch-methodischen Einfluss auf die Frequenzparameter der HRV	48
2.2.1	Untersuchungen zum Einfluss unterschiedlicher Analysemethoden auf das Frequenzspektrum.....	50
2.2.1.1	Ziel	50
2.2.1.2	Methode.....	51
2.2.1.3	Ergebnisse	52
2.2.1.4	Diskussion	58
2.2.2	Untersuchungen zum Einfluss unterschiedlicher Genauigkeit der R-R-Intervallzeitreihen.....	58
2.2.2.1	Ziel	59
2.2.2.2	Methode.....	59
2.2.2.3	Ergebnisse	59
2.2.2.4	Diskussion	62
2.2.3	Untersuchungen zum Einfluss von Artefakten auf das Frequenzspektrum.....	62
2.2.3.1	Ziel	62
2.2.3.2	Methode.....	62
2.2.3.3	Ergebnisse	63
2.2.3.4	Diskussion	65
2.2.4	Untersuchungen zum Einfluss der Artefaktbereinigung auf das Frequenzspektrum	66
2.2.4.1	Ziel	66
2.2.4.2	Methode.....	66
2.2.4.3	Ergebnisse	67
2.2.4.4	Diskussion	70
2.3	Verhalten der HRV bei der Orthostaseregulation – Validierung der verwendeten Frequenzanalysemethode	72
2.3.1	Ziel.....	72
2.3.2	Methode	72
2.3.3	Ergebnisse.....	73

2.3.4	Diskussion.....	75
2.4	Verhalten der Herzratenvariabilität bei der Fahrradergometrie	78
2.4.1	Problem- und Zielstellung.....	78
2.4.2	Methodik.....	80
2.4.3	Ergebnisse.....	82
2.4.4	Diskussion.....	88
2.5	Modellierung des HRV-Verhaltens unter ansteigender Belastung	91
2.5.1	Problem- und Zielstellung.....	91
2.5.2	Methode	91
2.5.3	Anwendung.....	93
2.5.4	Diskussion.....	96
2.6	Verhalten der Herzratenvariabilität bei einer Flugüberwachungssimulation	99
2.6.1	Problem- und Zielstellung.....	99
2.6.2	Methodik.....	101
2.6.3	Ergebnisse.....	106
2.6.3.1	Korrelationen.....	106
2.6.3.2	Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der Herzschlagfrequenz	107
2.6.3.3	Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit	108
2.6.3.4	Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der subjektiven Beanspruchung..	110
2.6.3.5	Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage des Geschlechts	113
2.6.3.6	Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der HRV-Regelweite	114
2.6.3.7	Mittelwertunterschiede zwischen den Versuchen der ATC-Simulation.....	117
2.6.3.7.1	Subjektive Beanspruchung	117
2.6.3.7.2	Primärleistung.....	117
2.6.3.7.3	Sekundärleistung	118
2.6.3.7.4	Physiologische Indikatoren.....	118
2.6.4	Diskussion.....	120
2.7	Verhalten der Herzratenvariabilität bei standardisierten psychomentalen Belastungen	123
2.7.1	Problem- und Zielstellung.....	124
2.7.2	Methodik.....	125
2.7.3	Ergebnisse.....	127
2.7.3.1	Korrelationen Gesamtversuch	127
2.7.3.2	Mittelwertunterschiede Gesamtversuch.....	128
2.7.3.3	Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der Ruhe-HRV.....	131
2.7.3.4	Differenzierte Analyse Vigilanztest	133
2.7.3.4.1	Korrelationen zwischen psychischen und physiologischen Indikatoren.....	133
2.7.3.4.2	Homogenisierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der subjektiven Anstrengung.....	134
2.7.3.4.3	Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der subjektiven Gesamtbeanspruchung.....	135
2.7.4	Diskussion.....	137

2.7.4.1	Gesamtversuch	137
2.7.4.2	Vigilanztest.....	141
2.7.4.3	Determinationstest.....	144
2.7.4.4	Linienverfolgungstest.....	146
2.7.4.5	Simultankapazitätstest	147
2.8	Beanspruchungsmodellierung bei standardisierten psychischen Belastungen auf Grundlage der HRV-Analyse.....	147
2.8.1	Problem und Zielstellung	147
2.8.2	Methode	148
2.8.3	Ergebnis	149
2.8.4	Diskussion.....	151
2.9	Vergleichende Untersuchungen – Herzratenvariabilität bei unterschiedlichen Belastungsformen. 152	
2.9.1	Problem- und Zielstellung.....	152
2.9.2	Methodik.....	152
2.9.3	Ergebnisse.....	153
2.9.4	Diskussion.....	156
2.10	HRV als Bindeglied zwischen Beanspruchungsermittlung und medizinischer Risikostratifizierung	161
2.10.1	Problem- und Zielstellung.....	161
2.10.2	Methodik.....	162
2.10.3	Ergebnisse.....	163
2.10.4	Diskussion.....	170
3	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	175
4	LITERATURVERZEICHNIS	I
5	ANHANG	XXVIII
5.1	Multitask©-Experiment	xxviii
5.2	NASA-Task Load Index	xxxiii
5.3	Wiener Testsystem.....	xxxv

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1.2-1: Sympathische und parasympathische Efferenzen sowie ausgewählte Afferenzen des autonomen Regelzentrums in der Medulla oblongata.	6
Abbildung 1.2-2: Herzschlagfrequenzverlauf (obere Grafik) und Frequenzspektren (untere Grafik) bei einer Kipptischuntersuchung (Ergebnisse eigener Untersuchungen).	7
Abbildung 1.2-3: 6-minütige R-R Intervallaufzeichnung eines männlichen Probanden in sitzender Position bei vergleichbarer mittlerer R-R-Dauer und unterschiedlicher Atemfrequenz (eigene Untersuchungen).	21
Abbildung 1.2-4: Frequenzpower der HRV über der Zeit bei unterschiedlicher Atemfrequenz (kontinuierliche Wavelet-Transformation einer 6-minütigen atemfrequenzgetakteten R-R Aufzeichnung, eigene Untersuchung). Mit zunehmender Atemfrequenz verlagert sich auch die Zentrumsfrequenz der atemassoziierten HRV (HF-Band). Außerdem findet sich eine Abnahme der Frequenzpower (farbcodiert dargestellt als Verlauf von Rot über Violett zu Blau, eigene Untersuchungen).	21
Abbildung 1.2-5: Mögliche Rolle einer eingeschränkten autonomen kardialen Kontrolle bei der Pathogenese koronarer Herzkrankheit und akuter kardiovaskulärer Ereignisse (nach 297).	30
Abbildung 1.2-6: Modell des "Autonomic Space" mit den 8 verschiedenen Modi der autonomen kardialen Kontrolle. Die traditionelle antagonistische Kopplung findet sich als Diagonale mit negativem Anstieg. Koinhibierung und Koaktivierung besitzen je nach relativem Anteil von Aktivierung und Inhibierung multiple Effekte auf die Herzschlagfrequenz (K) (nach 368).	34
Abbildung 1.2-7: Vereinfachtes Modell der Möglichkeiten künstlicher Intelligenz bei der Behandlung psychophysiologischer Messdaten für die Beanspruchungsforschung am Beispiel der HRV und der subjektiven Beanspruchung.	37
Abbildung 1.2-8: Entwicklung eines Fuzzy-Modells für die Beanspruchungsschätzung (verändert nach 392). ..	38
Abbildung 1.2-9: Potential der HRV-Frequenzanalyse bei beispielhaften präventivmedizinischen Fragestellungen.	38
Abbildung 2.1-1: Proband mit Herzfrequenzmonitor S810i und Brustgurt sowie mobilem Blutdruckmessgerät.	41
Abbildung 2.1-2: Prinzip der Datenauswahl.	42
Abbildung 2.1-3: Interface der Software SpecAnalysHRV© für die HRV-Frequenzanalyse.	43
Abbildung 2.1-4: Boxplotdarstellung mit Comparison Circles und Signifikanzniveau.	45
Abbildung 2.1-5: Interpretation der Comparison Circles (verändert nach: Spotfire Inc. 2005: Decision Site End User Training. Version 9.0 User's Guide, DB7).	45
Abbildung 2.1-6: Beispielhafte Visualisierung von eigenen Daten nach einem k-Means-Clustering, basierend auf den Variablen HF-Power, LF-Power und HSF. Unterschiedliche Farben symbolisieren die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Clustern. Cluster-Initialisierungsmethode: Daten-Zentrum-basierte Suche, Ähnlichkeitsmaß: Euklidische Distanz.	46
Abbildung 2.2-1: Spektralleistung einer R-R-Zeitreihe über Frequenz und Zeit bei einer Kipptischuntersuchung. Der Übergang vom Liegen zum Stehen erfolgte nach zehn Minuten. Rote Farbe symbolisiert hohe, blaue Farbe eine niedrige Spektralleistung.	50
Abbildung 2.2-2: Mittelwerte der absoluten Frequenzpower berechnet mit FFT und CWT (N=1009).	52
Abbildung 2.2-3: Korrelation der mit FFT und CWT berechneten anteiligen Power für die drei Frequenzbereiche (N=1009, für alle Korrelationen nach Spearman: $p < 0,001$).	54
Abbildung 2.2-4: Bland-Altman Plot der relativen Methodendifferenzen für die anteilige HF-Power (N=1009, gestrichelte Linien = Übereinstimmungsgrenzen, entspr. 95%Konfidenzintervall, permanente Linie Mittelwert der relativen Methodendifferenzen).	54
Abbildung 2.2-5: Bland-Altman Plot der relativen Methodendifferenzen für die anteilige HF-Power über der Total Power (N=1009, gestrichelte Linien = Übereinstimmungsgrenzen, permanente Linie = Mittelwert der relativen Methodendifferenzen).	55
Abbildung 2.2-6: Mittels FFT und CWT berechnete Total Power über der Herzschlagfrequenz (N=1009).	56
Abbildung 2.2-7: Bland-Altman-Plot der prozentualen Abweichung vom 1ms-genauen Original für die Total Power (links, Abszisse log-transformiert) und die HF-Power (rechts, Achsen log-transformiert) (jeweils N = 323).	61
Abbildung 2.2-8: R-R-Intervallaufzeichnung mit künstlich generierten Fehlern.	63
Abbildung 2.2-9: Anteilige LF-Power bei nichtstationären R-R-Intervall-Aufzeichnungen für das fehlerfreie Original und für Daten mit (simulierter) unterschiedlicher Artefakthäufigkeit (N=217).	64
Abbildung 2.2-10: Anteilige HF-Power nichtstationären R-R-Intervall-Aufzeichnungen für das fehlerfreie Original und für Daten mit (simulierter) unterschiedlicher Artefakthäufigkeit (N=217).	65
Abbildung 2.2-11: Anteilige VLF-Power bei nichtstationären R-R-Intervall-Aufzeichnungen für das fehlerfreie Original und für Daten mit (simulierter) unterschiedlicher Artefakthäufigkeit (N=217).	65

Abbildung 2.2-12: Prozentuale Abweichung der Total Power vom Original bei Datensätzen mit unterschiedlicher Artefakthäufigkeit und vorhergehender Filterung (jeweils N=200, signifikante Abweichungen zum Originaldatensatz mit * $p<0,05$; ** $p<0,01$ oder *** $p<0,001$ an der Abszisse gekennzeichnet).....	68
Abbildung 2.2-13: Prozentuale Abweichung der VLF-Power n.u. vom Original bei Datensätzen mit unterschiedlicher Artefakthäufigkeit und vorhergehender Filterung (jeweils N=200, signifikante Abweichungen zum Originaldatensatz mit * $p<0,05$; ** $p<0,01$ oder *** $p<0,001$ an der Abszisse gekennzeichnet).....	69
Abbildung 2.2-14: Prozentuale Abweichung der LF-Power n.u. vom Original bei Datensätzen mit unterschiedlicher Artefakthäufigkeit und vorhergehender Filterung (jeweils N=200, signifikante Abweichungen zum Originaldatensatz mit * $p<0,05$; ** $p<0,01$ oder *** $p<0,001$ an der Abszisse gekennzeichnet).....	69
Abbildung 2.2-15: Prozentuale Abweichung der HF-Power n.u. vom Original bei Datensätzen mit unterschiedlicher Artefakthäufigkeit und vorhergehender Filterung (jeweils N=200, signifikante Abweichungen zum Originaldatensatz mit * an der Abszisse gekennzeichnet).	70
Abbildung 2.3-1: Verhältnis von LF-Power und HF-Power vor und nach dem Kippen (Gruppenmittelwerte). .	75
Abbildung 2.4-1: Beispiel der Zeit-Frequenz-Auflösung der R-R-Intervall-Folge bei stufenförmig ansteigender Fahrradergometrie (eigene Untersuchung). Der Farbverlauf von Rot über Blau zu Grün kennzeichnet eine Abnahme der Frequenzpower. Dabei zeigt die HF-Power eine schnellere Abnahme als die LF-Power. Nach 45 Minuten (Belastungsende) kommt es zu einem raschen Wiederanstieg der Power in dem vorwiegend vagal modulierten Frequenzbereich ($>0,15$ Hz), aber auch im LF-Bereich (0,04- 0,15 Hz). Außerdem findet sich mit zunehmender Belastungsdauer (gleichbedeutend mit einer Zunahme der Atemfrequenz) eine leichte Verschiebung des Frequenzpeaks im HF-Band in den Bereich höherer Frequenzen.....	80
Abbildung 2.4-2: Proband bei der Spiroergometrie.	81
Abbildung 2.4-3: Schema des Testprotokolls. Die Auswahl des R-R-Datenfensters und die Laktatabnahme (Zeitpunkt) sind beispielhaft nur für eine Stufe dargestellt, erfolgten jedoch für alle Stufen vergleichbar.	82
Abbildung 2.4-4: Mediane der Frequenzpower [ms^2] und Mittelwerte der LF/HF-Ratio bei unterschiedlichen Belastungsintensitäten [% der individuellen $\text{VO}_{2\text{max}}$].	86
Abbildung 2.4-5: Verlauf der normierten RSA in Relation zur relativen $\text{VO}_{2\text{max}}$	86
Abbildung 2.4-6: Verlauf der VLF-Power n.u. über der relativen $\text{VO}_{2\text{max}}$	87
Abbildung 2.4-7: Zweiphasiger Verlauf der LF-Power n.u. über der relativen VO_2	87
Abbildung 2.4-8: Dreiphasiger Verlauf der HF-Power n.u. über der relativen VO_2	88
Abbildung 2.4-9: Streuung der anteiligen LF- und HF-Power über der prozentualen Leistung (Höhe der individuell normierten relativen Sauerstoffaufnahme durch Farbverlauf gekennzeichnet: grün < gelb (= 50% der individuellen $\text{VO}_{2\text{max}}$ rel.) < rot.....	88
Abbildung 2.5-1: Verteilungskurven für die absolute Leistung bei einer HF-Power von 1 bzw. 10 ms^2 (N=52).95	
Abbildung 2.5-2: k-Faktor bei Gruppen mit unterschiedlicher Ausdauerleistungsfähigkeit. (links; Cluster 1: Probanden mit geringerer Leistungsfähigkeit (N=16), Cluster 2: Probanden mit höherer Leistungsfähigkeit (N=36), Methode: k-Means-Clustering basierend auf relativer $\text{VO}_{2\text{max}}$, Pmax , maximalem Atemminutenvolumen und absoluter $\text{VO}_{2\text{max}}$ und unterschiedlichen Geschlechts (rechts; männliche Pbn. N=38, weibliche Pbn N=14).	96
Abbildung 2.6-1: Multitask©-Bildschirm im Automatik-Modus und Flugzeugdarstellung.	101
Abbildung 2.6-2: Gauge-Monitoring-Bildschirm.	102
Abbildung 2.6-3: Mediane der subjektiven Beanspruchung der männlichen Untersuchungsteilnehmer, differenziert nach maximaler relativer Sauerstoffaufnahmefähigkeit (jeweils N=10) während des ATC-Experiments (* $p<0,05$).....	109
Abbildung 2.6-4: Mediane der HSF bei den männlichen Untersuchungsteilnehmern mit niedriger (< 46 $\text{ml/min}\cdot\text{kg}$, N=10) und hoher (> 45,5 $\text{ml/min}\cdot\text{kg}$, N=10) relativer Sauerstoffaufnahmefähigkeit während des ATC-Experiments (Mann-Whitney-U-Test, ** $p<0,01$).	110
Abbildung 2.6-5: Mediane der LF-Power n.u. bei Probanden mit hoher und niedriger relativer Sauerstoffaufnahmefähigkeit während des ATC-Experiments (** $p < 0,01$; Mann-Whitney-U-Test).....	110
Abbildung 2.6-6: 3-D-Plot der individuellen Regelbreite von HSF, HF-Power n.u. (dHF-Power n.u.) und LF-Power n.u. (dLF-Power n.u.). Die verschiedenen Farben symbolisieren verschiedene Cluster (Cluster 1 = gelb, Cluster 2 = grün, Cluster 1 = blau). K-Means-Clustering, Cluster-Initialisierungsmethode: datenzentrumsbasierte Suche, Ähnlichkeitsmaß: Euklidische Distanz.	114
Abbildung 2.6-7: Verteilung der Geschlechter in den drei Clustern (Likelihood-Quotient 11,789; $p = 0,003$; Asymptotische Signifikanz, 2-seitig).	115
Abbildung 2.6-8: Fuzzy-C-Means-Clustering der HSF und des LF/HF-Quotienten mit NASA-TLX-Mittelwerten.	116
Abbildung 2.6-9: Fuzzy-Modell der subjektiven Beanspruchung (NASA-TLX) über den auf eine individuelle Baseline normalisierten physiologischen Parametern Herzschlagfrequenz und LF/HF-Ratio (logarithmisch skaliert).	116
Abbildung 2.6-10: Visualisierung des Zusammenhangs zwischen dem Anstieg sympathischer (SMI_N) sowie vagaler Herzfrequenzmodulation (VMI_N) und der subjektiven Beanspruchung.	117

Abbildung 2.6-11: Mediane der Subjektiven Beanspruchung (NASA's Task Load Index) sowie der Primär- und Sekundärleistung bei den verschiedenen Versuchen der ATC-Simulation.	118
Abbildung 2.6-12: Mediane der anteiligen Varianzen in den drei Frequenzbereichen VLF, LF und HF des HRV-Spektrums sowie des LF/HF Quotienten (in Relation zur individuellen Baseline) bei den einzelnen Versuchen. Signifikante Unterschiede zeigen sich nur für die LF-Power n.u. (a = nicht signifikant ($p=0,061$) verschieden von <i>Automatik 3</i> , b = signifikant verschieden von <i>Automatik 3</i> , c = signifikant verschieden von <i>Adaptiv 7</i> ; $p < 0,05$; Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben, $N = 41$).	120
Abbildung 2.7-1: Self-Organizing-Map (SOM) verschiedener Variablen bei allen durchgeführten WTS-Versuchen.	128
Abbildung 2.7-2: Mediane von HSF, LF-, und HF-Power bezogen auf die individuelle sitzende Ruhe während der verschiedenen Versuche. Signifikanz:	129
Abbildung 2.7-3: Mediane von NASA-TLX, LF-, und HF-Power n.u., sowie LF/HF-Quotient bezogen auf die individuelle sitzende Ruhe während der verschiedenen Versuche am Wiener Testsystem.	130
Abbildung 2.7-4: Self-Organizing-Map (SOM) verschiedener Variablen beim Vigilanztest.	134
Abbildung 2.7-5: Median der Herzschlagfrequenzen (links) und der HF-Power (rechts) am Beginn und Ende des Vigilanztests, differenziert nach subjektiver Beanspruchung (jeweils $N=10$, * $p = 0,017$; ** $p = 0,009$; Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben).	136
Abbildung 2.7-6: SOM der Gesamtvariabilität sowie der Herzschlagfrequenz in Ruhe und der Reaktionszeit im Vigilanztest bei den höher beanspruchten Untersuchungsteilnehmern.	137
Abbildung 2.8-1: Ansatz der Fuzzy-Modellierung für die Schätzung der subjektiven Beanspruchung.	149
Abbildung 2.8-2: Self-Organizing-Map (SOM) der auf individuelle Baselines normierten HSF und HRV-Variablen neben der subjektiven geistigen Anforderung (NASA-TLX-Subkategorie) bei allen durchgeführten WTS-Versuchen vor der Fuzzy-Filterung (linke Seite) und nach der Fuzzy-Filterung (rechte Seite).	150
Abbildung 2.8-3: Vorhersagegenauigkeit des entwickelten Fuzzy-Modells für die Trainingsdaten (oben) und die Testdaten (unten), blaue Linie = Identitätslinie (entspricht 100%iger Übereinstimmung der vorhergesagten mit den im Experiment gewonnenen Beanspruchungsdaten).	151
Abbildung 2.9-1: Herzschlagfrequenzverhalten bei unterschiedlicher Belastung differenziert nach Geschlecht (hochsignifikante Geschlechtsunterschiede mit ** gekennzeichnet)	154
Abbildung 2.9-2: Mediane der prozentualen Herzschlagfrequenz und der Total Power bei unterschiedlicher Belastung, jeweils bezogen auf individuelle Ruhewerte im Sitzen ($N=20$). Herzschlagfrequenz nicht signifikant verschieden bei Psychischer Belastung vs. Stehende Ruhe und Liegende Ruhe vs. Sitzende Ruhe. Alle anderen Paarungen hoch signifikant unterschiedlich ($p<0,001$). Signifikante Unterschiede der Total Power: Psychische Belastung vs. Liegende Ruhe ($p=0,052$), vs. Stehende Ruhe ($p=0,086$), Stehende Ruhe vs. Liegende Ruhe ($p=0,062$) Sitzende Ruhe vs. Liegende Ruhe ($p=0,093$), vs. Stehende Ruhe ($p<0,05$), alle anderen Paarungen: $p<0,01$ bzw. $p<0,001$	155
Abbildung 2.9-3: Mediane der prozentualen anteiligen HF-Power und LF/HF-Ratio bei unterschiedlicher Belastung, jeweils bezogen auf individuelle Ruhewerte im Sitzen ($N=20$). Signifikante Unterschiede der HF-Power n.u.: Psychische Belastung vs. Liegende Ruhe ($p<0,01$), vs. Stehende Ruhe ($p<0,05$), vs. Physische Belastung mit 30 W ($p<0,05$). Liegende Ruhe vs. Stehende Ruhe ($p<0,001$), vs. Sitzende Ruhe ($p<0,01$). Stehende Ruhe vs. Physische Belastungen mit 30 bzw. 60 W ($p<0,01$ bzw. 0,05), vs. Sitzende Ruhe ($p<0,05$). Sitzende Ruhe vs. Physische Belastung bei 90 W ($p<0,05$). Physische Belastung mit 30 vs. 60 W ($p<0,05$), 30 vs. 90 W ($p<0,01$) und 60 vs. 90 W ($p<0,01$). Signifikante Unterschiede der LF/HF-Ratio: Sitzende Ruhe vs. Liegende Ruhe (n. s.), vs. Physische Belastung mit 30, 60, 90 W (n. s.), Psychische Belastungen vs. 30, 60 W (n. s.) und Liegende Ruhe vs. Physische Belastung mit 30 W (n.s.). Alle anderen Paarungen signifikant bzw. sehr signifikant verschieden (Friedman-Test und Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben).	156
Abbildung 2.9-4: Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Herzfrequenzvariabilität bei unterschiedlichen Belastungsformen.	160
Abbildung 2.10-1: Verlauf der Herzschlagfrequenz für die gesamte Untersuchungspopulation ($N=248$). Alle Testabschnitte, außer Corsi- und Determinationstest ($p = 0,192$), hoch signifikant voneinander verschieden ($p < 0,001$; Friedman-Test bzw. Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben).	163
Abbildung 2.10-2: Verlauf der HF-Power (logarithmiert) für die gesamte Untersuchungspopulation ($N=248$). Alle Testabschnitte hoch signifikant voneinander verschieden ($p < 0,001$; Friedman- bzw. Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben).	164
Abbildung 2.10-3: Verlauf der LF/HF-Ratio für die gesamte Untersuchungspopulation ($N=248$). Alle Testabschnitte hoch signifikant voneinander verschieden ($p < 0,001$), außer Corsi- und Determinationstest ($p < 0,05$) und Stroop-Test vs. Erholung (n.s.) (Friedman- bzw. Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben).	164
Abbildung 2.10-4: 3D-Plot von Herzschlagfrequenz, anteiliger LF- und HF-Power während der Ruhephase vor dem Test. Unterschiedliche Farben symbolisieren die Zugehörigkeit zu den verschiedenen Clustern: <i>Cluster 1</i> = blaue Datenpunkte (niedrige bis mittlere LF-Power n.u. und hohe bis mittlere HF-Power n.u.) <i>Cluster 2</i> = rote Datenpunkte (LF-Power n.u. mittel bis hoch, HF-Power n.u. niedrig bis mittel) Methode: K-Means Clustering (Cluster Initialisierung: Daten-Zentrum basierte Suche, Gleichheitsmaß: Euklidische Distanz)	166

Abbildung 2.10-5: Absolute Verteilung der Geschlechter in den beiden Clustern.....	166
Abbildung 2.10-6: Absolute Verteilung der HK-Gruppen in den beiden Clustern.....	167
Abbildung 2.10-7: Mediane von Herzschlagfrequenz, HF-Power und LF/HF-Ratio im Untersuchungsverlauf, differenziert nach Clusterzugehörigkeit (signifikante Unterschiede zwischen den Clustern: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).....	169
Abbildung 2.10-8: Mediane der anteiligen HF-Power im Untersuchungsverlauf, differenziert nach Clusterzugehörigkeit (signifikante Unterschiede zwischen den Clustern: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).....	170
Abbildung 2.10-9: Mediane der LF/HF-Ratio im Untersuchungsverlauf, differenziert nach Clusterzugehörigkeit (signifikante Unterschiede zwischen den Clustern: *** $p < 0,001$).....	170
Abbildung 5.1-1: Multitask©-Bildschirm im Automatik-Modus	xxviii
Abbildung 5.1-2: Flugzeugdarstellung bei Multitask©	xxviii
Abbildung 5.1-3: Versuchsaufbau ATC-Experiment	xxx
Abbildung 5.3-1: Bildschirmdarstellung beim Determinationstest (Bildnachweis: http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/dt-determinationstest.html).....	xxxvi
Abbildung 5.3-2: Bildschirmdarstellung beim Vigilanztest (Bildnachweis: http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/vigil-vigilanz.html).....	xxxvi
Abbildung 5.3-3: Bildschirmdarstellung beim Linienverfolgungstest (Bildnachweis: http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/lvt-linienverfolgungstest.html).....	xxxvii
Abbildung 5.3-4: Bildschirmdarstellung beim Simultankapazitätstest (Bildnachweis: http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/simkap-simultankapazitaetmulti-tasking.html).....	xxxvii
Abbildung 5.3-5: Bildschirmdarstellung beim Stroop-Test (Bildnachweis: http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/stroop-interferenztest-nach-stroop.html).....	xxxvii
Abbildung 5.3-6: Bildschirmdarstellung beim Corsi-Block-Tapping-Test (Bildnachweis: http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/corsi-corsi-block-tapping-test.html).....	xxxviii

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1.2-1: Faktoren des Gesamtrisikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (aus 287, angelehnt an 288).	29
Tabelle 2.1-1: Verwendete HRV-Frequenzparameter.	43
Tabelle 2.2-1: Relative Methodenabweichung mit Signifikanzniveau für die anteilige Power in den unterschiedlichen Frequenzbereichen für den Gesamtdatensatz und für die Bereiche sehr niedriger ($TP < 10 \text{ ms}^2$) und höherer ($TP \geq 10 \text{ ms}^2$) Total Power.	55
Tabelle 2.2-2: Relative Methodenabweichungen für den Parameter Total Power und für die anteilige Power in den unterschiedlichen Frequenzbereichen bei Datensätzen unterschiedlicher Stationarität ($MW \pm SD$ und Signifikanz des Mittelwertunterschieds der Differenzen, Mann-Whitney-U-Test).	58
Tabelle 2.2-3: Prozentuale Abweichung der absoluten Frequenzpower vom Originaldatensatz bei unterschiedlicher zeitlicher Auflösung und genutzter Transformation (Mittelwerte der Abweichungen zwischen CWT- und FFT-Berechnung **sehr signifikant verschieden $p < 0,01$, *** hoch signifikant verschieden $p < 0,001$)	61
Tabelle 2.3-1: Mittelwerte und Standardabweichungen der HRV-Parameter bei der Kipptischuntersuchung. ...	75
Tabelle 2.4-1: Physiologische Kennwerte der untersuchten Probanden.	84
Tabelle 2.5-1: Verlauf der HF-Power ($MW \pm SD$) in Relation zur Belastungsintensität (aus 482).	94
Tabelle 2.6-1: Verhalten der HRV bei zunehmender psycho-mentaler Belastung.	100
Tabelle 2.6-2: Zusammenfassung der angewendeten Tasten bei der ATC-Aufgabe.	103
Tabelle 2.6-3: Versuchsablauf ATC-Experiment (grün: administrative Details/Pausen, gelb: Trainingsphasen, rot: Testphase).	105
Tabelle 2.6-4: Design des ATC-Experiments.	105
Tabelle 2.6-5: Darstellung der korrelativen Beziehungen zwischen HSF und HRV-Parametern und ausgewählten Leistungsmaßen bzw. der subjektiven Beanspruchung für die männlichen Untersuchungsteilnehmer ($N=20$). Alle Werte normiert am individuellen Minimum.	106
Tabelle 2.6-6: Darstellung der korrelativen Beziehungen zwischen HSF und HRV-Parametern und der subjektiven Beanspruchung für die weiblichen Untersuchungsteilnehmerinnen ($N=21$). Alle Werte normiert am individuellen Minimum.	107
Tabelle 2.6-7: Vergleich der subjektiven Parameter zwischen den Gruppen mit niedriger und hoher maximaler HSF während der ATC-Simulationen (nur signifikante Unterschiede aufgeführt).	107
Tabelle 2.6-8: Vergleich der maximalen subjektiven Parameter zwischen den Gruppen mit niedriger und hoher maximaler HSF während der ATC-Simulationen.	108
Tabelle 2.6-9: Unterschiede der physiologischen Indikatoren, Gruppe differenziert nach Höhe der subjektiven Gesamtbeanspruchung (Gesamt-NASA-TLX) (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).	110
Tabelle 2.6-10: Unterschiede der physiologischen Indikatoren, Gruppe differenziert nach Höhe der subjektiven Anstrengung (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test).	112
Tabelle 2.6-11: Unterschiede der physiologischen Indikatoren, Gruppe differenziert nach Höhe der subjektiven geistigen Beanspruchung (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test).	112
Tabelle 2.6-12: Unterschiede der physiologischen Indikatoren, Gruppe differenziert nach Höhe der subjektiven zeitlichen Beanspruchung (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test).	112
Tabelle 2.6-13: Mittelwerte der Herzschlagfrequenzen für die Untersuchungspopulation differenziert nach Geschlecht. Geschlechterdifferenzen signifikant auf dem Niveau $p < 0,05$, außer Versuch <i>Manuell 7</i> (Mann-Whitney-U-Test).	113
Tabelle 2.6-14: Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzschlagfrequenz und HRV-Parameter bei den einzelnen Versuchen (a = signifikant verschieden von <i>Automatik 7</i> , b = signifikant verschieden von <i>Automatik 3</i> , c = signifikant verschieden von <i>Adaptiv 7</i> , d = nicht signifikant ($p=0,067$) verschieden von <i>Automatik 7</i> , e = nicht signifikant ($p=0,058$) verschieden von <i>Adaptiv 7</i> ; f = nicht signifikant ($p=0,053$) verschieden von <i>Automatik 7</i> , g = nicht signifikant ($p=0,067$) verschieden von <i>Adaptiv 7</i> ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; $p < 0,001$; Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben)	119
Tabelle 2.7-1: Versuchsablauf.	126
Tabelle 2.7-2: Korrelationen zwischen ausgewählten Variablen bei allen durchgeführten WTS-Versuchen.	127
Tabelle 2.7-3: Unterschiede in der Leistung beim Determinationstest zwischen Probanden mit hoher und niedriger Total Power in Ruhe.	132
Tabelle 2.7-4: Unterschiede in der Leistung beim Determinationstest zwischen Probanden mit hoher und niedriger LF/HF-Ratio in Ruhe.	133
Tabelle 2.7-5: Korrelationen zwischen Gesamtvariabilität (Total Power) bzw. Herzschlagfrequenz und Leistungskennziffern bzw. subjektiver Beanspruchung im Vigilanztest in der „high effort“-Gruppe.	135
Tabelle 2.10-1: Relative Auslenkung der Herzschlagfrequenz, der HF-Power und der LF/HF-Ratio beim Belastungswechsel und Signifikanz des Auslenkungsunterschieds für die beiden Cluster.	169

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<i>24/7-Monitoring</i>	tägl. 24-stündige Überwachung/Aufzeichnung von (physiologischen) Daten über einen Gesamtzeitraum von einer Woche
<i>ACE</i>	Angiotensin Converting Enzym, bewirkt die Umwandlung von ANG I in ANG II und damit indirekt über eine Vasokonstriktion eine Blutdruckerhöhung
<i>al.</i>	alii
<i>AMI</i>	Akuter Myokardinfarkt
<i>ANS</i>	Autonomes Nervensystem
<i>ANG II</i>	<i>Angiotensin II</i> , Hormon der Langzeitblutdruckregulation (über Aktivierung des AT1 Rezeptors bewirkt Angiotensin II eine Vasokonstriktion, eine Reduzierung der glomerulären Filtrationsrate in der Niere bei gleichzeitig verminderter NA ⁺ -Ausscheidung, in der Nebennierenrinde eine Stimulierung der Aldosteron- und Adrenalinfreisetzung und in der Hypophyse eine Freisetzung von Vasopressin)
<i>ATC</i>	<i>Air Traffic Control</i> , Flugüberwachung, Flugsicherung
<i>BMI</i>	<i>Body Mass Index</i> [kg/m ²], Körpermasse-Index, Verhältnis aus Körpergewicht [kg] und Körperoberfläche (entspr. quadrierter Körperhöhe) [m] ²
<i>CRP</i>	C-reaktives Protein, Akute-Phase-Protein der Entzündungsreaktion, unspezifischer Entzündungsparameter, Risikofaktor für Arteriosklerose, Herzinfarkt
<i>CWT</i>	<i>Continuous Wavelet Transform</i> , kontinuierliche Wavelet-Transformation
<i>DT</i>	Determinationstest
<i>FFT</i>	<i>Fast Fourier-Transformation</i> , schnelle Fourier-Transformation
<i>HF</i>	<i>High Frequency Band</i> , hochfrequenter Bereich des HRV-Frequenzspektrums im Bereich von 0,15-0,4 Hz
<i>HF-Power</i>	Leistung/ Varianz der R-R-Intervalle im High Frequency Band, [ms ² , s ²]
<i>HF-Power n.u.</i>	Anteil der der HF-Power an der Gesamtvarianz (Quotient HF-Power/TotalPower)
<i>HKL</i>	Herzkreislauf
<i>HRV</i>	Herzratenvariabilität, Variation der Herzschlagfrequenz bzw. der Abstände aufeinanderfolgender Herzschläge über definierte Zeiträume
<i>HSF</i>	Herzschlagfrequenz, Synonyme: Herzfrequenz, Herzrate, [S/min]
<i>IAS</i>	individuelle aerobe Schwelle, Belastungsintensität zum Zeitpunkt des minimalen Laktatäquivalents (= Quotient aus Blutlaktatkonzentration und relativer Sauerstoffaufnahme)
<i>IANS</i>	individuelle anaerobe Schwelle, Belastungsintensität zum Zeitpunkt: minimales Laktatäquivalent + 1,5mmol/l Blutlaktat
<i>IKZ</i>	isovolumetrische Kontraktionszeit, Dauer vom Beginn des Druckanstiegs im LV bis zum Öffnen der Aortenklappe
<i>IL-6 -</i>	Interleukin-6, Zytokin, Botenstoff des Immunsystems, vermittelt in der Leber die CRP-Bildung, sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Wirkung
<i>KHK</i>	koronare Herzkrankheit
<i>LF</i>	<i>Low Frequency Band</i> , niedrigfrequenter Bereich des HRV-Frequenzspektrums im Bereich von 0,04-0,15 Hz, Synonyme: MF, Mid-Frequency, 0,1 Hz-Band
<i>LF-Power</i>	Leistung/ Varianz der R-R-Intervalle im Low Frequency Band, [ms ² , s ²]
<i>LF-Power n.u.</i>	Anteil der der LF-Power an der Gesamtvarianz (Quotient LF-Power/TotalPower)

<i>LV</i>	Linker Ventrikel, linke Herzkammer
<i>LVAD</i>	<i>left ventricular assist device</i> , linksventrikuläre Unterstützungspumpe
<i>Medulla oblongata</i>	„verlängertes Mark“, gehört zum Hirnstamm des ZNS, Kreislaufkontrollzentrum
<i>LVT</i>	Linienverfolgungstest
<i>[mmol/l]</i>	Millimol pro Liter, Maßeinheit der Konzentration
<i>[min]</i>	Minute
<i>[mmHg]</i>	Millimeter-Quecksilbersäule, medizinische Maßeinheit des Drucks
<i>MSNA</i>	<i>muscle sympathetic nerve activity</i> , Aktivität sympathischer Neurone, welche die Skelettmuskulatur innervieren
<i>MW</i>	Mittelwert
<i>Neuropeptid P</i>	kurzkettiges Polypeptid, das als Neurotransmitter und Neuromodulator fungiert
<i>Neuropeptid Y</i>	Neurotransmitter des Gehirns und des ANS
<i>n.s.</i>	nicht signifikant
<i>PEP</i>	<i>pre-ejection period</i> , Vorauswurfphase (PEP= PKZ+IKZ)
<i>Phospholamban</i>	Inhibitor der SERCA
<i>PKZ</i>	Präisovolumetrische Kontraktionszeit, Dauer vom Beginn der Septumerregung bis zum Schluss der Mitralklappe bzw. bis zum Beginn des Druckanstiegs im LV
<i>RSA</i>	Respiratorische Sinusarrhythmie
<i>rMSSD</i>	<i>root mean square of successive differences</i> , Quadratwurzel aus dem Mittelwert quadrierter R-R-Intervalldifferenzen, [ms]
<i>RVLM</i>	rostro-ventrolateraler Bereich der Medulla (RVLM)
<i>SERCA</i>	Sarko-Endoplasmatisches-Retikulum-ATPase, Kalziumionenpumpe, die für die Relaxationsphase des Herzzyklus von Bedeutung ist
<i>Serotonin</i>	monoaminer Neurotransmitter hauptsächlich des ZNS, aber auch des Darmnervensystems und des HKL-Systems, moduliert u. a. Emotionen und Stimmungen, die Körpertemperatur, Schlaf, den Sexualtrieb u. Appetit, den Gefäßtonus
<i>SCN</i>	<i>Nucleus suprachiasmaticus</i> , Suprachiasmatischer Kern
<i>SD</i>	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
<i>Simkap</i>	Simultankapazitätstest
<i>SOM</i>	<i>Self Organizing Map</i> , Selbstorganisierende Karte, künstliche neuronale Netze die mehrdimensionale Daten in zweidimensionalen Karten verarbeiten
<i>Streptozotocin</i>	Glucosamin, bewirkt bei Versuchstieren die Entstehung von Diabetes mellitus
<i>ULF</i>	<i>Ultra Low Frequency Band</i> , ultra niedrigfrequenter Bereich des HRV-Frequenzspektrums im Bereich unterhalb von 0,003Hz, widerspiegelt tageszeitliche Rhythmen der Herzschlagfrequenz
<i>ULF-Power</i>	Leistung/ Varianz der R-R-Intervalle im Ultra Low Frequency Band, [ms ² , s ²]
<i>VLF</i>	<i>Very Low Frequency Band</i> , sehr niedrigfrequenter Bereich des HRV-Frequenzspektrums im Bereich von 0,003-0,04 Hz
<i>VLF-Power</i>	Leistung/ Varianz der R-R-Intervalle im Very Low Frequency Band, [ms ² , s ²]
<i>VLF-Power n.u.</i>	Anteil der der VLF-Power an der Gesamtvarianz (Quotient VLF-Power/TotalPower)
<i>vgl.</i>	vergleiche, vergleichend
<i>VO₂max</i>	maximale Sauerstoffaufnahme in [l/min], relative (auf das Körpergewicht bezogene) VO ₂ max in [ml/min*kg]
<i>VT</i>	Vigilanztest

<i>[W]</i>	Watt, SI-Einheit der Leistung P
<i>WHR</i>	<i>Waist-to-Hip Ratio</i> , Quotient aus Taillen- und Hüftumfang
<i>ZIK</i>	Zentrum für Innovationskompetenz
<i>ZNS</i>	Zentralnervensystem

1 THEORETISCHER TEIL

1.1 Einleitung und Problemstellung

Laut WHO (1946) ist „Gesundheit [...] ein Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht die bloße Abwesenheit von Krankheit oder Gebrechen.“ Auch wenn unterschiedliche Aspekte dieser Definition zu hinterfragen sind, weist sie Gesundheit als ein Konstrukt aus, welches die bio-psycho-soziale Integrität des Menschen berücksichtigt.

Prävention muss diese Mehrdimensionalität beachten und alle Lebenswelten¹ erreichen. Insbesondere vor dem Hintergrund des demografischen Wandels mit einer immer älter werdenden Bevölkerung und einem höheren Renteneintrittsalter, mit vermehrt psychischen Belastungen der Beschäftigten verbunden mit einer oft bewegungsarmen Arbeits- und Freizeitgestaltung gibt es keine Alternative für primäre Präventionsstrategien. Dabei setzen ganzheitliche, präventive Ansätze zur Gesundheitsförderung voraus, dass individuelle Belastungen, Beanspruchungen und Beanspruchungsfolgen in den verschiedenen Lebenswelten ermittelt werden. Beispielsweise gelingen Technikfolgeabschätzungen und die Gestaltung moderner, menschengerechter Arbeitsplätze nur, wenn Art und Intensität physischer und psychischer Beanspruchungen im realen bzw. möglichst realitätsnahen Setting ermittelt werden können. Aber auch individuelle Trainingsprogramme sollten im Bedarfsfalle mit Hilfe physiologischer Kenngrößen gesteuert und evaluiert werden. Um diesen und vergleichbaren Anforderungen gerecht zu werden, braucht präventivmedizinische Forschung und Begleitung einfach zu messende, nichtinvasive, verlässliche und rückwirkungsarme Beanspruchungsparameter.

Die Variation der Herzschlagfrequenz bzw. die Variation der Abstände aufeinanderfolgender Herzschläge wird als Herzratenvariabilität (HRV) bezeichnet. Synonyme für diese Bezeichnung sind *Herzfrequenzvariabilität* oder *Herzschlagvariabilität*. Korrekterweise müsste man von Herzschlagfrequenzvariabilität sprechen, jedoch wird aufgrund der im englischsprachigen Raum geläufigen Bezeichnung *Heart Rate Variability* bzw. der auch im Deutschen gebräuchlichen Abkürzung *HRV* im Weiteren der Begriff Herzratenvariabilität verwendet.

Die Herzratenvariabilität kann über die mittlere Herzschlagfrequenz hinaus Informationen über die Art und Höhe der Beanspruchung einer Person geben. So zeigt beispielsweise die Herzratenvariabilität unter definierter ansteigender körperlicher Belastung einen mehrphasigen Verlauf, die Herzschlagfrequenz dagegen in der Regel einen einphasigen. Eine Frequenz-

¹ Mit Lebenswelten sind abgrenzbare soziale Systeme, z. B. des Wohnens, Arbeitens, Lernens und der Freizeit, gemeint.

analyse der Folge von Herzschlag-zu-Herzschlag-Abständen, sogenannten R-R-Intervallen, kann Einblicke in die Regulation des autonomen Nervensystems bieten.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich in einem ersten theoretischen Teil mit den physiologischen Grundlagen der Herzratenvariabilität. Es werden die unterschiedlichen periodischen Änderungen der Herzschlagfolge - die HRV-Frequenzparameter - und die ihnen zugrundeliegenden physiologischen Regulationen beschrieben. Ausgehend vom Literaturstand wird nachfolgend das Potential der Herzratenvariabilität in der Präventivmedizin dargelegt. Im zweiten empirischen Teil werden zunächst methodisch-technische Aspekte der HRV-Frequenzanalyse untersucht (Kapitel 2.2). Welchen Anforderungen muss die Aufzeichnungsqualität der R-R-Intervalle genügen, um eine verlässliche Berechnung der HRV-Frequenzparameter bei Kurzaufzeichnungen zu ermöglichen? Welchen Einfluss auf das HRV-Frequenzspektrum hat die Fehlerbereinigung von Daten unterschiedlicher Aufzeichnungsqualität und welche Differenzen ergeben sich bei der Verwendung unterschiedlicher mathematischer Frequenzanalysemethoden?

In einer weiteren Studie wird mit Hilfe der standardisierten Provokation autonomer Regulationsprozesse die Fähigkeit einer neuartigen HRV-Frequenzanalysemethode zur Darstellung der autonomen Effekte auf das Herzschlagfrequenzverhalten überprüft (Kapitel 2.3). Diese sogenannte Wavelet-Transformation wird immer wieder als eine alternative Methode für die HRV-Frequenzanalyse gefordert, wurde jedoch bis vor kurzem aufgrund technischer Restriktionen kaum eingesetzt. Es existieren somit in der Literatur wenige Vergleichsdaten. Die Wavelet-Analyse wird anschließend zur Betrachtung der Herzratenvariabilität bei unterschiedlichen präventivmedizinischen Fragestellungen angewendet.

Dabei wird zunächst das Verhalten der HRV-Parameter unter standardisierten physischen Belastungen (Kapitel 2.4) untersucht und eine mathematische Modellierung desselben vorgenommen (Kapitel 2.5).

Kapitel 2.6 und 2.7 befassen sich mit der Anwendung der Frequenz-HRV bei realitätsnahen standardisierten psychischen Belastungen. Lassen sich Zusammenhänge zwischen subjektiven Beanspruchungsmaßen und dem Verhalten der HRV herstellen? Gibt es geschlechtsspezifische Ausprägungen der gemessenen physiologischen und psychologischen Beanspruchungsparameter? Können Methoden der künstlichen Intelligenz helfen, den Zusammenhang zwischen Belastung und Beanspruchung zu verdeutlichen?

Im letzten Kapitel des empirischen Teils (2.10) wird in einer größeren Population untersucht, ob es Zusammenhänge zwischen kognitiven Leistungen und der Ruhe-HRV gibt bzw. ob die

in Ruhe gemessene sympatho-vagale Balance gesundheitsrelevante Hinweise bezüglich der kardialen Reaktion unter mentalen Belastungen geben kann.

Übergeordnetes Ziel der dargestellten Untersuchungen ist die Prüfung der Frequenz-HRV als einen praktikablen peripher-physiologischer Beanspruchungsparameter bei psychischen und physischen Belastungen.

1.2 Theoretische Grundlagen

Das menschliche Herz ist eine bioelektrische Pumpe, die mit ständig wechselnder Frequenz schlägt. Als zentrale Stellgröße ist die Herzschlagfrequenz ganz entscheidend an der Aufrechterhaltung der Homöostase bei wechselnden Anforderungen beteiligt. Dabei ist die Variabilität der Herzrate als adaptive Qualität des gesunden Organismus zu sehen. Sie resultiert neben chaotischen vor allem auf zyklischen Modulationen der Sinusknotenaktivität durch Sympathikus bzw. Parasympathikus sowie lokaler und systemischer humoraler Faktoren. Die Ausführungen zur Elektrophysiologie des Herzens beruhen sowohl auf dem Studium einschlägiger Lehrbücher der Physiologie und Biologie (1-3) als auch unterschiedlicher Originalarbeiten.

1.2.1 Elektrophysiologie des Herzens

Herzmuskelzellen sind elektrisch erregbar. Die Muskelzellen des Arbeitsmyokards weisen im Ruhezustand ein stabiles Membranpotential von etwa -90 mV auf. Das heißt, das Zellinnere ist gegenüber dem Extrazellularraum negativ geladen. Ein Aktionspotential der Arbeitsmyokardzelle wird dann ausgelöst, wenn es aufgrund einer Erregung der Nachbarzelle (z. B. Schrittmacherzelle) zu einer Ladungsverschiebung an den Zelloberflächen oder des Zellinnenraums (über *Gap Junctions* vermittelt) kommt. Erreicht die Depolarisation den Schwellenwert von -70mV öffnen sich spannungsabhängige Natriumkanäle. Durch den *schnellen Natriumeinstrom* kommt es zur weiteren Depolarisation. Erreicht die Depolarisation Werte von -40mV setzt die Inaktivierung der spannungsabhängigen Na^+ -Kanäle ein. Trotzdem erreicht das Membranpotential einen kurzen Overshoot auf einen Wert von ca. +20mV, bevor es durch einen K^+ -Ausstrom und einen Cl^- -Einstrom zu einer frühen partiellen Repolarisation kommt. Die Aktivierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle oberhalb von ca. -40mV führt zu einem *langsamen Kalziumeinstrom* und wirkt dieser ersten Repolarisation entgegen. Durch die lange Öffnungszeit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle (L-Typ) bildet sich abhängig von Herzfrequenz und Lokalisation der Zelle ein 200 bis 400 Millisekunden dauerndes Plateau im Bereich von etwa 0mV aus. Erst nach dieser Zeit beginnt die endgültige Repolarisation durch Inaktivierung der Kalziumkanäle und Wirkung der repolarisierenden Ströme. Insbe-

sondere Kaliumströme mit einer schnellen und langsamen Komponente mit entsprechenden Kanälen bewirken die Wiederherstellung des elektrischen Ruhepotentials. Der Kalziumeinstrom in die Zelle während der Plateauphase bewirkt die Freisetzung großer Mengen Kalziums aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ins Zytosol. Dieser Einstrom von Kalzium löst letztendlich die Muskelkontraktion aus (elektromechanische Kopplung). Die Aktivierung von β -Adrenorezeptoren auf den Membranen der Herzmuskelzellen durch die Überträgerstoffe des Sympathikus, Noradrenalin (aus den lokalen sympathischen Nervenendigungen) und Adrenalin (aus dem Nebennierenmark), bewirkt über spezifische Signaltransduktionswege einen verstärkten Kalziumeinstrom ins Zytosol, ebenso wie die schnellere Wiederaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum (SR). Dadurch wird sowohl eine Erhöhung der Kontraktionskraft (*positive Inotropie*) als auch nachfolgend eine schnellere mechanische Relaxation des Arbeitsmyokards (*positive Lusitropie*) bewirkt. Bei gesunden Menschen hat der Sinusknoten, welcher an der hinteren Wand des rechten Vorhofs lokalisiert ist, die Funktion des primären Schrittmachers des Herzens. Im Gegensatz zu den Zellen des Arbeitsmyokards besitzen die Zellen des Sinusknotens und anderer Schrittmachergewebe kein stabiles Ruhepotential. Stattdessen sind sie in der Lage, spontan und autonom zu depolarisieren. Eine Plateauphase des Aktionspotentials, wie sie am Arbeitsmyokard auftritt, findet sich nicht. Bei der spontanen Depolarisation werden zunächst ein einwärts gerichteter Schrittmacherstrom (hauptsächlich Na^+) und ein spezifischer Kalziumkanal (T-Typ) aktiviert. Erreicht die Depolarisation einen Schwellenwert (ca. -40 mV) erfolgt die Aktivierung langsamer Kalziumkanäle (L-Typ) in deren Folge es zu einer raschen Depolarisation auf etwa $+20 \text{ mV}$ kommt. Anschließend bewirkt die Aktivierung des Kaliumausstroms bei gleichzeitiger Inaktivierung des langsamen Kalziumeinstroms eine Repolarisation (auf Werte von ca. -60 mV). Mit abnehmenden Potentialwerten kommt es im Verlauf der Repolarisation zu einer Inaktivierung des Kaliumstroms und die spontane Depolarisation läuft erneut ab (4). Im Ergebnis werden periodisch und mit ziemlich konstanter Frequenz Aktionspotentiale generiert. Die Eigenfrequenz des nichtinnervierten Sinusknotens wird unterschiedlich angegeben und beträgt je nach Quelle 60-80 (4; 5) oder mehr Schläge pro Minute (6; 7). Sie ist u. a. abhängig vom Alter und der Körperkern-temperatur. Alle nachgeordneten, ebenfalls zur Spontandepolarisation fähigen, Schrittmachergewebe (AV-Knoten, His-Bündel, Purkinje-Fasern) weisen geringere Eigenfrequenzen auf, weshalb die Herzfrequenz beim Gesunden vom Sinusknoten bestimmt wird. Diese Autorhythmie des Herzschrithmachers ist ein intrinsischer Prozess, der jedoch durch verschiedene Einflüsse moduliert wird. So bewirkt die über Noradrenalin oder Adrenalin ausgelöste Stimulation der β -Adrenorezeptoren die cAMP-vermittelte Verstärkung des Schrittmacher-

stroms. Dies bedeutet eine schnellere Depolarisation der Schrittmacherzellen während der Diastole, was mit einer Erhöhung der Herzschlagfrequenz verbunden ist. Dagegen bewirkt Azetylcholin, der Transmitter des Vagusnervs, über eine Stimulierung muskarinischer Rezeptoren eine Verlangsamung der diastolischen Depolarisation. Durch eine Hemmung der Synthese von Schlüsselproteinen der Signaltransduktion (über inhibitorische G-Proteine) kommt es zu einer Reduktion des Schrittmacherstroms. Darüberhinaus aktiviert Azetylcholin über G-Proteine rezeptorgesteuerte Kaliumkanäle, die eine Absenkung des Membranpotentials bewirken. Eine Darstellung der anatomischen Verhältnisse der sympathischen und parasympathischen Efferenzen, sowie ausgewählter Afferenzen ist in Abbildung 1.2-1 abgebildet. Die Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus auf die Herzfunktion sind nachfolgend zusammengefasst:

Sympathikus

- positiv chronotrope Wirkung (Steigerung der Spontanfrequenz der Sinuszellen)
- positiv dromotrope Wirkung (Verkürzung der Erregungsüberleitungszeit)
- positiv inotrope Wirkung (Steigerung der Kontraktionskraft von Vorhof und Ventrikel unabhängig von der Vordehnung)
- positiv lusitrope Wirkung (Beschleunigung der Relaxation des Herzmuskels)

Parasympathikus

- negativ chronotrope Wirkung (am Sinusknoten)
- negativ inotrope Wirkung (an der Vorhofmuskulatur)
- negativ dromotrope Wirkung am (AV-Knoten).

Die Herzfrequenz steigt nach der Stimulation sympathischer Herznerven mit einem zeitlichen Verzug von etwa 1-2 Sekunden an, um nach etwa 30-60 Sekunden ein Maximum zu erreichen. Dagegen kommt es nach vagaler Stimulation mit einer nur geringen Latenz von 150 Millisekunden bereits nach ein bis zwei Herzschlägen zur maximalen Herzschlagfrequenzabsenkung (6). Ursache für die divergierende Reaktionsschnelligkeit der Herzantwort sind der unterschiedliche Zeitbedarf für Signaltransduktion und Transmittermetabolismus. Zudem fungiert der Sinusknoten selbst als Tiefpassfilter für die Eingänge des Sympathikus und des Parasympathikus. Dabei besitzt er für die sympathischen Fluktuationen eine viel niedrigere Grenzfrequenz (0,15 Hz) als für die vagalen Fluktuationen (1 Hz) (8). Diese Transfereigenschaften des Sinusknotens werden vom autonomen Tonus beeinflusst (9).

Folglich wird die Herzschlagfolge in erster Linie durch das Zusammenwirken von neurovegetativen und humoralen Regulationsprozessen verändert, jedoch finden sich auch Einflüsse der Temperaturregulation und der zirkadianen Rhythmik. Eine Frequenzanalyse kann den Ein-

fluss der unterschiedlichen Regulationssysteme auf die Herzschlagfolge verdeutlichen. Im Folgenden sollen die periodischen Fluktuationen der Herzschlagfolge hinsichtlich ihrer Frequenz differenziert und die ihnen zugrundeliegenden bzw. mit ihnen assoziierten physiologischen Regulationsvorgänge beschrieben werden

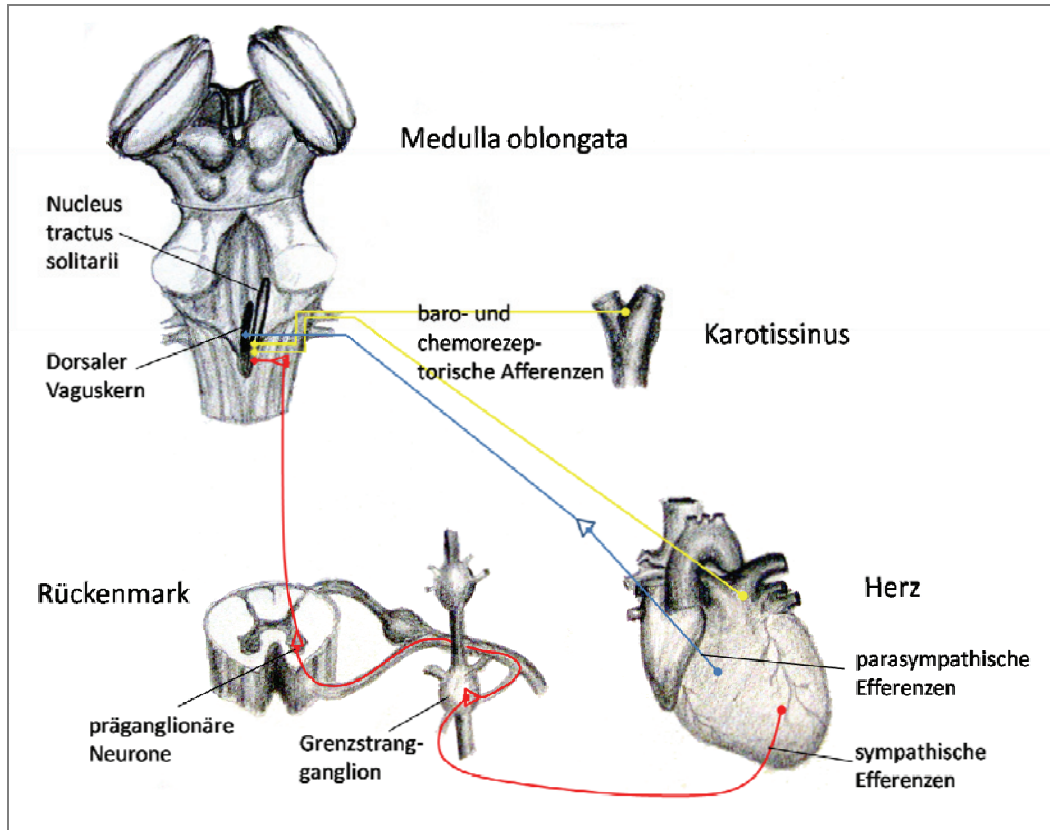


Abbildung 1.2-1: Sympathische und parasympathische Efferenzen sowie ausgewählte Afferenzen des autonomen Regelzentrums in der Medulla oblongata.

1.2.2 Periodische Veränderungen der Herzschlagfolge

Die Folge der Abstände aufeinanderfolgender Herzschläge dient als Grundlage für die Analyse zyklischer Herzfrequenzschwankungen. Eine ausreichend genaue Messung dieser Abstände setzt die Ableitung eines EKG's voraus. Die Zeiträume zwischen aufeinanderfolgenden R-Zacken des QRS-Komplexes (im Folgenden *R-R-Intervalle* genannt) werden mit modernen Geräten automatisch und millisekundengenau berechnet. Die Detektierung der R-Zacken ist technisch leichter möglich, weil die Ventrikelkontraktion das stärkste elektrische Signal des Herzens erzeugt; auch wenn strenggenommen der Sinusrhythmus erfasst werden und somit die P-Welle des EKG's Grundlage für die Berechnung sein sollte.

Grundsätzlich geben Frequenzanalysen Auskunft darüber, wie häufig bestimmte Ereignisse in einer Zeiteinheit auftreten bzw. wie groß der Anteil einer Frequenz an einem Signal ist. Die Frequenzanalyse der Herzratenvariabilität ermöglicht Aussagen über die Art und Intensität der zyklischen Änderungen der Herzschlagfolge. Sie kann genaue Informationen darüber ge-

ben, wie die Varianz (=Power) einer Folge von R-R-Intervallen als Funktion der Frequenz verteilt ist (Abbildung 1.2-2). Die Varianz bzw. Power wird dabei in $[\text{ms}^2]$ oder $[\text{s}^2]$ angegeben, wenn sie auf Grundlage einer Zeitfolge von R-R-Intervallen berechnet wird, oder in $[(\text{S/min})^2]$, wenn sie auf Basis der Folge augenblicklicher Änderungen der Herzschlagfrequenz beruht. Die augenblickliche Herzschlagfrequenz in S/min, auch als *instantaneous heart rate* bezeichnet, errechnet sich dabei aus dem Quotienten 60000 Millisekunden geteilt durch den aktuellen R-R-Abstand. Bei einem R-R-Abstand von 1000 ms ergibt sich beispielsweise eine augenblickliche Herzschlagfrequenz von 60 S/min.

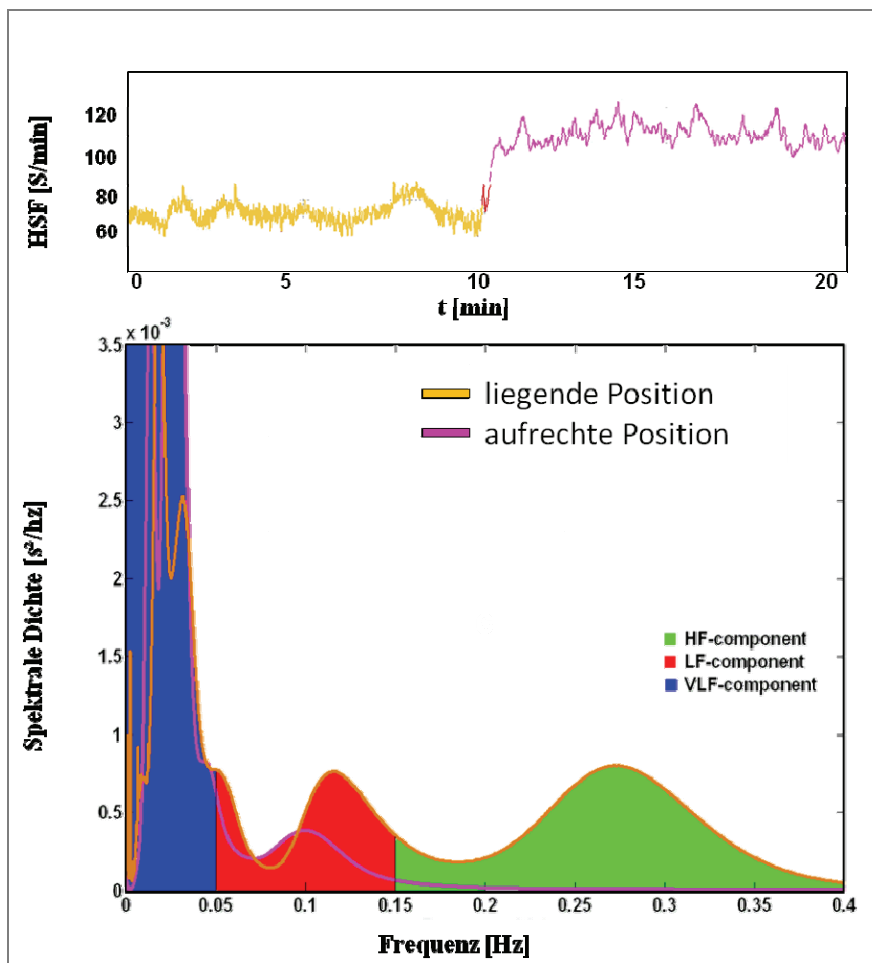


Abbildung 1.2-2: Herzschlagfrequenzverlauf (obere Grafik) und Frequenzspektren (untere Grafik) bei einer Kipptischuntersuchung (Ergebnisse eigener Untersuchungen).

Bei der Betrachtung gesunder Herzschlagaktivität lassen sich sowohl schnelle als auch langsame Fluktuationen ausmachen. Die Aufzeichnungsdauer der R-R-Intervalle ist abhängig von der untersuchten Zykluslänge. Tagesrhythmen der Herzrate sind nur durch 24-stündige bzw. noch länger dauernde Aufzeichnungen erkennbar, wohingegen für die Analyse hochfrequenter Änderungen dreiminütige oder noch kürzere Zeitabschnitte hinreichend sind. Die *Task*

Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (10) definiert verschiedene Frequenzbereiche, welche mit unterschiedlichen physiologischen Regulationen in Zusammenhang gebracht werden (10). Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass diese Einteilung mitunter auf pragmatischen Ansätzen beruht. Außerdem kann die Lage der Frequenzpeaks, falls überhaupt eindeutig identifizierbar, abhängig von Individuum und Beanspruchung variieren. Es gilt zu bedenken, dass *ein* Frequenzpeak von *mehr als nur einer einzelnen* physiologischen Quelle generiert werden und gleichzeitig *ein* physiologischer Kontrollmechanismus zur Entstehung *unterschiedlicher* Frequenzpeaks beitragen kann (11).

1.2.2.1 Ultra Low Frequency-Bereich des Frequenzspektrums (ULF, $\leq 0,003$ Hz)

Blutdruck und Herzschlagfrequenz zeigen diurnale Rhythmen. Bei der Langzeit-Frequenzanalyse der Herzschlagfolge (24 Stunden und länger) spiegeln Zykluslängen von mehr als 5 Minuten diese tageszeitliche Rhythmik wider. Unterschiedliche Autoren geben abweichende Grenzen, insbesondere für die niedrigeren Frequenzbänder, an. Die Abgrenzung von ULF und VLF der Task Force (ULF: $\leq 0,003$ Hz, VLF: 0,003-0,04 Hz) beruht auf einem pragmatischen Ansatz. Aoyagi et al. (12) schlagen vor, die obere Grenze dieses Bereichs auf 0,0003 Hz (Zykluslänge ca. 1 h) abzusenken, da die Einteilung der Task Force auf keiner physiologisch begründbaren Einteilung beruht. Diese Autoren verglichen R-R-Aufzeichnungen von normalen Tagesabläufen mit denen eines *constant routine protocols*, bei dem Effekte der körperlichen Aktivität, des Schlaf-Wach-Zyklus, der Nahrungsaufnahme und der zirkadianen Rhythmik (durch Adjustierung von HRV-Komponenten an den Verlauf der Körperkerntemperatur) weitgehend eliminiert werden konnten. Dabei fanden sie, dass der Frequenzbereich unterhalb von 0,0003 Hz zumindest zum Teil durch körperliche Aktivität beeinflusst wird. Dagegen zeigten sich bei Periodizitäten unter einer Stunde keine Unterschiede zwischen der konstanten Routine und dem normalen Tagesprotokoll. Somit scheint dieser Bereich als relativ robust gegenüber Verhaltenseffekten (inklusive täglicher Aktivität) zu sein. Ein intrinsischer Regulationsmechanismus erscheint als Ursache wahrscheinlich. Die tageszeitlichen Rhythmen der Herzrate und anderer physiologischer Größen (z. B. Körperkerntemperatur) sind an das Vorhandensein zirkadianer Taktgeber (*Clocks*) gebunden. Die zirkadianen Uhren der Säugetiere können, abhängig vom Zelltyp in denen sie gefunden werden, in zwei Hauptklassen eingeteilt werden. Die zentrale zirkadiane Uhr, auch als *Master Clock* bezeichnet, befindet sich im *Nucleus suprachiasmaticus* (SCN) des ventralen Hypothalamus. Sie wird durch den täglichen Hell-Dunkel-Wechsel beeinflusst, entweder direkt über die Augen oder indirekt durch die von der Zirbeldrüse freigesetzten Melatoninkonzentratio-

nen (13; 14). Es gibt Belege dafür, dass tägliche Variationen der Herzschlagfrequenz - abgesehen von Fluktuationen die auf unterschiedlicher körperlicher Aktivität beruhen (15)- direkt vom SCN gesteuert werden (13). So wurden zumindest bei Ratten multisynaptische Nervenverbindungen vom SCN direkt zum Herzen identifiziert, was eine neurale Ansteuerung des Herzens vermuten lässt. Als weiterer Mechanismus wird die Beeinflussung der kardialen Aktivität durch Melatonin diskutiert. Dabei scheint Melatonin unmittelbar am Herzen zu wirken und nicht über eine Änderung der autonomen Balance Effekte auf die Herzrate zu entfalten. So konnten zwar Absenkungen der Herzrate als Reaktion auf erhöhte Melatoninlevel gemessen werden, jedoch die parasympathische, (quantifiziert anhand der respiratorischen Sinusarrhythmie) als auch die sympathische Aktivität (ermittelt über die Präejektionsperiode, PEP), zeigte sich unbeeinflusst (16). Am Vogelherzen wurden bereits Melatoninrezeptoren nachgewiesen, die ebenmäßig über die Vorhöfe, die Ventrikel und das Septum verteilt waren (17). Chen und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Melatonin am Rattenherzen die Kalziumionenpumpe des Sarkolemm stimulieren kann (18).

Als periphere Uhren werden alle Uhren bezeichnet, die sich in den nicht suprachiasmatischen Zellen befinden. Diese können sowohl in anderen Hirnbereichen, aber auch in Herzmuskelzellen und der glatten Gefäßmuskulatur lokalisiert sein. Während die *Master Clock* durch Tageslicht adjustiert wird, werden die peripheren Uhren durch unterschiedliche neuro-humorale Faktoren ebenso wie durch Fluktuationen der Körpertemperatur beeinflusst (19; 20). Die Herzschlagfrequenz zeigt im Tagesgang bezogen auf die Körperkerntemperatur in der Regel eine negative Phasenverschiebung in einer Größenordnung von ein- bis zwei Stunden. So kann beispielsweise das Maximum der Körperkerntemperatur etwa 12 Uhr mittags auftreten, während die Herzschlagfrequenz bereits um 11 Uhr ihre stärkste tageszeitliche Ausprägung erfährt (12; 21). Einer der stärksten Modulatoren (Zeitgeber) der peripheren endogenen Uhren scheint die Nahrungsaufnahme zu sein (22-25). Die Kopplung zwischen zentraler endogener Uhr und den peripheren Uhren wird über neurohumorale Stimuli vermittelt. Dies erfolgt entweder direkt über die Innervation von spezifischen peripheren Geweben und/oder indirekt, z. B. über ein verändertes Nahrungsaufnahmeverhalten (20; 26). Versuche an isolierten glatten Gefäß- und Herzmuskelzellen zeigten, dass deren zirkadiane endogene Uhren, welche letztendlich die kontraktile Funktion, den Stoffwechsel und die Genexpression in diesen Zellen beeinflussen, z. B. durch Katecholamine, Corticosteroide, Angiotensin II und Retinsäure moduliert werden (20; 27-29). Allerdings konnten Gonçalves Braga und Mitarbeiter nachweisen, dass die Infusion von ANG II bei Ratten zwar die Aktivität von Gehirnbereichen, welche für die stressinduzierten und zirkadianen Änderungen des Blutdrucks zuständig sind, beeinflusst

wird; die zirkadianen Fluktuationen der Herzrate jedoch durch Angiotensin II-Gabe unverändert sind (30). Es zeigte sich allerdings eine Zunahme der Herzratenvariabilität (ausgedrückt als Standardabweichung der alle 10 Minuten für 10 Sekunden gemessenen Herzraten über 3 Tage), was als Folge eines unterdrückten Baroreflexes mit einhergehender Herzratenlabilität gedeutet wurde. Grundsätzlich liegt der evolutionäre Gewinn, vor dem die Rolle der endogenen zirkadianen Uhren zu sehen ist, in der Fähigkeit der Zelle, des Organs und letztendlich des Organismus temporäre Umweltveränderungen zu antizipieren und somit biologische Prozesse zu optimieren (31). Auch für die Herzfunktion ergibt sich ein entscheidender Einfluss der endogenen Uhr auf Leistung und Effizienz. Sowohl für die HRV als auch für bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse ist eine Tages- und Wochenrhythmik bekannt (20; 32-34). Singh und Kollegen schlagen vor, beim diagnostischen Screening Kurzzeit-EKG und -blutdruckaufzeichnungen durch 24/7-Protokolle zu ersetzen, um so eine bessere Risikoabschätzung vornehmen zu können, da sich bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse mit ihrem prädiktiven Wert nur bei Langzeitanalysen erschließen (14).

Die ULF-Schwankungen der Herzrate widerspiegeln eine tageszeitliche Rhythmik der Herzaktivität. Diese Rhythmen werden durch endogene Uhren getaktet, welche wiederum durch unterschiedliche Einflüsse (Licht, Nahrungsaufnahme, Hormone etc.) moduliert werden. Je nach Frequenzbereich und Bedingung trägt körperliche Aktivität zu den ULF-Schwingungen der Herzrate bei. Auch wenn die zugrundeliegenden Mechanismen für die Entstehung der sehr niedrigfrequenten Herzfrequenzvariationen immer noch nicht genau bekannt sind, besteht trotz allem ein berechtigtes Interesse an deren Analyse. So konnten Bigger et al. (35) bei Untersuchungen an 715 Patienten zeigen, dass insbesondere das ULF- aber auch das VLF-Band hervorragende Prädiktoren für das Überleben nach einem Myokardinfarkt darstellen. Für die Kurzzeitfrequenzanalyse der Herzschlagfrequenz spielt das ULF-Band keine Rolle.

1.2.2.2 Very Low Frequency-Bereich des Frequenzspektrums (VLF, 0,003-0,04 Hz)

Der VLF-Bereich umfasst Zykluslängen von mehr als 25 Sekunden bis zu mehreren Minuten. Verschiedene Stimuli zeigten sich in der Lage, zu den VLF-Schwankungen der Herzrate beizutragen, so z. B. spezifische Atemmuster, vasoaktive Substanzen, Höhenlage und die Körperposition (36-38). Insbesondere körperliche Aktivität trägt wesentlich zu den VLF-Fluktuationen bei (39). Hyndman et al. (40) sahen thermoregulatorische Änderungen des vasomotorischen Tonus als ursächlichen Mechanismus an. So ist der kutane Blutfluss nur langsamen Schwankungen unterworfen; Änderungen der Hautdurchblutung und R-R-Intervall-Variationen können über extern applizierte Temperaturschwankungen getriggert werden. Dabei sollen Schwankungen des zentralen Blutdrucks, ausgelöst durch Änderungen der Haut-

durchblutung, mit Hilfe des Baroreflexes in VLF-Schwankungen der Herzrate übersetzt werden. Jedoch ist sowohl der direkte Nachweis von Fluktuationen der Körperkerntemperatur als auch der Kohärenz zwischen kutanem Blutfluss, arteriellem Druck und R-R-Intervallschwankungen im VLF-Bereich noch nicht geführt (41). Akselrod und Mitarbeiter (42; 43) sehen die Änderungen des Gefäßtonus und die damit assoziierten VLF-Schwankungen der Herzrate nicht nur im Zusammenhang mit thermoregulatorischen Einflüssen. Auch die lokale Adjustierung des Gefäßwiderstandes für eine Anpassung des Blutflusses an den metabolischen Bedarf soll sich darin widerspiegeln. Dabei führen Fluktuationen im peripheren Widerstand zu Änderungen des zentralen Blutdrucks, der wiederum über den Barorezeptor-Reflex zu kompensatorischen Herzfrequenzänderungen führt. Als weiteren Kontrollmechanismus beschreiben sie das Renin-Angiotensin-System. Dieser Regelkreis erkennt Blutdruckschwankungen und kontrolliert über den Mittler ANG II den gesamten peripheren Gefäßwiderstand. In ihrer Studie an Hunden konnten Akselrod et al. zeigen, dass die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems zu einer Zunahme der VLF-Power der R-R-Intervalle führt. Ursache soll dabei eine Zunahme der Blutdruckschwankungen aufgrund einer Abnahme des Gefäßtonus sein. Brown et al. (44) wiesen dagegen bei anderen Versuchstieren nach, dass ACE-Hemmer das HRV-Frequenzspektrum nicht beeinflussen. Auch auf Grundlage weiterer Experimente schließen die Autoren, dass das Renin-Angiotensin-System nicht an der Kurzzeitblutdruckregulation beteiligt ist und somit über den Baroreflex modulierte Änderungen im HRV-Frequenzspektrum nicht nachweisbar sind. Ähnliche Ergebnisse berichten Rimoldi et al. (45). Allerdings betrachteten diese Autoren ausschließlich den LF- und HF-Bereich des HRV-Spektrums. Die unterschiedliche Definition der Frequenzbereiche könnte zu den kontroversen Ergebnissen beigetragen haben. Im Gegensatz dazu stützen die Ergebnisse von Taylor et al. (1998) die Studien von Akselrod und Mitarbeitern. Bei jungen Männern fanden sie nach ACE-Blockade im Liegen zwar keine starke, aber zumindest eine moderate Zunahme der VLF-Power im Bereich von 0,003 bis 0,03 Hz von 21 %. Dies spricht dafür, dass das Renin-Angiotensin-System zumindest zu einem Teil die R-R-Intervallvariationen im sehr niedrigen Frequenzband beeinflusst. Allerdings zeigten sich diese Änderungen in der aufrechten Position nicht. Die zudem geringen Kohärenzwerte für Blutdruck- und R-R-Intervall-Variationen im VLF-Bereich weisen auf eine nicht baroreflexvermittelte Ursache der R-R-Variationen dieses Frequenzbandes hin. Di Rienzo und Mitarbeiter (46) konnten an Katzen zeigen, dass nach sino-aortischer Denervierung (SAD), welche eine Unterbrechung der Barorezeptorafferenzen von Karotissinus und dem Aortenbogen bewirkt, die Blutdruckschwankungen im Bereich von 0,03 bis 0,0006 Hz zunahmen, in den Bereichen darüber bzw. darunter jedoch ab-

nahmen. Der Baroreflex besitzt somit einen dämpfenden Einfluss auf Blutdruckschwankungen im Zyklusbereich von 30 Sekunden bis etwa 30 Minuten, wohingegen die Blutdruckfluktuationen in den anderen Frequenzbereichen durch die Baroreflexmodulation eher verstärkt werden. Im Gegensatz dazu war die spektrale Power der Herzzeitintervalle in allen Frequenzen nach SAD reduziert, was die Wirkung des Barorezeptorreflexes auf die Power in allen Frequenzen belegt. Kohärenzanalysen wiesen bei intakten Barorezeptorafferenzen einen linearen Zusammenhang zwischen Blutdruck- und Pulsintervallvariabilität in allen Frequenzbereichen, mit den größeren Kohärenzwerten im Bereich von 0,5 bis 0,12 Hz und im Bereich $<0,01$ Hz. Nach Denervierung nahm die Kohärenz fast über das gesamte Spektrum ab, nur im Bereich um 0,002 Hz zeigte sich eine deutliche Zunahme des Zusammenhangs zwischen Herzraten- und Blutdruckvariabilität. Dies spricht für andere substanzielle, nicht barorezeptorvermittelte Mechanismen, die eine Assoziation zwischen Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen im VLF-Band bewirken. Des Weiteren zeigte sich eine Phasensynchronizität für den systolischen Blutdruck und das Pulsintervall bei hohen Frequenzen und eine Phasenverschiebung zwischen Blutdruck und Pulsintervall für die sehr niedrigen Frequenzen ($<0,01$ Hz) von etwa -180° . Dies bedeutet, dass bei hohen Frequenzen Regulationsmechanismen auftreten, die eine Blutdruckerhöhung bzw. -absenkung mit einer Bradykardie bzw. Tachykardie beantworten, wohingegen in Regionen niedriger Frequenzen ein Blutdruckanstieg von einer Tachykardie bzw. eine Blutdrucksenkung von einer Bradykardie gefolgt wird. Dies wird damit begründet, dass in den sehr niedrigen Frequenzbereichen mechanische, humorale oder zentrale Einflüsse vorherrschen, die vergleichbare Effekte auf das Herz und die periphere Durchblutung hervorrufen. Die ermittelte Phasenverschiebung blieb darüberhinaus auch nach SAD erhalten. Trotz der eindeutigen Wirkung des Baroreflexes auf die Kopplung zwischen Blutdruck und Herzrate ist dies ein Indiz für andere ursächliche oder die Phasenverschiebung zumindest aufrechterhaltende Mechanismen.

An Patienten nach einem Myokardinfarkt stellten Bonaduce und Mitarbeiter (47) sowohl Anhebungen der VLF-Power (0,0033 bis 0,04 Hz, bei der Analyse von 25-minütigen R-R-Intervallaufzeichnungen aus 24h-Aufzeichnungen) als auch der ULF- und LF-Power nach Gabe von ACE-Hemmern fest. Bei gesunden Personen konnten diese Effekte jedoch noch nicht nachgewiesen werden (41). Tierexperimente unterstützen die Hypothese, dass ANG II sowohl zentral als auch peripher inhibierende Effekte auf die vagale Aktivität besitzt (48; 49). Auch Studien an Menschen verdeutlichen Effekte des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf die vagale Aktivität und damit auf die VLF-Variationen der Herzrate (41; 50; 51). Nach parasymphischer Blockade mittels Atropin verschwinden die VLF-Fluktuationen fast völlig.

Auswirkungen auf die sympathische Aktivität durch direkte Wirkung von ANG II auf die zentrale und periphere präsynaptische Bahnung konnte am Menschen zwar nicht nachgewiesen werden (52; 53), jedoch zeigten Goldsmith et al. (54), dass die baroreflexvermittelte Reduzierung des Gefäßwiderstandes durch ANG II vermindert wird. Neben dem Hormon ANG II entfaltet auch das Hormon Aldosteron Effekte auf das HRV-Frequenzspektrum. Dabei werden sowohl eine direkte Wirkung auf die Barorezeptoren als auch die zentrale und/oder periphere Inhibition vagaler Nervenaktivität ebenso wie eine schwache adrenerge Wirkung von Aldosteron diskutiert (55-57).

Trotz vieler bekannter Einflussfaktoren auf die VLF-Fluktuationen sind die zugrundeliegenden Mechanismen immer noch nicht restlos geklärt. Die parasympathische Aktivität scheint Voraussetzung für die VLF-Schwankungen der Herzrate zu sein. Es gibt Indizien dafür, dass die Thermoregulation an der Entstehung der VLF-Schwankungen beteiligt ist. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System besitzt einen modulierenden Effekt auf die VLF-Power. Vermutlich wirkt dieser über die Beeinflussung der vagalen Aktivität. Ebenso scheinen die Barorezeptoren bei der Vermittlung der VLF-Schwankungen beteiligt zu sein. Bei Nutzung herkömmlicher Analysemethoden wird von der Betrachtung des VLF-Bandes bei Kurzaufzeichnungen abgeraten.

1.2.2.3 Low Frequency-Bereich des Frequenzspektrums (LF, 0,04 – 0,15 Hz)

Die LF-Fluktuationen der HRV bezeichnen periodische Änderungen der Herzrate mit einer Zykluslänge von etwa 10 Sekunden. Die ihnen zugrundeliegenden Mechanismen sind bis heute nicht gänzlich geklärt und der quantitative Beitrag des autonomen Nervensystems wird teilweise kontrovers diskutiert. Die kardiale efferente Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus beim Menschen ist einer direkten Messung kaum zugänglich. Deshalb basiert die Interpretation ihrer Bedeutung für die Ausprägung der LF-Komponente auf indirekten Beweisen. Eine Vielzahl von Studien weist auf die Bedeutung des sympathischen Astes des ANS hin. So treten LF-Schwankungen der Herzrate synchron zu den sympathisch modulierten Mayer-Wellen des Blutdrucks und der sympathisch-efferenten Nervenaktivität auf (58-61). Außerdem zeigen sich mitunter starke Korrelationen zwischen der LF-Power der HRV und dem Plasma-Noradrenalin Spiegel (62). Der arterielle Baroreflex spielt bei der Modulation von LF-Schwankungen eine bedeutende Rolle (63).

Baroreflex

Die autonome kardiovaskuläre Regulation ist unter normalen physiologischen Bedingungen ein Ergebnis von ständig ablaufenden exzitatorischen und inhibitorischen Reflexen innerhalb eines geschlossenen komplexen Regelkreises. Der grundlegende Mechanismus zur Regulation kurzfristiger

Blutdruckänderungen ist der arterielle Baroreflex. Die funktionell bedeutendsten Barorezeptorareale befinden sich im Aortenbogen und im Karotissinus. Mit ihren zwischen Adventitia und Media lokalisierten Pressorezeptoren (Barorezeptoren) liefern sie nicht nur Informationen über den arteriellen Mitteldruck, sondern auch über die Blutdruckamplitude, die Steilheit des Druckanstiegs und die Herzfrequenz. Von den Barorezeptoren gelangen die Informationen über afferente Bahnen zum *Nucleus tractus solitarius* (NTS). Von dort leiten Interneurone die Erregung weiter auf Nervenzellen in der kaudalen ventrolateralen Medulla. Diese wiederum inhibieren Neurone im rostro-ventrolateralen Bereich der Medulla (RVLM), die für die Generierung sympathischer Aktivität verantwortlich sind (negatives Rückkopplungselement des Baroreflexes). Neben den genannten Verschaltungen erfolgt eine Weiterleitung der Erregung vom NTS zu den präganglionären Nervenzellen des Vagus im *Nucleus ambiguus* (64). Bei abnehmender Reizung der Barorezeptoren, aufgrund eines arteriellen Blutdruckabfalls, kommt es zu einer abnehmenden Hemmung der sympathischen Neurone der RVLM. Die zunehmende Erregung sympathischer Efferenzen (bei gleichzeitig verminderter vagaler Aktivität) bewirkt daraufhin eine Zunahme des totalen peripheren Widerstandes durch eine Erhöhung des sympathisch-adrenerg vermittelten vasomotorischen Tonus im Bereich der Widerstandsgefäße und eine Verminderung der Kapazität in den Kapazitätsgefäßen. Hinsichtlich der Herzaktivität bewirkt die sympathische Aktivierung eine Zunahme der Schlagfrequenz und der Kontraktionskraft. In Summe zeichnen sich hauptsächlich diese Mechanismen für die kurzfristige Erhöhung bzw. Stabilisierung des Blutdrucks verantwortlich. Bei verstärkter Erregung der Barorezeptoren aufgrund einer Blutdrucksteigerung finden sich die entgegengesetzten Reaktionen. Der Barorezeptorreflex ist bereits bei normalem Blutdruckniveau wirksam und geht in Wechselwirkung mit hämodynamischen Oszillationen, welche z. B. durch die Atmung und eine variierende Gefäßspannung ausgelöst werden. Die Funktion des Baroreflexes kann durch unterschiedliche Mechanismen moduliert werden. Zum Beispiel trägt die Atemphase wesentlich zur baroreflexvermittelten Aktivitätsänderung efferenter kardialer Vagusneuronen bei. Die Inspiration vermindert und die Expiration erhöht die kardiale Vagusantwort auf eine Baroreflexaktivierung. Auch die barorezeptorvermittelte Aktivität sympathischer Motoneurone unterliegt dieser als „*respiratory gating*“ bezeichneten Modulation (65). Hyperventilation vermindert die baroreflektorische Modulation der Herzrate (66). Nicht zuletzt werden zentrale inhibitorische bzw. exzitatorische Einflüsse ebenso wie periphere Afferenzen von Chemo- und Mechanorezeptoren als Einflussfaktoren der Baroreflexfunktion beschrieben (63; 67; 68; 69; 70).

Nach Unterbrechung barorezeptorischer Afferenzen zum zentralen Kreislaufzentrum mittels sino-aortischer Denervierung kommt es zur Reduktion aller zyklischen Herzratenvariationen (71). Pagani et al. (61) zeigten, dass bei sympathischer Aktivierung LF-Fluktuationen sowohl des Blutdrucks, der R-R-Intervalle als auch der Aktivität sympathischer Neurone (*muscle sympathetic nerve activity*, MSNA), welche z. B. die Muskulatur der unteren Extremitäten

innervieren, dominieren. Es fanden sich hohe Kohärenzwerte für die LF-Fluktuationen von R-R-Intervallen bzw. systolischem Blutdruck und denen der MSNA unter normalen physiologischen Bedingungen. Während sympathischer Inhibition herrschten dagegen die HF-Komponenten der kardiovaskulären Variabilität vor. Am deutlichsten wurde diese Beziehung nach einer Normalisierung der Frequenzbandpower gegen die Total Power. Im Tierversuch erfolgte nach sympathischer Stimulation eine Zunahme der LF-Komponente des Frequenzspektrums, die nach sympathischer Ganglionblockade verschwand (72). Auch die durch Aortennervstimulation ausgelösten Mayer-Oszillationen des arteriellen Blutdrucks verschwanden nach sympathischer Ganglionblockade vollständig, was eine ausschließlich sympathische Modulation nahelegt (73). Insbesondere das sympathische Stellglied innerhalb des Baroreflexkreises, der α -adrenerg vermittelte periphere Widerstand, ist bei der Entstehung der LF-Schwankungen von Bedeutung. Bei sympathischer Stimulation wird die Zunahme der LF-Schwankungen von Herzrate, Blutdruck und muskulärer sympathischer Nervenaktivität durch die α -adrenerge Blockade stark gedämpft (74).

LF-Schwankungen als Resonanzphänomen des Baroreflexes vs. Zentraler Oszillator

In Negativ-Feedback-Systemen wie der Baroreflexschleife kann ein Zeitverzug zusammen mit Tiefpass-Eigenschaften Resonanzen hervorrufen (58; 73; 75; 76). Die Atmung bewirkt zyklische Änderungen des venösen Rückstroms zum Herzen und damit des Schlagvolumens. Das sich ändernde Schlagvolumen wiederum bewirkt Blutdruckschwankungen, die durch den Baroreflex in Änderungen der Herzrate (R-R Intervalllänge) übersetzt werden (58; 71; 77-80). Eine Stimulierung der Barorezeptoren durch eine Blutdrucksteigerung bewirkt eine schnelle vagal vermittelte Herzantwort (v.a. Absenkung der Herzfrequenz) und eine langsame, sympathisch vermittelte Gefäßantwort (Verringerung des peripheren Widerstandes durch Absenkung des vasomotorischen Tonus). Aufgrund seiner Trägheit generiert das sympathische Stellglied (langsame Gefäßantwort) seine eigene Blutdruckänderung, anstatt den kurzfristigen Blutdruckanstieg zu puffern. Diese neue Fluktuation wiederum wird von den Barorezeptoren erfasst und so weiter. Sie ist letztendlich eher abhängig von dem Zeitverzug der Vasomotoren-Antwort innerhalb des Regelkreises (= Summe der Reaktionszeit der Barorezeptoren + Erregungsweiterleitung + neurovaskulärer Kopplung + Kontraktionszeit der Gefäßmuskulatur), als von dem initialen Input (78; 81). Bernardi und Mitarbeiter (78) konnten zeigen, dass ein einzelner kardiovaskulärer Störreiz (z. B. Stimulation der Barorezeptoren) in der Lage ist, diese Ereigniskette auszulösen und Oszillationen von Blutdruck und R-R Intervallen im LF-Bereich zu erzeugen. Vor diesem Hintergrund weisen viele Studien darauf hin, dass es sich bei den 10-Sekunden-Rhythmen von Blutdruck und Herzschlagfrequenz um ein Resonanzphänomen handelt, das sowohl aufgrund eines konstanten zeitlichen Verzugs (etwa 2-3 Sekunden) zwischen Input und Output als auch gewissen Frequenzfiltereigenschaften des Baroreflexes auftritt (58; 73; 77; 82-85). Über diesen Resonanzeffekt können Störreize, wie z. B. (at-

mungsbedingte) Blutdruckschwankungen die mit höherer Frequenz auftreten, in niedrigfrequente (0,1 Hz) Schwankungen des Blutdrucks und in der Folge der Herzrate übersetzt werde. Bernardi et al. 1997 untersuchten u.a. die Phasenverschiebung der LF-Oszillationen unterschiedlicher kardiovaskulärer Parameter. Sie stellten fest, dass die LF-Fluktuationen der muskulären sympathischen Nervenaktivität sowohl denen der Hautdurchblutung als auch denen des diastolischen und des systolischen Blutdrucks vorangehen. Den stärksten Phasenverzug weisen in dieser Untersuchung die LF-Oszillationen der R-R-Intervalle auf, d. h. niedrigfrequente Änderungen des sympathischen Nervenaktivität gehen denen des Blutdrucks voraus und diese wiederum denen der Herzaktivität (80; 86). Diese Ergebnisse könnten im Sinne einer Blutdruck→Herzraten Rückkopplung (Feedback) gesehen werden, also Änderungen des Blutdrucks bewirken eine Änderung der Herzrate. Auch Bernardi et al. (77) und Taylor & Eckberg (87) unterstützen die Hypothese, dass zumindest die Herzfrequenzschwankungen im Bereich von 0,1 Hz die Folge vorausgehender Blutdruckschwankungen sind. Saul und Mitarbeiter argumentieren auf Grundlage ihrer Studie jedoch dafür, dass die Beziehung Herzrate vs. Blutdruck durch das Zusammenwirken sowohl des Feedback Blutdruck→Herzrate, als auch des Feed-Forward Herzrate→Blutdruck, bei dem die Herzrate über die mechanische Kopplung zwischen linkem Ventrikel und den Gefäßen den Blutdruck beeinflusst, charakterisiert wird (86). Auch neuere Studien sprechen für ein variierendes Muster in der Beziehung zwischen den LF-Schwankungen von Blutdruck und Herzrate (88). Als ein weiterer, von der zuvor beschriebenen Hypothese nicht unbedingt zu trennender Mechanismus wird die baroflektorische Übersetzung atmungsunabhängiger Blutdruckschwankungen (Mayer-Wellen) in LF-Schwankungen der HRV diskutiert. Andere Autoren vermuten hinter den synchronen Änderungen von Blutdruck, Herzfrequenz und sympathischer Nervenaktivität einen gemeinsamen zentralen Mechanismus, der sowohl die parasympathische, als auch die sympathische kardiovaskuläre Modulation lenkt (89). Montano et al. (90) konnten bei Katzen LF- und HF-Aktivitäten zentraler medullärer Neuronen nachweisen. Die Rhythmen waren mit gleichartigen Schwankungen des systolischen Blutdrucks gekoppelt und auch nach sino-aortischer und vagaler Denervierung apparent, was für eine zentrale Rhythmogenese spricht. Cooley und Mitarbeiter (91) untersuchten Patienten mit einer linksventrikulären Unterstützungspumpe (LVAD – left ventricular assist device), bei denen sich trotz fehlender LF-Oszillationen des Blutdrucks LF-Schwankungen der R-R Intervalle ausbildeten. So weisen verschiedene Studien auf einen zentralen Oszillator hin, der für die Entstehung der LF-Schwankungen zumindest mitverantwortlich sein könnte (90-93).

Demgegenüber fanden Saul et al. zwar ebenso 0,1 Hz Peaks (LF-Peaks) bei der Spektralanalyse von MSNA und Herzrate, allerdings waren Korrelationen zwischen MSNA-Aktivitätslevel und dem LF-Band der HRV nur bei einigen Individuen und unter bestimmten Bedingungen apparent, woraus genannte Autoren die direkte Indikatorfunktion des LF-Bandes für die sympathische Aktivität anzweifeln (94). Auch Cooke et al. fanden für die ab-

solute LF-Power trotz zunehmender MSNA-Aktivität im Kipptischversuch eine Abnahme (94; 95). Gegen eine ausschließlich sympathisch vermittelte LF-Komponente spricht außerdem die Tatsache, dass nach parasympathischer Blockade neben der HF-Komponente, die völlig aus dem HRV-Spektrum verschwindet, auch die Power im LF-Band bedeutend abnimmt (42; 43; 96). Koh et al. (96) stellten bei Patienten mit kompletter zervikaler Querschnittslähmung eine LF-Variabilität fest, die mit der normaler Kontrollpersonen vergleichbar war, obwohl die sympathischen Efferenzen zum Herzen komplett unterbrochen waren. Darüberhinaus verschwanden diese Oszillationen nach vagaler Blockade mittels Atropin fast vollständig, was eine parasympathische Modulation der LF-Komponente nahelegt. Grasso und Co-Autoren (97) fanden nach β -Rezeptor Blockade, welche die sympathische Erregungsleitung zum Herzen unterbricht, persistierende LF-Schwankungen der R-R Intervalle. Diese und andere Untersuchungsergebnisse (77; 78; 85; 96) stehen jedoch in Einklang mit der Barorezeptortheorie, indem die LF-Oszillationen des Blutdrucks (ausgelöst durch sympathisch modulierte Änderungen des peripheren Widerstands) baroreflektorisch über vagale Efferenzen in LF-Schwankungen der Herzrate übersetzt werden. Bei vagaler Blockade können sich demzufolge auch keine bzw. nur Reste (z. B. zentral generierte sympathische Oszillationen) von LF-Fluktuationen zeigen.

Die LF-Fluktuationen widerspiegeln sowohl sympathische als auch parasympathische Einflüsse auf das HRV-Spektrum. Sowohl zentrale (sympathische) Oszillatoren, als auch der arterielle Baroreflex sind maßgeblich an ihrer Generierung und Modulation beteiligt. Der Anteil der LF-Power an der Gesamtvarianz (Total Power der HRV) wird von einigen Autoren als Indikator der sympathischen Aktivierung angesehen (60).

1.2.2.4 High Frequency-Bereich des Frequenzspektrums (HF, 0,15 – 0,4 Hz)

Insbesondere in Ruhe finden sich ausgeprägte Schwankungen der Herzrate mit einer Zykluslänge zwischen 2 und 7 Sekunden. Bereits 1902 beschrieb Wundt dieses als Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) bezeichnete Phänomen des kardio-respiratorischen Systems. Es ist durch schnelle Änderungen der R-R-Abstände mit der Atemphase gekennzeichnet ist. Normalerweise erhöht sich die Herzrate mit der Einatmung, um mit der Ausatmung wieder zu sinken. Im Frequenzspektrum der HRV finden sich die schnellen Änderungen der R-R-Abstände im HF-Bereich wieder. Die Stärke dieser hochfrequenten Oszillationen der HRV wird anhand der HF-Power quantifiziert.

Das Atmungssystem und das kardiovaskuläre System dienen in erster Linie dem Zweck, die Gewebe des Organismus mit dem für den Zellstoffwechsel nötigen Sauerstoff zu versorgen

bzw. das Stoffwechselendprodukt Kohlendioxid aus dem Organismus zu entfernen. Eine Abstimmung der Lungenperfusion auf die Lungenfüllung ist als evolutionärer Optimierungs- und Ökonomisierungstrend höherer Organismen zu sehen (98-100). Um bei unterschiedlichen Anforderungen optimale Funktionalität zu sichern, ist eine enge Kooperation beider Systeme mit Hilfe komplexer Regelkreise notwendig. Diese wird durch eine enge zentrale Organisation kardiovaskulärer und respiratorischer Neuronen im sogenannten kardiorespiratorischen Netzwerk des Hirnstamms sichergestellt (98; 100-105). Der *neuronal* Atemzyklus der Säugetiere, also auch der des Menschen, wird in drei verschiedene Phasen unterteilt. Diese Phasen sind definiert als Inspiration, (passive) Postinspiration und (aktive) Expiration (100; 105; 106). Grundlage für die Entstehung des Atemrhythmus (Rhythmogenese) sind die für jede Phase charakteristischen, periodisch wiederkehrenden Muster von Aktionspotentialen respiratorischer Neurone der sogenannten *ventralen respiratorischen Gruppe* in der *ventrolateralen Medulla oblongata*. Ihre Aktivität wird von verschiedenen Afferenzen generiert und/oder moduliert. Dies sind vor allen Dingen Eingänge von zentralen und peripheren Chemorezeptoren, der spontan aktiven *Formatio reticularis*, arteriellen Barorezeptoren, Temperaturrezeptoren, Muskelmechanorezeptoren, Rezeptoren der Lunge und des oberen Atemtraktes, Nozizeptoren, übergeordneten Afferenzen des Cortex und anderer Hirngebiete (z. B. bei einer veränderten Emotionslage, bei kognitiven Anforderungen oder durch zentrale Antriebe) sowie unterschiedliche Hormonspiegel (6; 100; 106-109). Diese komplexen Verschaltungen bewirken eine Modulation des Atemrhythmus` entsprechend (a) den metabolen Bedürfnissen des Organismus`, (b) den Anforderungen, die das Sprechen an Atemfrequenz und -rhythmus stellt, aber auch (c) als Reaktion auf unterschiedliche emotionale und mentale Stimuli. Die Neurone des kardiovaskulären Netzwerks liegen in unmittelbarer Nähe der respiratorischen Neurone. Aufgrund synaptischer Kopplung zeigen sie ähnliche Variationen ihres Membranpotentials bzw. ihres Entladungsmusters in Abhängigkeit vom Atemrhythmus (105; 106). Grundsätzlich depolarisieren die kardialen Vagusneurone in der postinspirativen, die sympathoexzitatorischen Neurone vorwiegend in der der inspiratorischen Phase des Atemzyklus (105; 106; 110). Dies bewirkt unter normalen physiologischen Gegebenheiten die Verlangsamung des Herzschlages in der mechanischen Ausatemphase und eine Beschleunigung in der Einatemphase. Ein Beispiel für die parallelen Änderungen der respiratorischen und kardiovaskulären Aktivität liefert der Hering-Breuer-Reflex. Bei vermehrter Atmung begrenzt er die Atemtiefe um eine Lungenüberdehnung zu verhindern. Zunehmende Aktivität der pulmonalen Dehnungsrezeptoren (vagale Afferenzen) bewirkt eine Abnahme der inspiratorischen Aktivität und eine Zunahme der expiratorischen Aktivität. Neben einer reflektorischen Bronchodilatation kommt

es weiterhin - aufgrund hemmender Afferenzen zu den kardialen vagalen Motoneuronen im *Nucleus ambiguus* - zu einer Stimulation der Herzaktivität. Die peripheren Chemorezeptoren erfassen Informationen über den pH-Wert des Blutes, seinen Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt. Aufgrund ihrer zentralen Verknüpfung in der *Medulla oblongata* beeinflusst ihre Erregung sowohl das Atemminuten- als auch das Herzzeitvolumen. Daneben sind auch in der Skelettmuskulatur Chemorezeptoren lokalisiert, die Informationen über die Stoffwechsellage des jeweiligen Muskels an das kardiorespiratorische Zentrum übermitteln und Anpassungen sowohl der Atmung und des Herzkreislaufsystems an körperliche Belastungen befördern („*muscle metaboreflex*“) (111-115). Auch eine Längenänderung der Skelettmuskulatur kann beispielsweise eine gesteigerte Impulsfrequenz des das Zwerchfell innervierenden *N. phrenicus* bewirken und Anpassungen des kardiovaskulären Systems auslösen („*muscle mechanoreflex*“) (107; 114).

Der Einfluss der genannten Afferenzen auf die Modulation der kardio-respiratorischen Aktivität ist phasenabhängig und wird durch „Tore“, die je nach Atemphase geöffnet oder geschlossen sind, gesteuert (65; 116). So konnten verschiedene Arbeitsgruppen bei barorezeptorischer Reizung belegen, dass die vagale Erregbarkeit in der Ausatemphase höher ist als in der Inspiration (117; 118). Verschiedene Autoren wiesen nach, dass Variationen der Atemtiefe und des Atemintervall Einfluss auf die Stärke, die Periodizität und den Zeitpunkt kardiovagalen Aktivität haben (z. B. 119; 120). Die Verlängerung des Atemintervalls hatte einen verstärkenden Effekt auf die vagal modulierte Herzfrequenzvariabilität. Auswirkungen einer vertieften Atmung waren ebenfalls festzustellen, aber weniger stark. Die Verkürzung der Herzperioden setzte bei kurzen Atemintervallen in der Inspiration und bei langen Atemintervallen in der Expiration ein. Die Verlangsamung der Herzfrequenz begann unabhängig von der Länge des Atemintervalls immer in der frühen Expiration. Bei hohen Atemfrequenzen sind die phasenabhängigen Änderungen der kardiovagalen Efferenzen nur unvollständig ausgeprägt. Die Absenkung der Atemfrequenz und eine Zunahme des Atemzugvolumens bewirken in der Regel eine Erhöhung der RSA. Erst bei sehr niedrigen Atemfrequenzen (ab ca. 0,05 Hz) nimmt die RSA wieder ab (119-122). Gleichzeitig kommt es zu einer Verschiebung des Frequenzpeaks in niederfrequente Bereiche. Dies muss bei der Berechnung der spektralen Dichte des HF-Bandes bei niedrigen Atemfrequenzen beachtet werden (siehe auch Abbildung 1.2-3 und Abbildung 1.2-4). Bei Apnoe finden sich kaum hochfrequente Oszillationen, wohingegen die niederfrequenten stärker ausgeprägt sind (65; 119; 123). Unter doppelter autonomer Blockade (β -Blockade mit Atenolol und muskarinische Blockade mit Atropin-Sulfat) finden sich noch Reste atmungsassoziierter Herzfrequenzschwankungen (122). Ursache dafür sind die durch

eine Vorhofdehnung ausgelösten Entladungen der atrialen Dehnungsrezeptoren. Neben den genannten Afferenzen können auch sensorische Eingänge aus den Vestibularorganen sowohl die sympathische als auch die vagale kardiale Aktivität beeinflussen (124).

Viele Autoren nehmen an, dass aufgrund paralleler Fluktuationen von arteriellem Blutdruck und R-R-Intervallen ein ursächlicher Zusammenhang zwischen diesen beiden Systemen besteht, also Änderungen des arteriellen Blutdrucks R-R-Intervall-Variationen bewirken. Piepoli et al. (125) zeigten, dass die arteriellen Blutdruckrezeptoren eine wichtige Rolle für die Entstehung der Respiratorischen Sinusarrhythmie spielen. Bei atemfrequenzsimulierender Stimulation der Barorezeptoren im Karotissinus während Apnoe fand sich eine ausgeprägte „respiratorische“ Sinusarrhythmie. Die Atmung bewirkt durch ihre mechanischen Effekte auf den intrathorakalen Druck, den venösen Rückstrom und die ventrikuläre Vor- und Nachlast Fluktuationen des Herzminutenvolumens (87; 126; 127) und somit des Blutdrucks. Die HF-Oszillationen der Herzrate entstehen durch die „Übersetzung“ dieser atembedingten Blutdruckschwankungen durch den schnellen, vagal vermittelten Baroreflex. Toska & Erikson (127) und Elstad et al. (128) fanden bei Betrachtung der mechanisch induzierten atemsynchronen Schwankungen des arteriellen Mitteldrucks, dass die vagal vermittelte RSA die Schwankungen des arteriellen Mitteldrucks und des Herzminutenvolumens puffert. Bei der Betrachtung des systolischen Blutdrucks zeigte sich dagegen, dass die respiratorischen Herzfrequenzschwankungen zumindest in liegender Position Ursache für die Änderungen des systolischen Blutdrucks sind, wogegen in aufrechter Körperposition die Blutdruckschwankungen den R-R-Intervallfluktuationen eher vorausgehen (87; 126-128). Auch andere Untersucher weisen auf den Einfluss von nicht baroreflexvermittelten, neuralen Mechanismen der kurzfristigen kardiovaskulären Regulation und des zentral modulierten Atemantriebs für die Entstehung der RSA hin bzw. bezweifeln den reinen Baroreflexmechanismus als Erklärung für die HF-R-R-Fluktuationen (95; 119; 129-132).

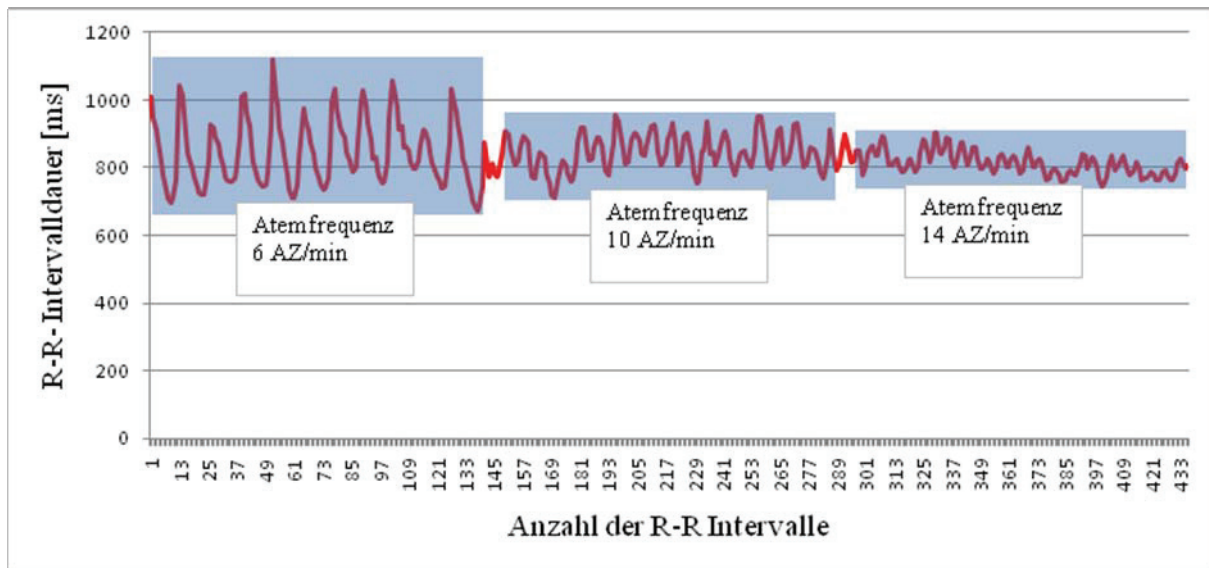


Abbildung 1.2-3: 6-minütige R-R Intervallaufzeichnung eines männlichen Probanden in sitzender Position bei vergleichbarer mittlerer R-R-Dauer und unterschiedlicher Atemfrequenz (eigene Untersuchungen).

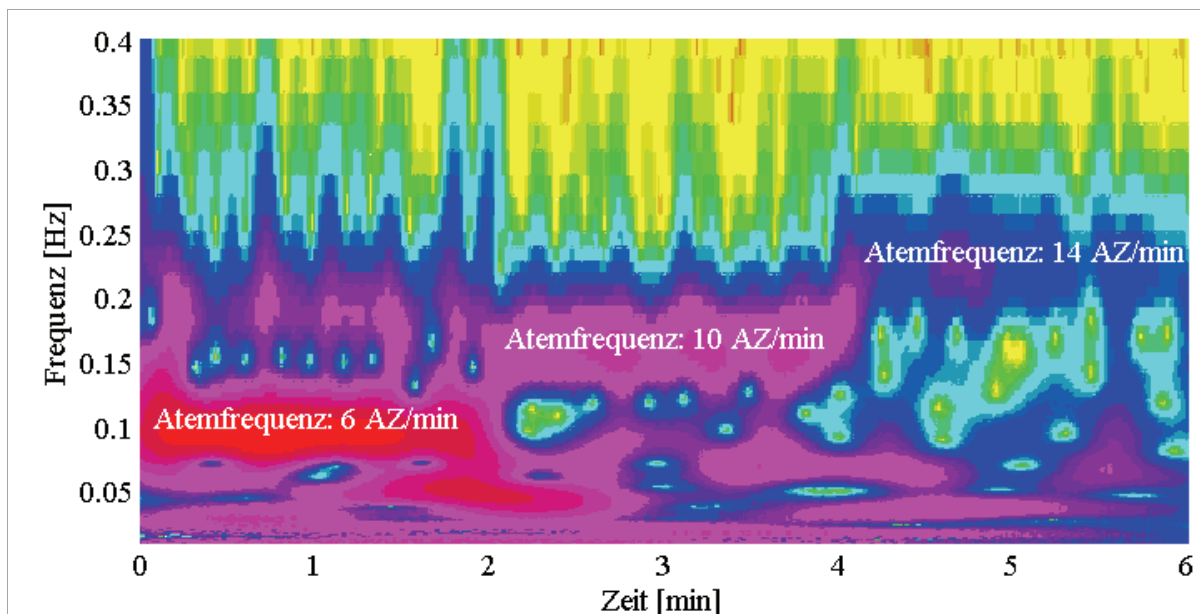


Abbildung 1.2-4: Frequenzpower der HRV über der Zeit bei unterschiedlicher Atemfrequenz (kontinuierliche Wavelet-Transformation einer 6-minütigen atemfrequenzgetakteten R-R Aufzeichnung, eigene Untersuchung). Mit zunehmender Atemfrequenz verlagert sich auch die Zentrumsfrequenz der atemassoziierten HRV (HF-Band). Außerdem findet sich eine Abnahme der Frequenzpower (farbcodiert dargestellt als Verlauf von Rot über Violett zu Blau, eigene Untersuchungen).

Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Ausprägung der HF-Oszillationen

Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass die hochfrequenten Oszillationen der HRV zum überwiegenden Teil vagal moduliert werden. Die sympathischen Efferenzen sind aufgrund ihrer Tiefpassfiltereigenschaften zu einer aktiven Modulation der schnellen Herzrhythmus-

kungen nicht in der Lage (42; 133; 134). In erster Linie erfolgt eine Kopplung der Aktivität zentraler respiratorischer Neurone mit den vagalen Motoneuronen. Während der Inspiration kommt es zu einer Hemmung kardio-inhibitorischer Areale in der Medulla durch Impulse aus den Dehnungsrezeptoren der Lunge. Die tonischen vagalen Entladungen zum Herzen nehmen ab und die Herzfrequenz steigt. Abhängig von der Höhe des zentralen vagalen Tonus und den afferenten Eingängen die den zentralen Atemantrieb modulieren sind die hochfrequenten Variationen der Herzrate stark oder weniger stark ausgeprägt (42; 128; 133-135). Auch Blockadeversuche zeigen konsistente Ergebnisse in der Weise, dass nach cholinerg Blockade bzw. funktioneller Vagotomie die respiratorische Sinusarrhythmie fast vollständig verschwindet, wohingegen die β -adrenerge Blockade keine generelle Auswirkungen auf den HRV-Frequenzbereich über 0,15 Hz besitzt (134). Taylor et al. stellen eine ausschließlich vagal modulierte RSA in Frage. Nach β -adrenerger Blockade zeigten sie, dass es zu einem Anstieg der RSA kommt. Der zugrunde liegende Mechanismus dieses antagonistischen Effekts wird noch diskutiert (122). Klar ist aber, dass der sympathische Outflow eine Absenkung der respiratorischen Sinusarrhythmie bewirkt. Neben der übergeordneten Modulation durch vagale Impulse wird ein gewisser Anteil der HF-Fluktuationen durch andere periphere Mechanismen generiert. So findet man am denervierten Herzen eine geringe, durch den mechanischen Einfluss der Atmung verursachte RSA (132; 136; 137). Neben den intrakardialen Druck- und Dehnungsrezeptoren finden sich u. a. auch Rezeptoren für pH-Wertänderungen, Temperatursensoren oder Sensoren für den Sauerstoffpartialdruck. Diese übertragen ihre Erregung mit Hilfe von kardialen Neurotransmittern (z. B. Serotonin und Neuropeptide P und Y) auf Ganglienzellen des Herzens, die wiederum direkt die Schrittmacherzellen des Sinus- und AV-Knotens innervieren (6). Unter bestimmten Umständen kann es außerdem zu einer Dissoziation zwischen den HF-Oszillationen der Herzrate und der parasympathischen Aktivität kommen (138). So finden sich zum Beispiel trotz Zunahme der vagalen Aktivität (durch pharmakologische Intervention oder unter Ruhebedingungen) und damit assoziierter niedriger Herzschlagfrequenz Sättigungen oder sogar Abnahmen der HF-Power (138-140).

Polyvagale Theorie

Die Ursprünge der das Herz innervierenden efferenten vagalen Fasern sind an zwei verschiedenen Stellen des Hirnstamms lokalisiert: dem *Nucleus ambiguus* und dem dorsalen motorischen Kern des Vagusnervs (*Nucleus dorsalis nervi vagi*). Dabei sind die vom *N. ambiguus* ziehenden Axone in der Regel kleine, myelinisierte (B-Fasern), die vom *N. dorsalis n. vagi* große unmyelinisierte Fasern (C-Fasern) (141). Entgegen früherer Untersuchungen insbesondere an Katzen (142) zeigen neuere Untersuchungen an anderen Spezies, dass beide vagalen Efferenzen eine Absenkung der

Herzschlagfrequenz bewirken können, die B-Fasern jedoch einen größeren Effekt hervorrufen (143-146). Der spezifische Beitrag der einzelnen Kerne zur Modulation der Herztätigkeit ist dabei immer noch nicht restlos geklärt (147). Komplexe Verschaltungen in den Ganglien des Herzens erschweren zudem eine Quantifizierung des jeweiligen Einflusses auf die Herzaktivität.

Unter den meisten physiologischen Bedingungen hat der unmyelinisierte Vagus jedoch nur wenig Einfluss auf die Höhe der Herzschlagfrequenz (148). Auch an der Steuerung des Baroreflex scheinen vorrangig die Neurone des *N. ambiguus* beteiligt zu sein (149). Im Tierversuch bewirkt eine Läsion des dorsalen motorischen Vaguskerne keine Absenkung der Baroreflexsensitivität (150). Auch die Abhängigkeit des kardioinhibitorischen Effekts vom Atemzyklus und der Atemtiefe scheint auf die Vagusneurone des *N. ambiguus* beschränkt zu sein, die Stimulation afferenter C-Fasern bewirkt eine Bradykardie unabhängig vom zentralen Atemantrieb (151-153). Porges entwickelt aus dieser polyvagalen Sichtweise ('The polyvagal perspective') die Theorie des phylogenetisch jüngeren, myelinisierten '*smart vagus*', der zu den Brusteingeweiden zieht und außerdem mit sozialen Interaktionen (z. B. Steuerung der Gesichts- und Kopfmuskulatur) in Beziehung steht und dem primitiven, 'vegetativen' unmyelinisierten Vagus, der in Zusammenhang mit dem ursprünglichen Immobilisierungssystem gesehen wird (154-156). Dabei wird postuliert, dass die RSA – als phasischer Effekt – den Einfluss des myelinisierten Vagus widerspiegelt, wohingegen der unmyelinisierte, 'ältere' Vagus nur tonische Effekte auf die Herzschlagfrequenz entfaltet. Letztendlich widerspiegelt das Phänomen der RSA den funktionelle Output (des myelinisierten?) Vagus hinsichtlich der Herzratenmodulation und kann nicht mit dem tatsächlichen vagalen Tonus gleichgesetzt werden (98; 154). Die RSA oder R-R-HF-Power scheint stattdessen mit verschiedenen parasympathischen Parametern assoziiert, wie z. B. zentralen vagalen Impulsen zum Herzen, dem kardialen Vagotonus, atemabhängigen und baroreflektorisch vermittelte Änderungen des vagalen Effekts auf das Herz. Untersuchungen zeigten, dass bei Belastungen, die den kardialen Vagotonus beeinflussen, ein enger Zusammenhang zwischen intraindividuellen Veränderungen der RSA besteht. Die Interpretation von interindividuellen Unterschieden der RSA hinsichtlich des Herzvagotonus sollten dagegen mit Vorsicht vorgenommen werden (134).

Die hochfrequenten Oszillationen der Herzrate sind eng mit der Atmung assoziiert (Respiratorische Sinusarrhythmie) und werden fast ausschließlich über den parasympathischen Zweig des ANS moduliert. Die Höhe der HF-Power kann mit Abstrichen als Indikator für den vagalen Tonus angesehen werden, sollte aber immer gemeinsam mit der Herzrate betrachtet werden.

Grundsätzlich gilt, dass die Normalisierung der Power in den einzelnen Frequenzbändern gegen die Gesamtpower (Total Power) die Bedeutung der verbliebenen Komponenten künstlich erhöhen und bei unterschiedlichen Bedingungen einen Informationsverlust bedeuten kann (87). In vielen Fällen dient jedoch die Normalisierung einer Verdeutlichung autonom regulati-

ver Prozesse und der Quantifizierung des Beitrages der einzelnen autonomen Komponenten für die Herzfrequenzsteuerung. So wird zum Beispiel das Verhältnis von LF- zu HF-Power (LF/HF-Quotient) auch als sympatho-vagale Balance bezeichnet und soll die jeweiligen Anteile der autonomen Modulation an der Steuerung der Herzaktivität symbolisieren (10; 157-159). Eine Anhebung widerspiegelt eine Verschiebung der Balance in Richtung sympathischer Dominanz. Dabei darf nicht vergessen werden, dass das autonome Nervensystem mit seinen beiden Ästen Sympathikus und Parasympathikus eher synergistisch als antagonistisch zusammenspielt. Insbesondere im LF-Band der HRV kommen auch parasympathische Einflüsse zum Tragen, weshalb die physiologische Begründung dieses Terms nicht eindeutig ist (160).

1.2.3 Determinanten der Herzratenvariabilität

Die Herzratenvariabilität wird von einer Vielzahl von Faktoren determiniert, die bedeutendsten sind nachfolgend aufgeführt.

Alter

Das Alter ist ein Haupteinflussfaktor auf die Herzratenvariabilität (161-165). Im jüngeren Lebensalter (von 0-6 Jahren) findet sich in der Regel ein Anstieg von LF-, HF- und Total Power. Es folgt eine Abnahme mit fortschreitendem Alter (166). Der Anteil der LF-Power an der Gesamtvariabilität kann dagegen mit dem Alter zunehmen (167).

Herzrate

Neben dem Alter ist die Herzschlagfrequenz selbst die Hauptdeterminante der Stärke der Herzratenvariation (168; 169). Je höher die Herzschlagfrequenz, desto niedriger ist im Allgemeinen ihre Variabilität.

Atmung

Der Einfluss der Atmung auf die spektralen Maße der HRV konnte in vielen Studien belegt werden, dennoch wird kontrovers diskutiert, ob und unter welchen Bedingungen eine Atmungskontrolle bei der Betrachtung der HRV-Frequenzmaße notwendig und sinnvoll ist (98; 170-173). Bei verschiedenen Fragestellungen, wie Kipptischuntersuchungen oder bei Untersuchungen im Liegen zeigten sich bei metronomisierter Atmung keine Vorteile bei der Betrachtung der autonomen Funktion verglichen mit spontaner Atmung (174). Ebenso erbrachte die statistische Adjustierung der respiratorischen Sinusarrhythmie hinsichtlich von Atemtiefe und -frequenz in vielen Studien keine differierenden Ergebnisse. Generell könnten die HRV-Frequenzkomponenten den Zeitbereichsparameter insofern überlegen sein, dass sie für konfundierende Effekte der Atmung weniger anfällig sind (172).

Blutdruck und Blutdruckvariabilität

Über den Baroreflex bewirkt der Blutdruck bzw. seine Variation auch Änderungen der Herzratenvariabilität (175; 176).

Genetische Disposition

Die genetische Ausstattung hat nicht nur einen Einfluss auf die intrinsische Herzrate, sondern auch auf die HRV-Parameter. Bestimmte Chromosomenabschnitte scheinen nach Kontrolle anderer Einflussfaktoren für die Ausbildung der HRV verantwortlich (177-181). So finden sich beispielsweise Unterschiede in HRV-Parametern bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen (182). Verschiedene Untersucher konnten zeigen, dass Gene, welche die neuronale Erregungsübertragung an den Synapsen oder die Ausprägung von Rezeptoren neuro-humoraler Transmitter beeinflussen, auf die Ausprägung der Frequenz-HRV Einfluss nehmen (183-185).

Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts zeigt sich bei der Betrachtung größerer Populationen, ist aber geringer als der des Alters (163; 186). Im Mittel zeigen Frauen eine höhere anteilige HF-Power, Männer eine höhere LF-Power bzw. LF/HF-Quotienten (167; 168; 187; 188).

Lebensstil

Verschiedene Studien zeigten, dass Indikatoren, die mit dem Lebensstil assoziiert sind (z. B. BMI, WHR, körperliche Aktivität) mit Parametern der HRV korrelieren können (168; 189-191). Oft variiert deren Einfluss auf die HRV in Abhängigkeit vom kulturellen Hintergrund und Umweltfaktoren (167; 176). Insbesondere eine verbesserte Ausdauerleistungsfähigkeit kann zu einer höheren HRV beitragen (192-198).

Autonome Dysfunktionen

Krankheiten wie Myokardinfarkt, Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Glucose-Intoleranz, aber auch psychische Erkrankungen wie Angststörungen oder Depressionen widerspiegeln sich meist in abgesenkten Amplituden der zyklischen Herzfrequenzvariationen (35; 168; 176; 190; 199-205). Die Parameter der HRV weisen oft auf einen Anstieg der sympathischen und einen Rückgang der parasympathischen Aktivität hin.

Substanzen/ Pharmaka

Der Konsum von Zigaretten, Koffein, Alkohol und Drogen sowie die Einnahme von Medikamenten, wie z. B. vasoaktive Pharmaka, beeinflusst die Frequenzparameter in unterschiedlicher Weise (206-212).

Humorale Faktoren

Die Spiegel von Hormonen und Transmittern wie Insulin, Katecholamine, Melatonin, Angiotensin oder auch die Plasmaglukose beeinflussen die Ausprägung der HRV-Maße (14; 20; 213).

Physische und psychische Belastungen

Körperliche Anstrengungen (39; 72; 111; 214-219), orthostatische Belastungen (60; 220-222) sowie emotionale und mentale Stressoren (223-228) haben einen profunden Einfluss auf die Aktivität des ANS und damit auf die Frequenzparameter der HRV. Dabei kann es sich um kurzfristige (Beanspruchungen) oder langfristige (Folgen) Effekte handeln. Auch die Exposition gegenüber Lösungsmitteln, Schwermetallen (229), Hitze (230; 231), Feinstaub (232-235) oder Passivrauchen (236) sowie Schichtarbeit (237-239) sind physische Faktoren, die im Allgemeinen zu einer Absenkung der parasympathisch modulierten HRV-Parameter und einer Anhebung sympathisch modulierter Parameter führen.

1.2.4 Potential der HRV bei präventivmedizinischen Fragestellungen

Die o. g. Auswahl der HRV-Determinanten lässt zum einen auf die Schwierigkeit der Interpretation der HRV-Parameter bei angewandten Fragestellungen schließen, eröffnet aber zugleich auch einen Blick auf das mögliche Potential der HRV-Analyse für präventive Fragestellungen.

Seit längerem ist die Bedeutung der HRV-Frequenzparameter für die kardiologische Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt oder bei Herzinsuffizienz belegt (201; 240-242). Patientengruppen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko weisen im Mittel eine geringere Power in fast allen Frequenzbereichen auf (199; 201-203; 243). Der prädiktive Wert der HRV reflektiert dabei in der Regel die Beziehung zwischen autonomer Kontrolle der Herzrate und den Reflexantworten auf eine akute myokardiale Ischämie. Je niedriger die (parasympathisch modulierte) HRV, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sympathische Reflexe unter akuter myokardialer Ischämie dominieren. Dies wiederum erhöht das Risiko für das Auftreten letaler Arrhythmien. Eine verstärkte Aktivität sympathischer kardialer Afferenzen wird als wahrscheinlicher Mechanismus für die Abnahme der HRV nach Herzinfarkt gesehen. Die Wiederherstellung einer normalen Herzratenvariation nach akutem Myokardinfarkt (AMI) widerspiegelt dagegen die protektiven vagalen Effekte gegen Kammerflimmern (244). Bei vielen anderen Fragestellungen zeigt die HRV-Frequenzanalyse ihren prädiktiven und diagnostischen Wert. Vardas et al (245) wiesen nach, dass die HF-Power bei Patienten mit ausgeprägter koronarer Herzkrankheit (KHK) bereits in den 10 Minuten vor dem Auftreten einer nächtlichen myokardialen Ischämie abgesenkt ist. Diese Absenkung hielt während der Zeit

der Ischämie-Episode und bis 6 min danach an. Wennerblom und Mitarbeiter (246) konnten anhand der Spektralparameter der HRV eine veränderte autonome Kontrolle bei Angina pectoris Patienten im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen darstellen. Eine Absenkung der zirkadianen HRV vor Bypass-Operationen weist auf eine erhöhte Neigung hinsichtlich des postoperativen Auftretens von Vorhofflimmern hin (247). Weitere Pathologien, bei denen die HRV-Frequenzanalyse eine eingeschränkte autonome Regulationsfähigkeit bzw. übermäßige Reaktivität verdeutlichen kann, sind z. B.:

- Diabetes mellitus (248-252),
- Guillain-Barré Syndrom (253),
- Epilepsie (254),
- koronare Herzkrankheit (255; 256),
- Arteriosklerose (249; 257),
- neurokardiogene Synkopen (258),
- Depression und Angststörungen (200; 259),
- Adipositas (260; 261) und
- Bluthochdruck (262).

Untersuchungen belegen eine abgesenkte LF-Power, einen tageszeitabhängige signifikant erhöhten LF/HF-Quotienten bzw. erniedrigte HF-Power-Werte als Zeichen einer gestörten autonomen Regulation mit verstärkter sympathischer Aktivierung bei Übergewichtigen (260; 261; 263; 264). Für Emdin et al. (264) spiegelt das Verhalten der LF-Power die bei adipösen Personen eingeschränkte Baroreflexsensitivität wider. Grundsätzlich besitzt die Frequenzanalyse das Potential Informationen zur Entstehung oder Risikobewertung übergewichtsassoziierter Krankheiten zu geben, auch wenn bis heute ist nicht geklärt ist, ob die autonome Dysfunktion eher Folge oder Ursache einzelner Komponenten des metabolischen Syndroms ist (265). Ein ‚sowohl-als-auch‘ erscheint plausibel.

Zirkadiane Rhythmik von Herzfunktion und kardiovaskulären Ereignissen

Die endogenen zirkadianen Taktgeber eines Lebewesens befähigen es auf unterschiedlichen Komplexitätsstufen (Zelle → Organ → Gesamtorganismus) temporäre Umweltveränderungen zu antizipieren und somit biologische Prozesse zu optimieren (31). Zirkadiane Uhren sind bis heute in allen untersuchten Zellen nachgewiesen worden, darunter auch in glatten Gefäß- und Herzmuskelzellen (29; 266; 267). Neben den Effekten die solche peripheren Uhren auf die zirkadiane Variation von Blutdruck und Herzschlagfrequenz besitzen, spielt bei Säugetieren der zentrale Taktgeber im suprachiasmatischen Nucleus eine übergeordnete Rolle (13; 268). Auch bei der Herzfunktion

zeigt sich ein entscheidender Einfluss der endogenen Uhren auf Herzleistung und -effizienz. Diese Adaptation der Herzfunktion ist durch unterschiedliche molekulare Mechanismen vorstellbar (20):

- Myokardiale Ansprechbarkeit auf sympathische Stimulation
- Elektrische Eigenschaften
- Kalziumhaushalt
- Zusammensetzung der kontraktilen Proteine
- Antioxidative Kapazität und
- Metabolismus der Myokardzellen.

Dabei werden die endogenen Uhren selbst durch verschiedene Einflüsse getaktet. Versuche an isolierten glatten Gefäß- und Herzmuskelzellen zeigten, dass die zirkadianen endogenen Uhren dieser Zellen, welche letztendlich die kontraktile Funktion, den Stoffwechsel und die Genexpression in diesen Zellen beeinflussen, z. B. durch Katecholamine, Corticosteroide, Angiotensin II und Retinsäure moduliert werden (20; 28; 29; 267). Zahlreiche Erkrankungen, wie z. B. das metabolische Syndrom sind mit einer Aktivierung der neuroendokrinen Stressachse assoziiert, was wiederum Einfluss auf die Funktion der endogenen Uhren haben kann (265; 269). Young und Mitarbeiter (31) konnten zeigen dass die Phasen der zirkadianen Uhren bei Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes verändert waren. Dies zeigte sich in einem veränderten Expressionsmuster kardialer Clock-Gene. Die pathophysiologische Bedeutung der veränderten endogenen Uhr innerhalb der Herzmuskelzellen könnte so z. B. in einem gestörten Fettstoffwechsel mit einhergehender Akkumulation von intramyokardialen Fettsäurederivaten liegen. In Folge kann dies zur Entwicklung kontraktiler Dysfunktion mit assoziierter Dyslipidämie beitragen (270). Klinische Ereignisse treten häufig dann auf, wenn die neuroendokrinen Zeitstrukturen Effekte, die durch andere interne oder externe Trigger ausgelöst werden, nicht bewältigen können. So kann die Stimulierung zur Freisetzung neuroendokriner Transmitter durch externe Variablen beispielsweise die Zirbeldrüsen- und Hypophysenfunktionen und die adrenale Sekretion beeinflussen. Resultat sind mitunter konträre Auswirkungen auf die zirkadiane Variation, die Herzratenvariabilität und die Blutdruckvariabilität (14; 271). Ebenso wie die kardiovaskulären Parameter Blutdruck, Herzzeit- und Schlagvolumen oder Herzrate zeigt das Auftreten verschiedener kardiovaskulärer Ereignisse eine Häufung. Folgende kardiale Zwischenfälle zeigen eine tageszeitliche oder längerfristige Rhythmik:

- kardiale Ischämien (34; 272; 273),
- Myokardinfarkt (274; 275),
- plötzlicher Herztod (33) und
- ventrikuläre Arrhythmien (276).

Chronotherapeutische Ansätze zur Behandlung und Prävention solcher Ereignisse setzen die Kenntnis der zugrundeliegenden Mechanismen zirkadianer Rhythmen voraus (30). Tatsache ist, dass bei pathologischen Zuständen Veränderungen der Genexpression im Myokard stattfinden

(277; 278). Diese betreffen nicht nur Clock-Gene sondern äußern sich unter anderem auch in einer veränderten Muskelfaserzusammensetzung des Myokards mit gleichzeitig veränderter maximaler Kontraktionsgeschwindigkeit und Relaxationsgeschwindigkeit (278-280). Eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese von Kardiomyopathien und Herzversagen kommt den veränderten intrazellulären Kalziumsignalwegen zu (281; 282). So konnten Studien zeigen, dass neben einem direkten Einfluss von Insulin auf Glucose- und Lipidstoffwechsel auch die Expression von Regulatoren des Kalziumstoffwechsels auf Gen- und Proteinebene (z. B. SERCA-2a und Phospholamban) direkt durch einen Diabetes verändert sein kann und sich u. a. in einer veränderten Herzrate, verlängerter Auswurfphase und Relaxationszeit (negative Lusitropie) widerspiegelt. Indikatoren der kontraktiven Dysfunktion konnten dabei auf drei verschiedenen Komplexitätsebenen nachgewiesen werden: am lebenden Versuchstier, am isolierten Herzen und auf Ebene der Kardiomyozyten (277). Verschiedene Autoren stellten bei Diabetes-Patienten eine im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen geringer ausgeprägte HRV fest (251; 283). Allerdings dürften bereits prädiabetische Stoffwechselveränderungen des Herzmuskels Anomalien der kardialen Struktur und Funktionsweise hervorrufen (284; 285), die mit Hilfe der HRV-Analyse erfasst werden könnten (286). Grundsätzlich erscheint die Eignung der HRV-Frequenzparameter auch zur Frühdiagnostik solcher physiologischen Prozesse denkbar, bei denen Anomalien der tageszeitlichen Rhythmik, z. B. durch veränderte Trigger wie die Nahrungsaufnahme (14; 271), veränderte Plasma-Katecholamin- oder Angiotensinkonzentrationen etc. vorliegen. Die (ambulante Langzeit-) HRV-Analyse kann dabei einen Einblick in die Adaptabilität der Herzfunktion geben, die oftmals vor der Manifestation somatischer Veränderungen eingeschränkt ist.

Tabelle 1.2-1: Faktoren des Gesamtrisikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (aus 287, angelehnt an 288).

Beeinflussbare Risikofaktoren	Andere Merkmale
- Hyper-/Dyslipidämie	- familiäre Disposition
- Zigarettenrauchen	- Geschlecht
- Bluthochdruck	- jugendliches Alter bei Risikofaktorenerkennung oder Krankheitsmanifestation
- Diabetes mellitus	
- Hyperfibrinogenämie	
- Übergewicht	
- körperliche Inaktivität	
- psychosoziale Faktoren	

Wenn man davon ausgeht, dass das klassische Risikofaktorenkonzept (Tabelle 1.2-1), trotz statistischer Sicherheit für große Populationen das individuelle kardiovaskuläre Risiko nicht vollständig erklärt, könnte der Parameter HRV, z. B. im Rahmen eines ambulanten 24/7-Monitorings oder dessen Reaktivität unter standardisierter psycho-mentaler Belastung, eine weitere Dimension im HKL-Risikobild einnehmen (14; 289).

Auch bei der Klärung der physiologischen Basis für den Zusammenhang zwischen psychosozialen Variablen und dem kardiovaskulären Risiko (290-292) nimmt die HRV als Spiegel

autonomer Veränderungen eine bedeutende Rolle ein (293-296). Sloan und Mitautoren (297) entwickelten ein Modell, welches Blutdruckvariationen als möglichen Mechanismus für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen beschreibt (Abbildung 1.2-5). Vereinfacht besagt ihre Theorie, dass physische, psychische und behaviorale Variablen über eine Störung der autonomen kardialen Kontrolle eine Verminderung der Puffereigenschaften des ANS herbeiführen. Die Reduzierung der Pufferkapazität des kardialen autonomen Systems ist dabei mit einer erhöhten Blutdruckvariation als Reaktion auf unterschiedlichste Stressoren assoziiert. Diese Blutdruckschwankungen wiederum bedeuten ein Risiko hinsichtlich der Schädigung von Koronararterien, Formierung endothelialer Plaques, Plaque-Rupturen und akuter koronarer Ereignisse.

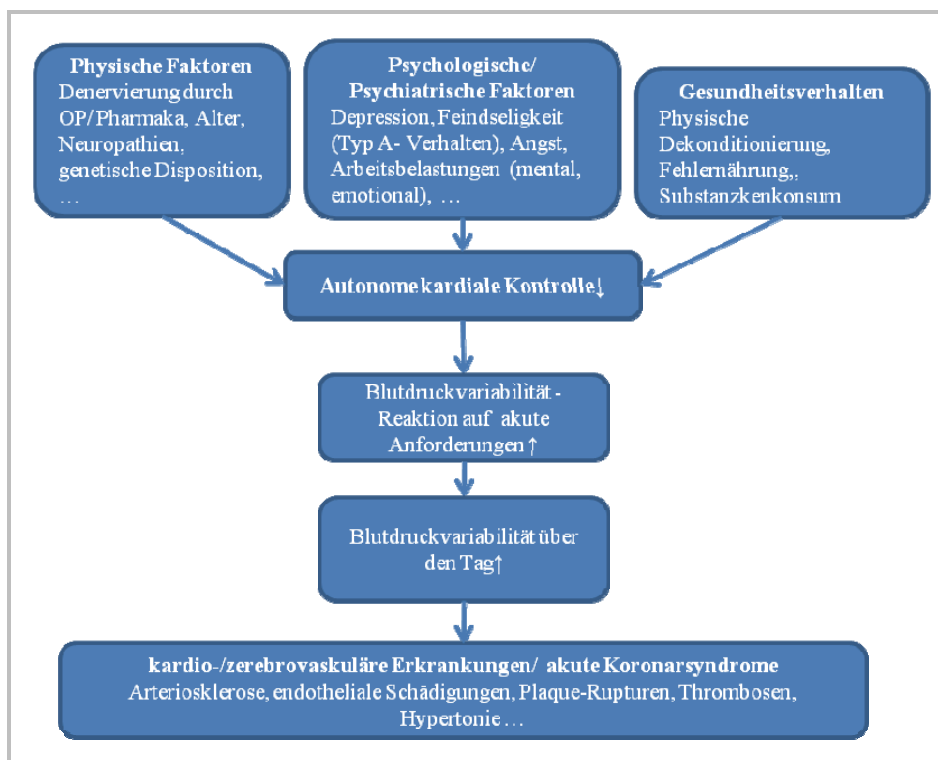


Abbildung 1.2-5: Mögliche Rolle einer eingeschränkten autonomen kardialen Kontrolle bei der Pathogenese koronarer Herzkrankheit und akuter kardiovaskulärer Ereignisse (nach 297).

Dabei liegt diesem Modell die zentrale Vorstellung zugrunde, dass die als Reaktion auf Stressoren ausgelösten Blutdruckschwankungen durch die regulierende Tätigkeit des autonomen Nervensystems gepuffert werden (siehe: Exkurs Baroreflex). Grundsätzlich muss davon ausgegangen werden, dass die autonome Aktivität, welche mit Hilfe der HRV-Frequenzanalyse teilweise erfassbar ist, nicht nur ein Spiegel reversibler oder irreversibler Schädigungen bzw. Funktionseinschränkungen des Organismus ist, sondern ebenso bei der Pathogenese organischer und/oder funktioneller Störungen beteiligt ist. Sloans Modell stellt eine Facette auto-

mer Dysbalancen bei der Genese kardiovaskulärer Erkrankungen und akuter Ereignisse dar. Weitere pathophysiologische Mechanismen und Assoziationen sollen nachfolgend angedeutet werden:

- (1) Sympathische Hyperreaktivität, gekennzeichnet durch erhöhte LF/HF-Quotienten und abgesenkte Frequenzpower in allen Bändern bei Personen mit Adipositas und/oder metabolischem Syndrom (269), wird als ein Mechanismus für die Entstehung von Bluthochdruck und erhöhtem kardiovaskulären Risiko diskutiert (298-301).
- (2) Insbesondere Immundysfunktionen und inflammatorische Prozesse werden bei einer Reihe von Fragestellungen (Altern, kardiovaskuläre Erkrankungen, Übergewicht und Adipositas, Diabetes, Osteoporose, Alzheimer etc.) als Mittler angesehen (302; 303). So spielen z. B. inflammatorische Proteine (z. B. CRP, IL-6) eine bedeutende Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen. Zwischen ihnen und der vagal modulierten HRV fanden viele Untersucher negative Korrelationen (269; 304-308). Die vagale Aktivierung kann eine Hemmung und die sympathische Aktivierung sowohl Hemmung als auch Förderung inflammatorischer Prozesse bewirken (309; 310). Hamer & Steptoe (311) fanden bei Personen mit höherer aerober Leistungsfähigkeit – in der Regel verknüpft mit einem erhöhten vagalen Tonus – eine geringere inflammatorische Antwort auf akuten mentalen Stress, als bei weniger ausdauerleistungsfähigen Personen. Sie sehen in dieser Tatsache einen protektiven Effekt, den eine höhere physische Fitness zur Reduzierung des kardiovaskulären Risikos entfaltet. Auch sozioökonomischer Status ist sowohl mit der kardiovaskulären als auch biochemischen Reaktivität in der Weise verknüpft, dass Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status eine weniger effektive Erholung von Herzratenvariabilität und biochemische Markern (z. B. IL-6) nach Exposition gegenüber einem akuten psychologischen Stressor (z. B. Stroop-Test) zeigten (292; 312).
- (3) Ebenso hat die Sympathikusaktivierung Einfluss auf Gerinnungsparameter (z. B. Thrombozytenanzahl, -aktivierung, -aggregation, Gerinnungsfaktoren) (313-315) welche wiederum für die Pathophysiologie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bedeutsam sind. Das autonome Nervensystem ist somit vermutlich entscheidend an der Genese bzw. Modulation verschiedener Krankheiten beteiligt.

Aus primär- und sekundärpräventiver Sicht interessant ist die Tatsache, dass die HRV-Frequenzanalyse bereits vor Auftreten somatischer Veränderungen des ANS als Indikator oder Prädiktor für Funktionsstörungen, Risikofaktoren oder Mangelzustände dienen kann. Ziegler und Mitarbeiter (286) zeigten, dass eine Absenkung der HRV-Parameter stattfinden kann, bevor konventionelle klinische Tests eine Funktionseinschränkung autonomer Kontrollmechanismen indizieren. Beitzke und Co-Autoren (316) wiesen bei Personen mit Vitamin

B₁₂-Mangel veränderte HRV-Frequenzreaktionen bei Kipptischversuchen nach, die mit denen bei Patienten mit Polyneuropathien vergleichbar waren. Prospektive Studien bestätigten, dass eine niedrige HRV auch in normalen Populationen ohne klinische Auffälligkeiten als Prädiktor für eine spätere KHK dienen kann (317; 318). Effekte von Risikofaktoren wie z. B. Zigaretten- und Alkohol- bzw. Drogenkonsum/ -missbrauch oder physischer Inaktivität (162; 186; 206; 210; 212; 236; 319-323) widerspiegeln sich in den Parametern der HRV ebenso, wie nicht beeinflussbare Merkmale wie Alter, Geschlecht und genetische Disposition (163; 180-184; 186; 324). Auch Umweltfaktoren wie die Exposition gegenüber Feinstaubpartikeln (232-235; 325-328) oder beim Passivrauchen (236; 329), gegenüber Hitze (330-332) oder Höhenlage (333; 334) reflektieren sich in einer veränderten Herzratenvariabilität. Dabei weisen die Frequenzparameter in der Regel auf eine abgesenkte parasympathische und eine verstärkte sympathische Aktivität, manchmal auch auf eine Koaktivierung beider Achsen des autonomen Nervensystems hin.

Weinstein und Mitarbeiter zeigten, dass die die HRV-Frequenzparameter als Prädiktor für die Entwicklung negativer Stimmungslagen nach der Unterbrechung gewohnter körperlicher Aktivität (z. B. relevant bei Inaktivierung nach Sportverletzungen, -unfall, operativen Eingriffen oder Beendigung der Sportkarriere) dienen kann (335). Dabei korrelierte die vor der Unterbrechung gemessene LF/HF-Ratio mit dem Anstieg der negativen Stimmung nach Inaktivierung - unabhängig von Alter, Geschlecht, Gewicht, Fitness-Level und Baseline-Symptomstatus. Gianaros et al. (336) stellten bei Frauen nach der Menopause fest, dass die Reduktion der HF-HRV als Reaktion auf einen psychologischen Stressor assoziiert ist mit dem Grad subklinischer Arteriosklerose. Kral und Mitarbeiter (337) fanden den Anstieg der anteiligen LF-Power unter mentalem Stress mit einer belastungsinduzierten myokardialen Ischämie bei vorklinischer KHK assoziiert. Aber auch die Effekte von Interventionen, z. B. Beendigung des Rauchens (338) und von Bewegungs- und/ oder Ernährungsumstellungen (271; 339-343), eines ausdauerorientierten körperlichen Trainings (140; 189; 194; 198; 344-349) oder die Erhöhung der Trainingsbelastung im Leistungssport (216; 217) lassen sich nachweisen. Gleichzeitig ist, basierend auf der Frequenzanalyse, eine Steuerung bestimmter Interventionen mit Hilfe der HRV denkbar (215; 350-352).

Grundsätzlich gibt es bis heute keinen Goldstandard für die Erfassung psychischer Beanspruchungen (353; 354). Kardiovaskuläre Parameter wie die HRV können als periphere Indikatoren per se nur als Fenster in die „Black Box“ menschlicher Operateure dienen. Die potentielle Eignung kardiorespiratorischer Parameter und damit auch die der HRV beruht auf der allgemeinen Vorstellung, dass psychische Belastungen ebenso wie physische Anforderungen

Funktionsanpassungen des Herzkreislauf- und Atmungssystems bewirken (355). Es wird vermutet, dass psychische Belastungen wie stärkere Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis, direkt oder indirekt mit einem erhöhten Energieverbrauch einhergehen (356). Allerdings scheint die Zunahme des kortikalen Energieverbrauches nicht allein für die Zunahme der Herzrate unter mentaler Belastung verantwortlich zu sein (357; 358). Andererseits finden sich auch mit zunehmender mentaler Belastung² keine Änderungen der mittleren Herzrate, aber Abnahmen ihrer periodischen Fluktuationen (359-361). Die Analyse der HRV kann somit der einfachen Erfassung der Herzrate überlegen sein. Ihr Vorteil liegt in der Möglichkeit des differenzierteren Einblicks in autonome Kontrollprozesse, die an der kurzfristigen Funktionsanpassung entscheidend beteiligt sind. Dennoch muss auch hier vor einer unkritischen Anwendung gewarnt werden, denn die Frequenzparameter der HRV widerspiegeln letztendlich nur die am Endorgan Herz gemessenen und integrierten kardialen Efferenzen des ANS. Ganz global findet sich eine Absenkung der Power in allen Frequenzbereichen der HRV mit zunehmender kognitiver Belastung (362) als Zeichen eines parasymphathischen Rückzugs (209). Am deutlichsten soll sich diese Unterdrückung jedoch im LF-Band der HRV widerfinden (223; 226; 363). Dabei scheint die Absenkung der 0,1 Hz Komponente nicht zwangsläufig mit der Stärke der auftretenden mentalen Belastung (z. B. Menge und Komplexität der Informationen) assoziiert, sondern eher mit der Höhe der aufgewendeten Anstrengung („*mental effort*“) verknüpft zu sein (223). Der Begriff „*mental effort*“ bezieht sich also darauf, was das Subjekt tut, auf die Bereitschaft, Informationsverarbeitungskapazitäten (364) für die Aufgabenbearbeitung zur Verfügung zu stellen. Übersteigen diese Anforderungen die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses, kann die Anstrengung sinken und die LF-HRV wieder ansteigen. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse verschiedener Untersucher, dass die LF-Komponente der HRV auch auf andere Komponenten der psychischen Belastung (z. B. eher emotionale Komponenten wie Zeitdruck) reagiert und nicht nur auf reine informationsverarbeitende Prozesse beschränkt ist (365). Somit erscheint die Diagnostizität des Parameters für rein informatorische Belastungen fragwürdig (366). Hintergrund ist wahrscheinlich der Einfluss sowohl sympathischer als auch parasymphathischer Efferenzen auf dieses Frequenzband. Backs et al. (367) fanden heraus, dass bei der Bearbeitung von Trackingaufgaben mit variierender perzeptiver und motorischer Belastung, die Bewältigung der motorischen Komponente eher mit parasymphathischen, die Beanspruchung reizverarbeitender kognitiver Prozesse dagegen eher mit sympa-

² Der Begriff *mentale Belastung* wird für die Komponente der psychische Belastung verwendet, die aufgabenspezifische Anforderungen, im Sinne von informatorischen Belastungen (z. B. Komplexität und Schwierigkeit der Aufgabe) an das menschliche Informationsverarbeitungssystem stellt. Demgegenüber lassen sich emotionale Komponenten (z. B. Zeitdruck, Lärm, soziale Faktoren, Gefahren etc.), in der Arbeitswelt als *ausführungs- oder situationspezifisch* bezeichnet, abgrenzen (Manzey 1998 und darin zitierte Referenzen).

thischen Modulationen assoziiert ist. Lennemann & Backs (368) stellten fest, dass bei der Analyse von psychischen Belastungen bzw. Mischformen motorischer und psychischer Belastungen die Ermittlung des autonomen Modus bedeutend ist. Die Modellvorstellung des „*autonomic space*“ geht dabei über die eindimensionale antagonistische Herzwirkung von Sympathikus und Parasympathikus hinaus (369-371). So kann das Ergebnis *Herzrate* beispielsweise über Koaktivierung als auch antagonistische Wirkungen und deren Zwischenstufen erreicht werden (Abbildung 1.2-6). Aufgrund der dualen Beeinflussung des LF-Bandes ergibt sich zumindest für die Ermittlung sympathischer Modulation eine Schwierigkeit. Pagani und Mitarbeiter (372) deuten den Anstieg der anteiligen LF-Power bei eher emotionaler psychischer Belastung als Zeichen verstärkter sympathischer Aktivierung. Auch andere Untersucher fanden für die anteilige LF-Power und/oder den LF/HF-Quotienten Anstiege sowohl unter emotionaler als auch mentaler psychischer Belastung (373-377). Zwar sprechen einige Autoren der LF-HRV nur eine Sensitivität bezüglich der Differenzierung von Ruhe und Belastung (378) zu, dennoch kann die Betrachtung verschiedener Frequenzbereiche der HRV zusätzlich zur Herzschlagfrequenz und anderen Maßen (insbesondere der sympathischen Aktivierung) vor dem Hintergrund des *Autonomen Raums* gerade unter Nutzung nichtlinearer Modelle und Statistiken wertvolle quantitative und qualitative Informationen geben.

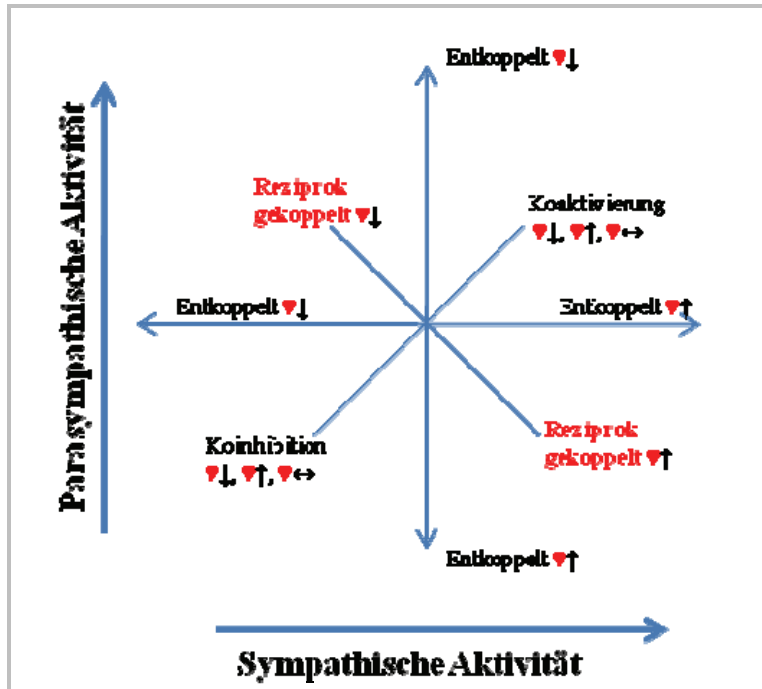


Abbildung 1.2-6: Modell des "Autonomic Space" mit den 8 verschiedenen Modi der autonomen kardialen Kontrolle. Die traditionelle antagonistische Kopplung findet sich als Diagonale mit negativem Anstieg. Koinhibition und Koaktivierung besitzen je nach relativem Anteil von Aktivierung und Inhibition multiple Effekte auf die Herzschlagfrequenz (*K*) (nach 368).

Backs & Seljos (356) wiesen nach, dass der Modus der kardiovaskulären Reaktion auf eine Belastung (variierende Aufgaben mit unterschiedlicher Gedächtnisbelastung und zeitlichen Anforderungen) bei Personen mit guter bzw. schlechter Aufgabenbewältigung differieren kann. Gute *Performer* zeigten eine geringe Erhöhung der Herzschlagfrequenz und eine stärkere Absenkung der LF-Power der HRV, schlechte *Performer* zeigten dagegen eine stärkere Erhöhung der Herzrate und eine geringere Unterdrückung der LF-HRV. Neben einer Absenkung der HRV als Antwort auf physische und psychische Belastungen wird eine reduzierte Ruhe-HRV auch im Zusammenhang mit schlechteren kognitiven Leistungen gesehen. So erbrachten gesunde Personen mit einer hohen Ruhe-HRV bei kognitiven Anforderungen mit exekutiven Funktionen (379), aber auch bei Daueraufmerksamkeitsleistungen (380) bessere Leistungen als Personen mit niedriger HRV. Hintergründe sind die engen funktionellen Beziehungen zwischen autonomen Regelzentren und kortikalen Strukturen, die für Aufmerksamkeit, Motivation, Affekte und exekutive Funktionen verantwortlich sind (303; 381; 382).

Fuzzy-Modellierung mentaler Beanspruchung mit Hilfe der Herzratenvariabilität

Generell finden sich bei psycho-physiologischen Fragestellungen oftmals nur geringe Kovariationen zwischen psychischen und physiologischen Daten (383). Eine Interpretation von objektiv messbaren Kennwerten (der HRV) hinsichtlich der vom Individuum angegebenen Beanspruchung ist mit Methoden der linearen Statistik oftmals schwierig. Einerseits liegt eine Ursache darin begründet, dass nicht nur das absolute Level der HRV-Parameter sondern auch die Reaktion der HRV abhängig vom Individuum, der Intensität und der Art der einwirkenden Belastung ist. Dies drückt sich in oftmals in einem nichtlinearen und scheinbar inkonsistenten Verhalten der Herzaktivitätsparameter aus und erschwert die Interpretierbarkeit der ermittelten Kennwerte. Andererseits beruht die Anwendung subjektiver Ratingskalen auf der Annahme, dass eine Beanspruchungsempfindung auf Seiten der ausführenden Person eine tatsächlich vorhandene Beanspruchung zur Voraussetzung hat (384). Der Nachweis, dass die subjektive Bewertung mentaler Beanspruchung tatsächlich eine aufgabenspezifische Ressourcenauslastung reflektiert ist bis heute noch nicht geführt; oftmals fließen auch andere Aspekte der Beanspruchung (z. B. körperliche) in die Evaluation mit ein (385). Den Vorteilen der subjektiven Bewertung wie einem niedrigen Kostenaufwand, der breiten Anwendbarkeit und Einfachheit stehen Nachteile gegenüber, die ihre Ursachen in bestehende Antworttendenzen, persönlichen Einstellungen, zufälligem Ankreuzen, bewusstem Zuwiderhandeln gegen die Instruktion, niedriger Motivation etc. haben. Hinzu kommt, dass die Messung nicht kontinuierlich, sondern überwiegend retrospektiv erfolgt und somit Fehlbewertungen durch Gedächtniseinflüsse erfolgen können (385). Trotz der genannten Schwierigkeiten fehlt es nicht an Versuchen Korrelationen zwischen subjektiven Maßen und objektiven physiologischen Kennwerten herzustellen. Die Abschätzung „mentaler“ Beanspruchung auf Grundlage von einfach und nichtinvasiv erfassbaren, rückwirkungsarmen und in *real-time* auswertbaren physiologischen

Markern wie der HRV sollte zunächst auf einem multimodalen und multiparametrischen Forschungsansatz beruhen (354; 386-388). Bei der Abschätzung von Beanspruchungen (z. B. „*mental workload*“) mit Hilfe von HRV-Parameter in Relation zur subjektiven Beanspruchung ergeben sich die folgenden Herausforderungen:

- (1) Das Herzratensignal ist nichtstationär.
- (2) Die Reaktionen des HRV-Signals sind mit Unsicherheiten aufgrund konfundierender Einflüsse (z. B. orthostatische, metabolische Varianzen) sowie individual- und stimulusspezifischer Reaktionsmuster (387; 389) durch genetische Disposition, Alter, Geschlecht, emotionale Ausgangslage, Bewertung, Bewältigungs-, Problemlösestrategien (376; 390) etc. behaftet.
- (3) Die subjektive Bewertung beinhaltet Unsicherheiten, u. a. aufgrund der individuellen Bewertung der Situation, Antworttendenzen, unterschiedlicher Motivation und Gedächtniseffekten.

Abbildung 1.2-7 schematisiert, wie ein Zusammenhang zwischen „unsicheren“ Messdaten unterschiedlichen Typs hergestellt werden kann. Es handelt sich dabei um ein simplifiziertes Schema, welches die Möglichkeiten künstlicher Intelligenz bei der Behandlung psycho-physiologischer Messdaten für die Beanspruchungsforschung veranschaulichen soll. Die Kombination physiologischer Parameter (z. B. Parameter der HRV) und psychologischer Kennwerte (z. B. Subjektive Beanspruchung ermittelt mit dem NASA-TLX) sowie das Filtern von Unsicherheiten (Rauschen, Confounder) ermöglichen die Modellierung des Zusammenhangs von physiologischen Daten und der vom Subjekt wahrgenommenen Beanspruchung. Verschiedene Ansätze zur Lösung der beiden letztgenannten Herausforderungen bedienen sich Neural Network- Techniken (z. B. 391). Dabei wird die HRV-Analyse mit einem neuronalen Netz kombiniert, so dass die individuellen Besonderheiten von diesem erlernt und bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden. Problem der Neuronalen Netzwerke ist, dass sie für den (medizinischen) Anwender eine Art Black Box darstellen. Das heißt, einen verständlichen und nachvollziehbaren Einblick in die Beziehung zwischen Parametern der autonomen Dynamik und dem subjektiven Beanspruchungslevel ermöglichen sie nicht. Fuzzy-Modelle sind dagegen nicht nur in der Lage komplexe *input-output*-Beziehungen zwischen den Modellparametern zu lernen, sondern können darüber hinaus diese auch darstellen (*input-output mapping* (392)). Solche Vorteile wurden in verschiedenen Studien genutzt (393-397). So ist eine einfache Interpretierbarkeit physiologischer Größen (autonome HRV-Indizes) in Relations zur mentalen Beanspruchung (*mental workload*, *mental stress*) möglich.

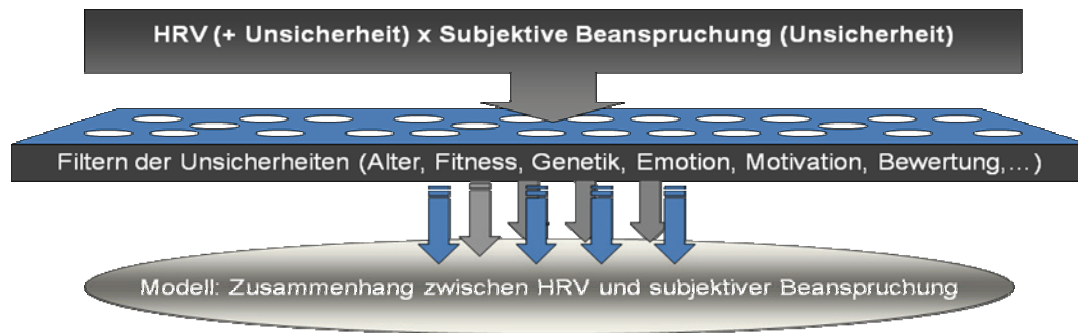


Abbildung 1.2-7: Vereinfachtes Modell der Möglichkeiten künstlicher Intelligenz bei der Behandlung psycho-physiologischer Messdaten für die Beanspruchungsforschung am Beispiel der HRV und der subjektiven Beanspruchung.

Den konkreten Ansatz für die Lösung der drei genannten Probleme hinsichtlich der Abschätzung mentaler Beanspruchung zeigt die Abbildung 1.2-8. Die Forschungsarbeit von Kumar et al. fokussiert dabei zunächst auf die zwei Schwerpunkte Signalverarbeitung (Fokus 1) und Fuzzy-Analyse des Zusammenhangs zwischen HRV-Signal und mentaler Beanspruchung (Fokus 2). Das Problem der Nichtstationarität der zu analysierenden R-R-Intervallzeitreihen wird durch die Verwendung der kontinuierlichen Wavelet-Transformation umgangen. Aus dem R-R-Signal werden relevante Informationen, z. B. die Power in den einzelnen Frequenzbereichen, extrahiert, welche dann mit Bezug auf das individuelle „Stresslevels“ interpretiert werden (Fokus 2). Dabei kann das Fuzzy-Modell nicht ausschließlich auf Grundlage psycho-physiologischen a priori-Wissens konstruiert werden. Das heißt, aufgrund der Komplexität und der Unsicherheiten der psychologischen (subjektive Beanspruchung) und physiologischen Daten (HRV-Frequenzparameter) wird das Fuzzy-Modell auch mit Hilfe der Analyse von *input-output* Daten entwickelt. Dabei fungieren die HRV-Frequenzparameter als *input*-Variable und das mentale „Stresslevel“ als *output*-Variable. Dritter Fokus ist schließlich die Anwendung des entwickelten Fuzzy-Modells auf R-R-Datensätze, die bei unterschiedlichen Belastungsintensitäten aufgezeichnet wurden. Dabei werden die R-R-Intervalle frequenzanalytisch ausgewertet und mathematisch analysiert. Dadurch wird es möglich, auf Grundlage dreiminütiger Messungen der schlaggenauen Herzrate eine Schätzung der aktuellen Beanspruchung auf einer Skala von 0-100 vorzunehmen.

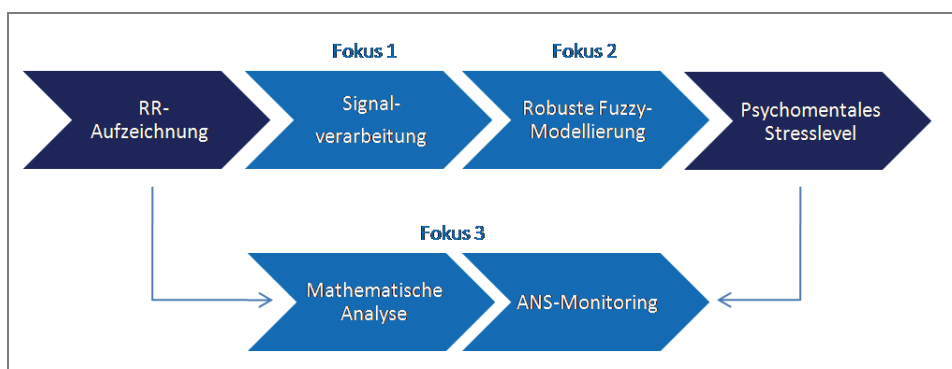


Abbildung 1.2-8: Entwicklung eines Fuzzy-Modells für die Beanspruchungsschätzung (verändert nach 392).

Aufgrund ihrer Aussagekraft hinsichtlich autonomer Kontrollprozesse besitzt die HRV-Frequenzanalyse großes Potential bei der Risikostratifizierung, der Klärung pathogenetischer Mechanismen, der Diagnostik und Prävention von kardiovaskulären, metabolischen, und psychischen Erkrankungen sowie beim Assessment von Beanspruchungsreaktionen und -folgen (Abbildung 1.2-9). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die HRV nicht unter allen Bedingungen die autonome Regulation widerspiegeln kann (z. B. starke körperliche Aktivität, gesättigter parasympathischer Tonus) und die Korrelation zwischen autonomer Aktivität und der Frequenz-HRV nicht linear ist. Darüber hinaus liegen der HRV komplexe physiologische Mechanismen zugrunde, die von vielen Faktoren beeinflusst werden. Demgegenüber stehen die leichte, online-fähige und preiswerte Erfassung des Parameters. Die HRV-Analyse ist darüberhinaus eine der wenigen Methoden zur nichtinvasiven Erfassung autonomer Kontrollprozesse und bietet, trotz nicht immer perfekter Korrelationen, die Möglichkeit physiologischer Interpretationen (399).

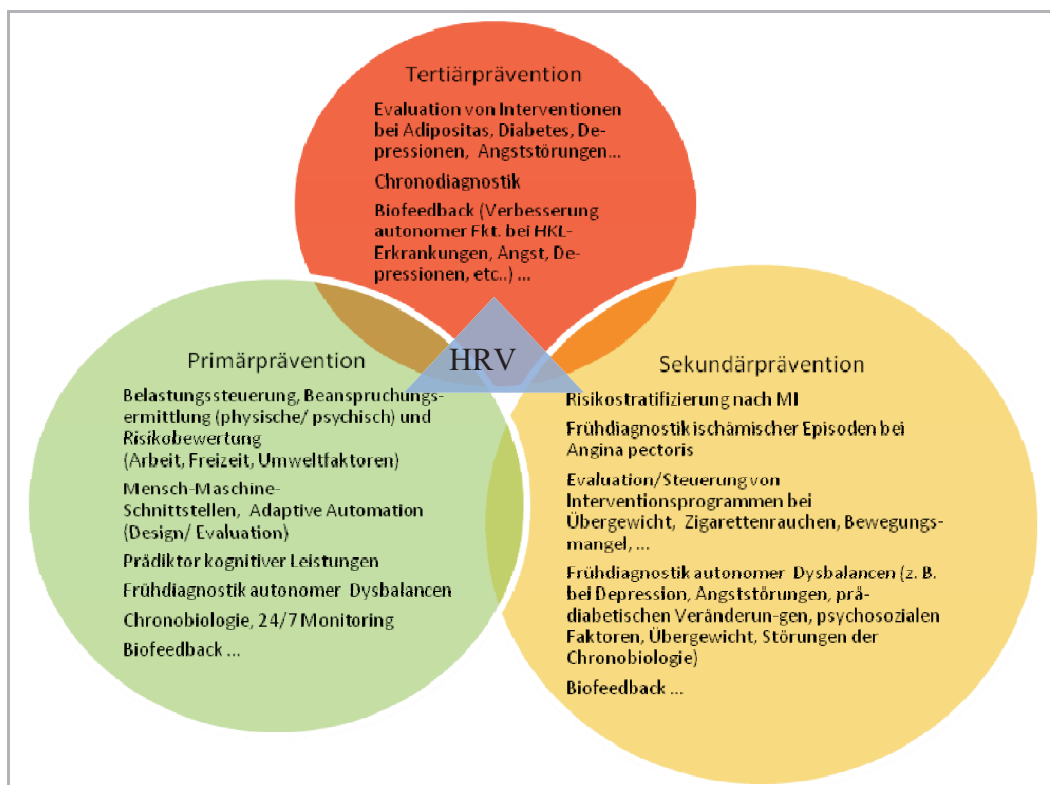


Abbildung 1.2-9: Potential der HRV-Frequenzanalyse bei beispielhaften präventivmedizinischen Fragestellungen.

2 EMPIRISCHER TEIL

Nach der Darlegung der allgemeinen Methodik in Punkt 2.1 werden in diesem zweiten Teil der Arbeit zunächst Untersuchungen zu methodischen Problemen der HRV-Analyse beschrieben, bevor die Ergebnisse anwendungsorientierter Studien dargestellt werden. Die Ausführungen besitzen kumulativen Charakter. Ziele, Methoden, Ergebnisse und Diskussion der einzelnen Kapitel werden geschlossen dargelegt. Sie sind jedoch vor dem Hintergrund einer methodischen-technischen Annäherung an die HRV-Analyse, ihrer Validierung und ihrer Eignung als Beanspruchungsindikator im realitätsnahen Setting in einem Gesamtzusammenhang zu sehen.

2.1 Allgemeine Methodik

Im Folgenden werden die für alle Studien relevanten Einschlusskriterien für das Probandenkollektiv, die methodischen Verfahren und verwendeten Geräte erläutert. Die studienspezifischen Methoden und Untersuchungsgeräte werden in den entsprechenden Kapiteln beschrieben.

2.1.1 Einschlusskriterien für das Probandenkollektiv

Bei den vorliegenden Studien wurden Daten von Populationen mit einer Teilnehmerzahl zwischen 20 und 248 Personen ausgewertet. Die untersuchten Probanden waren ausschließlich gesunde Personen. Von allen Probanden wurde eine sorgfältige Anamnese erhoben. Außerdem wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt, die u.a. eine Ruhe-Blutdruckmessung und die Aufzeichnung eines Ruhe-EKG's umfasste. Alle Probanden waren angewiesen, sich an den Tagen vor den Untersuchungen keinen größeren körperlichen und psychischen Belastungen auszusetzen. Die Einnahme von kardiovaskulär wirksamen Medikamenten war grundsätzlich bei klinisch Gesunden nicht zu erwarten und galt bei unseren Untersuchungen als Ausschlusskriterium (209; 400-406). Ebenso sollte auf den Genuss von Alkohol in der Nacht vor und am Tag der Untersuchungen verzichtet werden (407). Da Koffein einen vom Individuum und von der Art der Belastung abhängigen Einfluss auf die HRV-Parameter haben kann (408; 409), wurde allen Untersuchungsteilnehmern eine Kaffee- bzw. Teekarenz von mindestens 4 Stunden verordnet. Gleiches galt für den Genuss von Nikotin, um zumindest dessen akute Effekte auf HRV und Blutdruck auszuschließen. Untersuchungen belegen eine Absenkung der vagal modulierten HRV-Parameter und einen Anstieg der sympathischen Aktivität mit Effekten auf die Blutdruckregulation als kurzfristige Folge einer Nikotinaufnahme (207; 210; 410).

Um einen zirkadian bedingten Einfluss auf die HRV (411) zu minimieren, fanden alle Untersuchungen am Vormittag statt. Während der eigentlichen Testphasen waren die Studienteilnehmer angehalten, nicht zu sprechen, um einen Einfluss auf die HRV auszuschließen (107; 227; 412; 413). Auch wenn das Lebensalter Effekte auf die kardiovaskuläre Regulationsfähigkeit und damit die HRV hervorruft (161; 165; 189), legten wir keine konkrete Altersbeschränkung für die Teilnehmer fest. Die Altersspanne der untersuchten Population war dennoch moderat und betrug 26 Jahre (19 - 45 Jahre), ausgenommen die Studie 2.10. Alle Probanden nahmen freiwillig an den jeweiligen Untersuchungen teil und wurden vor Beginn ausführlich über deren Ziel und Methodik unterrichtet.

2.1.2 Aufzeichnung der R-R-Intervalle

Die Aufzeichnung der R-R-Intervalle erfolgte unter Verwendung des Herzfrequenzmonitors S810i (Fa. Polar, Finnland), (ausgenommen Studie 2.9). Dabei beruht die Erfassung der Potentialänderungen des Herzmuskels auf dem EKG-Prinzip. Der unter dem *M. pectoralis* platzierte Brustgurt (Abbildung 2.1-1) mit eingelassenen Elektroden und einem Mikroprozessor filtert und verarbeitet die abgeleiteten Schwankungen zu einem digitalen Signal (416). Als Output wird die Information über die R-R-Abstände an den Armbandmonitor weitergesendet (mittlerer Messfehler: ≤ 1 ms, maximaler Messfehler: 3 ms, 416). Die Übertragung der R-R-Daten mit Zeitpunkt der Aufnahme erfolgte entweder offline oder online über eine Infrarotschnittstelle (IR-Interface USB 2.0, Fa. Polar, Finnland) und der Software Polar Precision Performance 4.0 (Fa. Polar, Finnland).

Die verwendete Technik zeigte in verschiedenen Studien, dass sie hinsichtlich der Ermittlung der Herzzeitintervalle mit hochauflösenden EKG-Geräten vergleichbar ist (414-417). Allerdings können unterschiedliche Abtastraten, R-Zacken-Detektierungsalgorithmen und zeitliche Auflösung der R-R-Rohdaten insbesondere bei niedriger Variabilität der Zeitreihe und der Betrachtung der hochfrequenten Variationen zu stärkeren Abweichungen bei der berechneten Frequenzpower führen (414; 418; 419). Dies ist ein generelles Problem bei der Verwendung unterschiedlicher Geräte. In unseren Studien wurde deshalb ausschließlich der S810i Herzfrequenzmesser verwendet. Die visuelle Kontrolle der R-R-Datensätze erfolgte unmittelbar nach Beendigung des Versuchs auf dem PC-Bildschirm, mögliche Ursachen für Tachogrammauffälligkeiten wurden durch den Untersucher während der Versuche notiert bzw. im Nachgang mit dem Probanden abgeklärt. Auch wenn der Einfluss der Atmung auf das HRV-Frequenzspektrum in vielen Studien nachgewiesen ist, erfolgte die Aufzeichnung der R-R-Intervalle bei unseren Studien während spontaner Atmung. In bestimmten experimentellen

Studien ist eine Atmungskontrolle zwar sinnvoll, allerdings beeinflusst sie selbst die mittlere Herzschlagfrequenz und atmungsbezogene Informationen der HRV.



Abbildung 2.1-1: Proband mit Herzfrequenzmonitor S810i und Brustgurt sowie mobilem Blutdruckmessgerät.

2.1.3 Datenauswahl und lokale Filterung

Für die HRV-Analyse im Frequenzbereich wurden in der Regel dreiminütige R-R-Intervallfenster zugrunde gelegt (ausgenommen Studie 2.10). Diese mussten repräsentativ für die ausgewählte Belastungsart- und -intensität sein. Nach einem Belastungswechsel wurde mindestens die erste Minute von der Datenanalyse ausgeschlossen, um ein Einschwingen der autonomen Regelkreise zu ermöglichen (Abbildung 2.1-2). Die R-R-Rohdaten waren in fast allen Fällen artefaktfrei. Beinhaltete ein Datenfenster Artefakte, durften diese eine Häufigkeit von 3% nicht überschreiten. Anderenfalls wurde dieser Abschnitt von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Das Bereinigen von Artefakten erfolgte mit Hilfe des in der Software Polar Precision Performance 4.0 voreingestellten Algorithmus. Dieser berücksichtigt den Trend umgebender Intervalle und ersetzt Artefakte ohne einen zeitlichen Verzug der gesamten Zeitreihe zu verursachen.

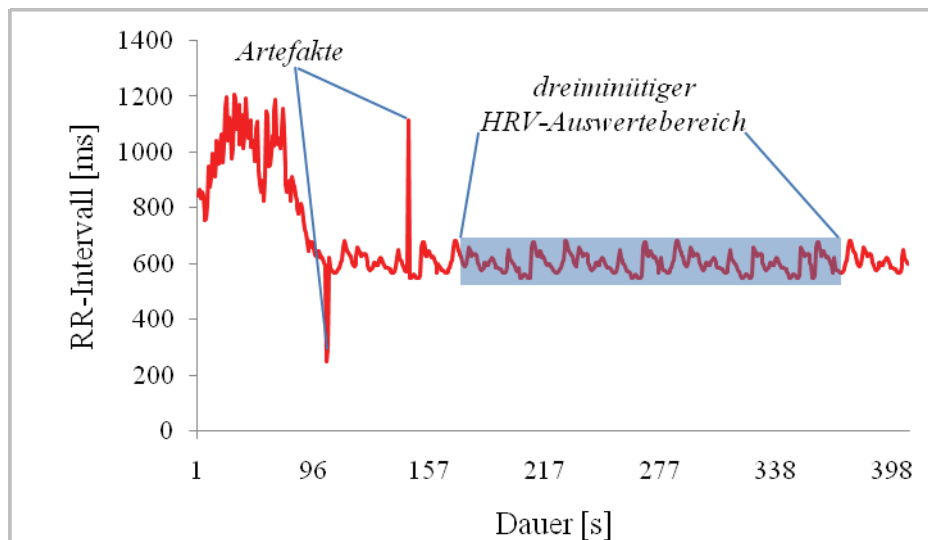


Abbildung 2.1-2: Prinzip der Datenauswahl.

2.1.4 Frequenzanalyse der Herzratenvariabilität

Abgesehen von den Untersuchungen in Kapitel 2.2, bei denen aufgrund der spezifischen Fragestellung auch eine Fast-Fourier-Transformation angewendet wurde, und denen des Kapitels 2.10 erfolgte die Frequenzanalyse der R-R-Datenreihen mittels kontinuierlicher Wavelet-Transformation wie beschrieben bei Kumar et al. (392). Vor der eigentlichen Transformation erfolgte eine Trendelimination und ein Resampling der Rohdaten. Für die Analyse wurde die Software SpecAnalysHRV (ZIK celisca, Deutschland) für die Toolbox MATLAB 6.5 bis 7.4 (Fa. The MathWorks) genutzt (Abbildung 2.1-3). In Tabelle 2.1-1 sind die in den Studien genutzten Frequenzparameter der HRV aufgeführt. Die mittels Frequenztransformation berechnete Gesamtleistung (Gesamtpower, Total Power) entspricht mathematisch der Varianz der R-R-Abstände eines bestimmten Zeitraumes. Neben der absoluten Power in den einzelnen Frequenzbereichen wurde auch deren Anteil an der Gesamtpower ermittelt.

Tabelle 2.1-1: Verwendete HRV-Frequenzparameter.

Parameter	Abkürzung	Bereich/Berechnung	Einheit
Total Power, Gesamtvarianz, Gesamtpower	TP	Power (Varianz) des gesamten Spektrums (0-0,4 Hz)	ms ²
Very Low Frequency Power	VLF-Power	Power des Frequenzbereichs von 0,003 bis 0,04Hz	ms ²
Low Frequency Power	LF-Power	Power des Frequenzbereiches von 0,04-0,15 Hz	ms ²
High Frequency Power	HF-Power	Power des Frequenzbereichs von 0,15 -0,4Hz	ms ²
normalisierte Low Frequency Power, Anteil niedrigfrequenter Variation an der Gesamtvarianz	LF-Power n.u.	Quotient aus LF-Power und Total Power (LF/TP)	ohne
normalisierte High Frequency Power, Anteil hochfrequenter Variation an der Gesamtvarianz	HF-Power n.u.	Quotient aus HF-Power und Total Power (HF/TP)	Ohne
LF/HF-Quotient, “sympatho-vagale Balance”	LF/HF	Quotient aus LF-Power und HF-Power (LF/HF)	Ohne

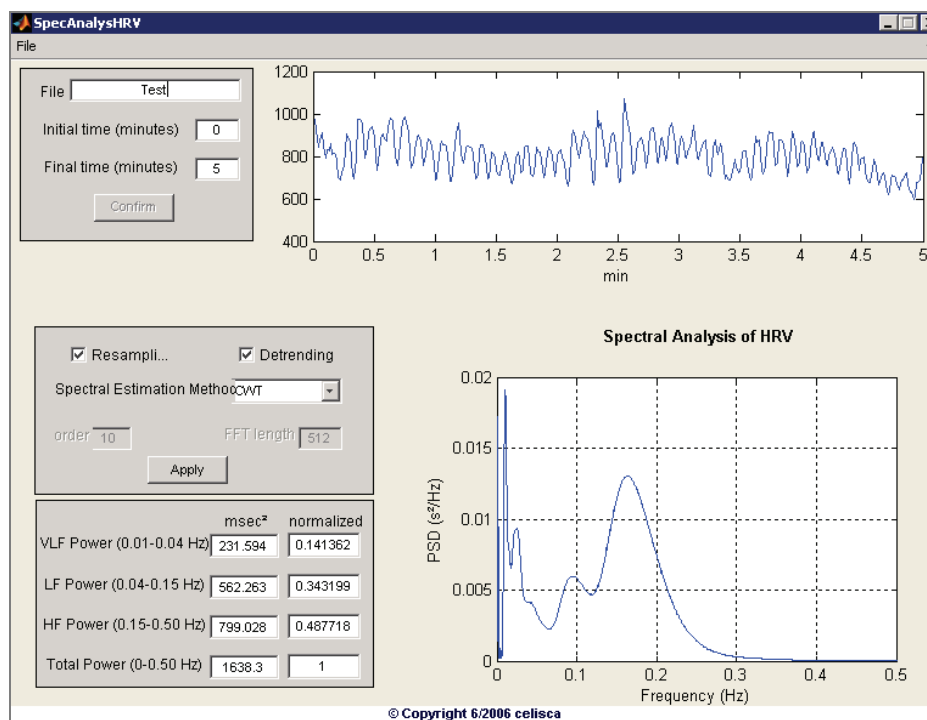


Abbildung 2.1-3: Interface der Software SpecAnalysisHRV© für die HRV-Frequenzanalyse.

2.1.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 15.0 bzw. Spotfire® Decision Site for functional Genomics 9.0. Zunächst wurden die Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf ihre Normalverteilung überprüft. Für die Überprüfung der Signifikanz von Mittelwertunterschieden abhängiger bzw. unabhängiger normalverteilter Variablen wurde der t-Test ge-

nutzt. Bei mehreren abhängigen Stichproben erfolgte zunächst eine Überprüfung der Mittelwertunterschiede mittels univariater Varianzanalyse bzw. für nicht normal verteilte Variablen mittels Friedman-Test. Der statistische Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test, der von abhängigen mittels Wilcoxon-Test. Für normalverteilte Variablen wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und für nichtnormalverteilte Variablen die nach Spearman berechnet.

Für den Vergleich unterschiedlicher Mess- und Analysemethoden wurde die Methode nach Bland und Altman verwendet. Dieses grafische Verfahren ermöglicht die einfache Erfassung systematischer Abweichungen, der Streuung der Abweichungen und deren Abhängigkeit von der Höhe der Messwerte (420).

Um unterschiedliche Verteilungen auf ihre Signifikanz zu prüfen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder alternativ der Likelihood-Quotient-Test verwendet.

Für die grafische Darstellung wurde ebenso das Programm MS Excel 2007 genutzt. Für den überwiegenden Teil der analysierten HRV-Daten zeigte sich keine Normalverteilung. Entsprechend erfolgte die grafische Darstellung mit Hilfe von Boxplots. Bei der Darstellung von Mehrlinien-Grafiken wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur Medianwerte abgebildet. Die neben den Boxplots in Abbildung 2.1-4 zusätzlich dargestellten *Comparison Circles* sind eine graphische Hilfe, um Aussagen über die Signifikanz der Mittelwertunterschiede der dargestellten (unabhängigen) Stichproben treffen zu können (421). Insbesondere bei mehreren Stichproben erleichtern sie die Erfassung signifikanter Unterschiede. Abbildung 2.1-5 verdeutlicht schematisch drei Fälle, in denen a) die ermittelten Gruppenunterschiede signifikant sind, b) an der Signifikanzgrenze liegen bzw. c) nicht verallgemeinert werden können. Die vertikale Anordnung der *Comparison Circles* in den Ergebnis-Grafiken erfolgt entsprechend ihres Mittelwertes. Ihr Radius ist dabei abhängig von der Variabilität der Stichproben und dem gewählten Signifikanzniveau (Tukey-Kramer α -Level).

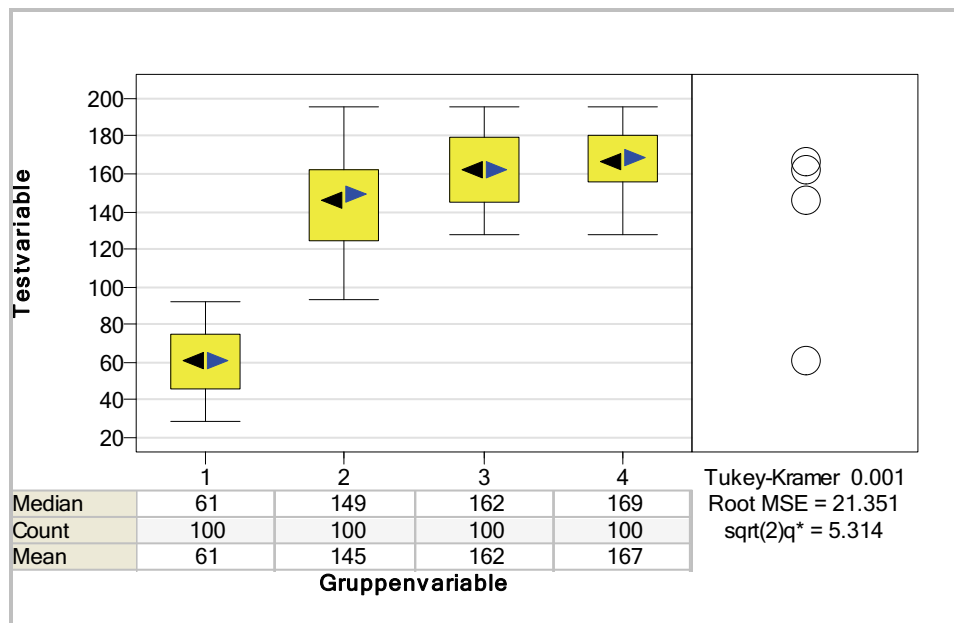


Abbildung 2.1-4: Boxplotdarstellung mit Comparison Circles und Signifikanzniveau.

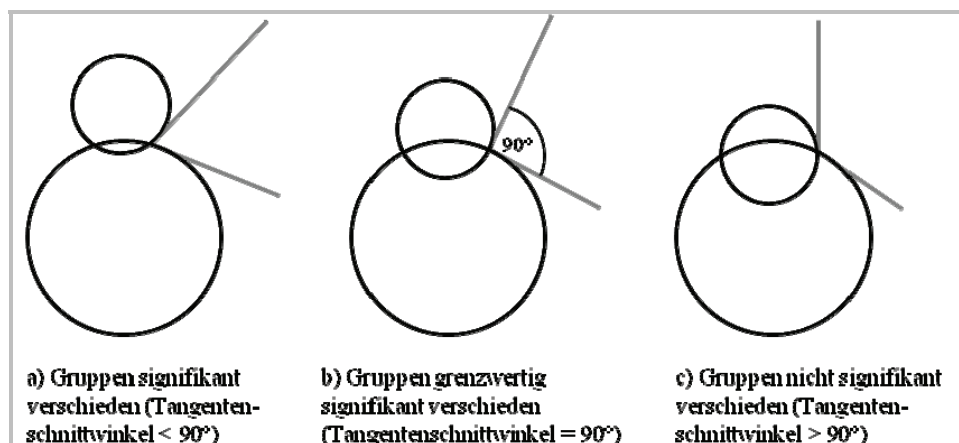


Abbildung 2.1-5: Interpretation der Comparison Circles (verändert nach: Spotfire Inc.

2005: Decision Site End User Training. Version 9.0 User's Guide, DB7).

Ein *Daten-Clustering* wurde in verschiedenen Studien vorgenommen. Die Clusteranalyse ist eine multivariate Methode mit dem Ziel, Variablen in Gruppen (Cluster) so zusammenzufassen, dass in diesen Clustern möglichst homogene Variablen enthalten sind (422). Grundsätzlich sind mit Clustern mehrdimensionale Datenhaufen gemeint, deren einzelne Punkte einen gewissen Grad der Übereinstimmung aufweisen. Vorstellen kann man sich beispielsweise eine Punktwolke im zweidimensionalen Koordinatensystem, in der auch multivariate Beschreibungen als ein Punkt (Profil) abgebildet werden. Ähnlichkeit und damit die Zugehörigkeit der einzelnen Profile zu einem Cluster werden über bestimmte Kriterien (z. B. Distanz-

maße, Varianz innerhalb des Clusters) mathematisch definiert. Das k-Means-Clustering mit einer Daten-Zentrum-basierten Initialisierung basiert auf folgendem Vorgehen:

- (1) Zunächst wird ein Clusterzentrum auf Basis des Datenmittelwertes definiert (Clusterinitialisierung).
- (2) Anschließend wird für alle Datenpunkte die Ähnlichkeit - ermittelt über ein definiertes Ähnlichkeitsmaß (z. B. die Euklidische Distanz) - mit diesem ersten Clusterzentrum berechnet.
- (3) Der Punkt mit der größten Unähnlichkeit (= größter Abstand vom initialen Cluster) bildet danach das zweite Clusterzentrum. Alle Profile, die zu dem neu entstandenen Clusterzentrum eine stärkere Ähnlichkeit (= geringerer Abstand) als zu dem initialen Cluster aufweisen, werden dem somit neu definierten Cluster 1 zugeordnet und nicht weiter analysiert.
- (4) Im nächsten Schritt wird das von den verbliebenen Profilen am weitesten vom initialen Clusterzentrum entfernt liegende (unähnlichste) Profil zum 3. Clusterzentrum.
- (5) Wie im vorherigen Schritt werden die diesem Zentrum ähnlicheren Profile dem neuen Cluster 2 zugeordnet und nicht weiter analysiert. Die Schritte (3)-(5) werden solange wiederholt, bis die vorher definierte Anzahl von Clustern erreicht ist (423).

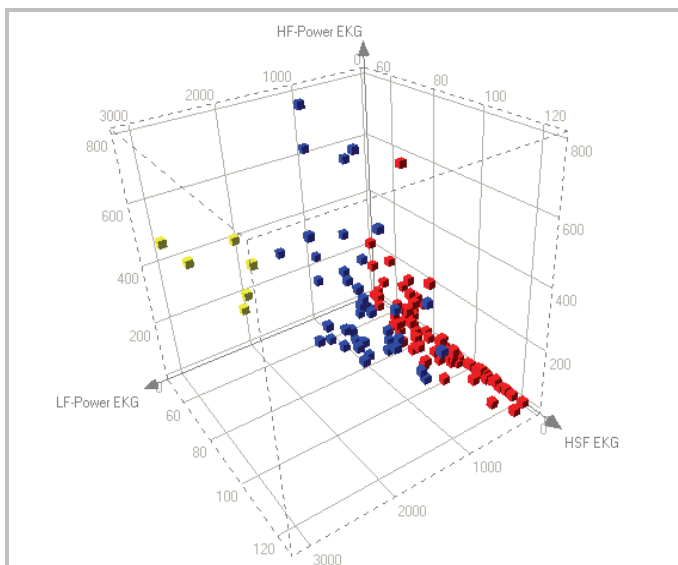


Abbildung 2.1-6: Beispielhafte Visualisierung von eigenen Daten nach einem k-Means-Clustering, basierend auf den Variablen HF-Power, LF-Power und HSF. Unterschiedliche Farben symbolisieren die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Clustern. Cluster-Initialisierungsmethode: Daten-Zentrum-basierte Suche, Ähnlichkeitsmaß: Euklidische Distanz.

Um Zusammenhänge von mehreren unterschiedlichen physiologischen und psychischen Variablen grafisch aufzubereiten wurden in einigen Kapiteln selbstorganisierende Karten (*self-organizing maps*, *SOMs*) eingesetzt. Selbstorganisierende Karten sind eine Art künstlicher neuronaler Netze, die mehrdimensionale Daten in zweidimensionalen Karten verarbeiten.

2.2 Untersuchungen zum technisch-methodischen Einfluss auf die Frequenzparameter der HRV

Komplexe biologische Systeme und somit auch R-R-Zeitreihen, als eine Erscheinungsform komplexer Regelungsprozesse, zeichnen sich durch Nichtstationarität und Nichtlinearität aus (407). Die herkömmlichen Methoden der Frequenzanalyse (z. B. Fast Fourier-Transformation) basieren aber auf den Bedingungen der Äquidistanz und Stationarität der zu analysierenden Zeitreihe, weshalb die Analyse mittels Fast Fourier-Transformation immer wieder in die Kritik geraten ist (10; 424-426). Trotzdem ist diese Methode aus verschiedenen Gründen (z. B. geringe Rechenkapazität erforderlich) sehr verbreitet und in vielen Studien für die HRV-Frequenzanalyse angewendet worden. Aufgrund der mathematischen Voraussetzungen bieten dagegen Wavelet-Analysen bei nichtstationären Signalen Vorteile (407; 427-431). Sie zeigen weniger Interferenzen des Frequenzspektrums, ausgelöst durch transiente Komponenten wie eine Erhöhung der mittleren Herzschlagfrequenz, bieten eine bessere Auflösung niedriger Frequenzbereiche und ermöglichen im Gegensatz zur FFT eine Analyse viel kürzerer Zeitintervalle sowie eine zeitliche Auflösung und Lokalisation von (schnellen) Änderungen innerhalb des autonomen Nervensystems (221; 252; 432-436). Die Vergleichbarkeit der mit unterschiedlichen Methoden transformierten absoluten Frequenzparameter ist generell eingeschränkt (11).

Frequenztransformation

Die Frequenzanalyse von Herzaktionsintervallen kann mit unterschiedlichen mathematischen Methoden erfolgen (10; 405). Bei der Fourier-basierten Analyse erfolgt eine Zerlegung des Ursprungssignals³ in einzelne Frequenzbestandteile. Das Ergebnis der Fourier-Transformation ergibt dann die Anteile der interessierenden Schwingungen am Ursprungssignal. Eine zeitliche Zuordnung kurzfristiger Änderungen des Frequenzgehaltes eines nichtstationären Signals ist nicht möglich. Eine Zeit-Frequenz-Darstellung wiederum ermöglicht die Short-Time-Fourier-Transformation, eine Abwandlung der Fourier-Transformation. Bei dieser wird mit Hilfe eines „*moving window*“ das Signal abschnittsweise auf seinen Frequenzgehalt hin überprüft und somit kurzfristige Änderungen sichtbar gemacht (424). Allerdings gilt dann: Je besser die zeitliche Auflösung (= kleineres Analysefenster), desto schlechter die Frequenzauflösung und vice versa (Heisenberg'sche Unschärferelation). Diese Einschränkung wird durch die Verwendung der kontinuierlichen Wavelet-Transformation umgangen, indem eine variable Fensterung bei den unterschiedlichen Frequenzen erfolgt. So bietet eine kleine Fensterung bei hohen Frequenzen eine gute zeitliche Auflösung und eine breitere Fensterung eine bessere Darstellung des Frequenzgehaltes im Bereich niedriger Frequenzen. Streng genommen spricht man bei der Wavelet-Transformation nicht von Frequenzen,

³ Die R-R-Zeitreihe ist im engeren Sinne kein Signal, sondern eine stochastische Folge (siehe auch (405)).

sondern von Skalierung ($1/f$), große Werte entsprechen niedrigen Frequenzen und umgekehrt. Dabei dient die Ursprungsfunktion, das sogenannte Motherwavelet, als Ausgangsfunktion, die gestreckt und gestaucht wird, um die im Ursprungssignal vorhandenen „Wellchen“ (Wavelets) abzubilden. Die Transformation erfolgt dann für jedes (skalierte) Wavelet. Praktisch erfolgt die Analyse in einem vorher definierten Skalierungsbereich (entspricht dem Frequenzbereich). Bedingungen der Stationarität und Äquidistanz der Zeitreihen gelten für die kontinuierliche Wavelet-Transformation nicht. Gerade bei Untersuchungen mit ansteigender physischer Belastung aber auch bei anderen Untersuchungen physiologischer Zeitreihen scheint die Wavelet-Transformation aufgrund der nötigen mathematischen Voraussetzungen anderen Methoden überlegen zu sein (221; 405; 429; 430; 432; 434; 435; 437-441). Insbesondere die Auflösung und Erfassung der Spektraldichte niedriger Frequenzen (VLF- und ULF-Bereich) ist mit der Wavelet-Transformation besser möglich (variable Fensterung) (252; 433; 435). Ein weiterer Vorteil von Wavelet-Techniken ist die Vielzahl der zur Verfügung stehenden Wavelet-Funktionen, welche die Wahl einer optimalen Funktion für die zu untersuchenden Signale ermöglicht. Bei der Fourieranalyse ist die Darstellung des Signals dagegen auf die Sinusfunktion beschränkt (424). Eine dreidimensionale, farbcodierte Darstellung des Frequenzspektrums (spektrale Dichte über der Zeit) bei einer Kipptischuntersuchung mittels CWT zeigt Abbildung 2.2-1. Die rote Farbe widerspiegelt eine hohe Power im entsprechenden Frequenzbereich, ein Farbverlauf über Gelb und Grün zu Blau bedeutet eine Abnahme der Power. Nicht zuletzt ermöglicht die CWT eine Zeit-Frequenzauflösung und lässt außerdem auch ein kontinuierliches online-Monitoring der Frequenzparameter zu (430; 436; 442; 443).

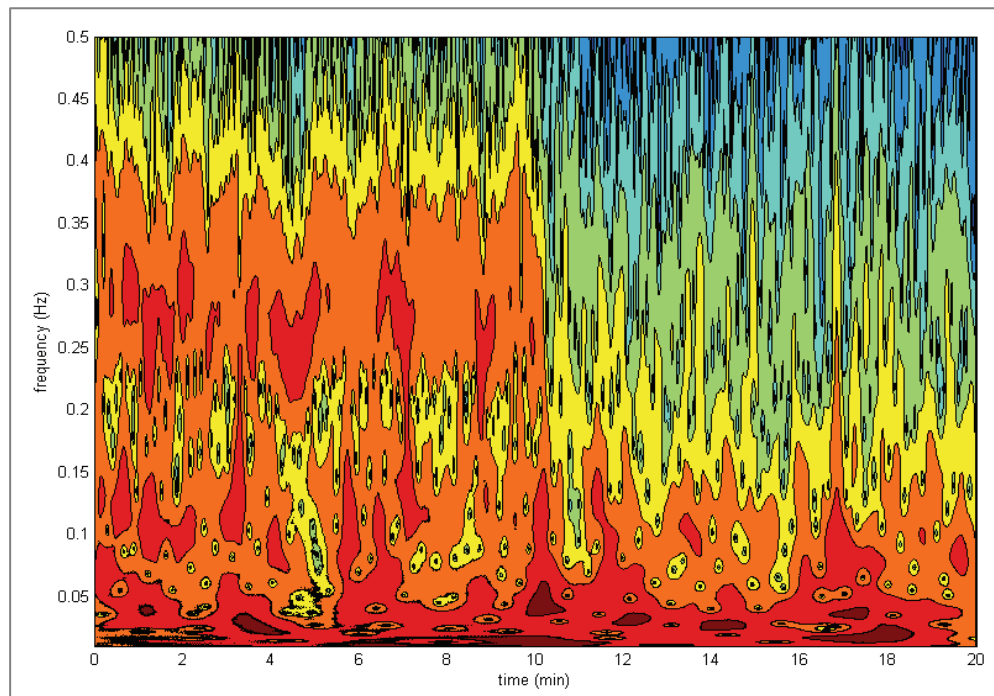


Abbildung 2.2-1: Spektralleistung einer R-R-Zeitreihe über Frequenz und Zeit bei einer Kipptischuntersuchung. Der Übergang vom Liegen zum Stehen erfolgte nach zehn Minuten. Rote Farbe symbolisiert hohe, blaue Farbe eine niedrige Spektralleistung.

Für die Frequenzanalyse von Kurzzeitaufzeichnungen sollten grundsätzlich artefaktfreie Zeitreihen genutzt werden. Gleichzeitig lassen sich aber bei der Untersuchung verschiedenster Fragestellungen, insbesondere unter körperlicher Belastung, Artefakte nicht immer vermeiden. Inwieweit bei adäquater Datenaufbereitung (Filterung) artefaktbelasteter Kurzzeit-R-R-Intervallaufzeichnungen eine Analyse dennoch legitim ist, ist unklar. Darüber hinaus müssen Effekte unterschiedlicher Transformationen auf die absolute und anteilige Power, wie auch die Abhängigkeit der Abweichungen von der Gesamtvariabilität ermittelt werden, um über eine Vergleichbarkeit der mit unterschiedlichen Methoden ermittelten Frequenzwerte zu entscheiden. Neben den Auswirkungen verschiedener Analysemethoden sind bereits durch eine hard- und softwarebedingte unterschiedliche zeitliche Auflösung der Datensätze Einflüsse zu vermuten. Hier könnte die kontinuierliche Wavelet-Transformation im Gegensatz zur Fast Fourier-Transformation besser vergleichbare Ergebnisse liefern (Vilbrandt et al. 2006).

2.2.1 Untersuchungen zum Einfluss unterschiedlicher Analysemethoden auf das Frequenzspektrum

2.2.1.1 Ziel

Die Spektral- oder Frequenzanalyse von R-R-Intervall-Reihen dient der Zerlegung der Gesamtvarianz in unterschiedliche rhythmische Oszillationen. Die sich zum Teil widersprechen-

den Literaturbefunde zum Verhalten unterschiedlicher Frequenzparameter bei unterschiedlichen Belastungen können neben unterschiedlicher Aufzeichnungstechnik auch in der benutzten Analysemethodik begründet sein. Im Rahmen dieser Studie sollten die kontinuierliche Wavelet-Transformation (CWT) und die neben den autoregressiven Modellen gebräuchlichste Transformation (11), die Fast Fourier-Transformation (FFT), verglichen werden.

Dabei wurden die folgenden Fragestellungen untersucht:

- Welche Unterschiede ergeben sich bei der Berechnung der Leistungsdichte des Frequenzspektrums, wenn unterschiedliche mathematische Transformationen angewendet werden?
- Können Korrekturfaktoren für den Vergleich von Leistungsdichtespektren, die mit unterschiedlichen Transformationen berechnet wurden, ermittelt werden?
- Gibt es systematische Abweichungen zwischen der mit unterschiedlichen Transformationen berechneten anteiligen spektralen Dichte in den verschiedenen Frequenzbereichen in Abhängigkeit von der mittleren Herzschlagfrequenz bzw. von der mittleren Gesamtvariabilität?
- Gibt es systematische Abweichungen zwischen der anteiligen spektralen Dichte in den verschiedenen Frequenzbereichen in Abhängigkeit von der Stationarität der analysierten Zeitreihe?

2.2.1.2 Methode

Insgesamt wurden 1009 dreiminütige R-R-Intervallaufzeichnungen von 70 herzkreislaufgesunden Probanden einer schnellen Fourier-Transformation bzw. einer kontinuierlichen Wavelet-Transformation unterzogen. Prämisse bei der Auswahl der Daten war, ein möglichst breites Spektrum der mittleren Herzschlagfrequenz bzw. Gesamtvariabilität (Total Power) abzubilden, um entsprechende Einflüsse auf die verschiedenen Spektren abklären zu können. Vor diesem Hintergrund kann es nicht als Einschränkung angesehen werden, dass die verschiedenen Probanden mit einer unterschiedlichen Anzahl von R-R-Daten in die Untersuchung eingeschlossen wurden. In allen Fällen fanden die Untersuchungen entweder in sitzender oder liegender Ruhe, bzw. bei unterschiedlicher körperlicher Belastung statt.

Bei einer weiteren Analyse erfolgte eine Differenzierung ausgewählter Daten (jeweils $N=100$) in quasi-stationäre (z. B. R-R-Zeitreihen im Liegen oder bei gleich bleibender körperlicher Belastung) und nicht-stationäre Daten (z. B. während stetig ansteigender Belastungsintensität bei einer Fahrradergometrie), um diesbezügliche Effekte auf die Frequenzanalyse mit den beiden Methoden zu untersuchen. Zusätzlich wurde eine unterschiedliche zeitliche Auflösung von R-R-Datensätzen simuliert, indem $N = 323$ Originaldatensätzen mit einer Genauigkeit der

zeitlichen Auflösung der R-R-Intervalle von einer Millisekunde in Datensätze mit einer Genauigkeit von zwei bzw. fünf Millisekunden transformiert wurden. Dies erfolgte mittels mathematischem Runden ohne damit die Gesamtzeit der Aufzeichnung zu verändern.

2.2.1.3 Ergebnisse

Absolute Power

Bei der Betrachtung des Gesamtdatensatzes zeigt sich ein für die Mittelwerte relativ konstantes Verhältnis zwischen der mittels FFT und CWT berechnete Power in den verschiedenen Frequenzbereichen (Abbildung 2.2-2). Die Total Power FFT-Werte liegen im (5% getrimmten) Mittel bei 208% der CWT-Werte. In 17,4% der Fälle weichen die berechneten Werte jedoch stärker bis sehr stark vom Mittelwert ab, 176 von 1009 Werten liegen außerhalb der Extremwertgrenzen (unter 178% bzw. unter 244%).

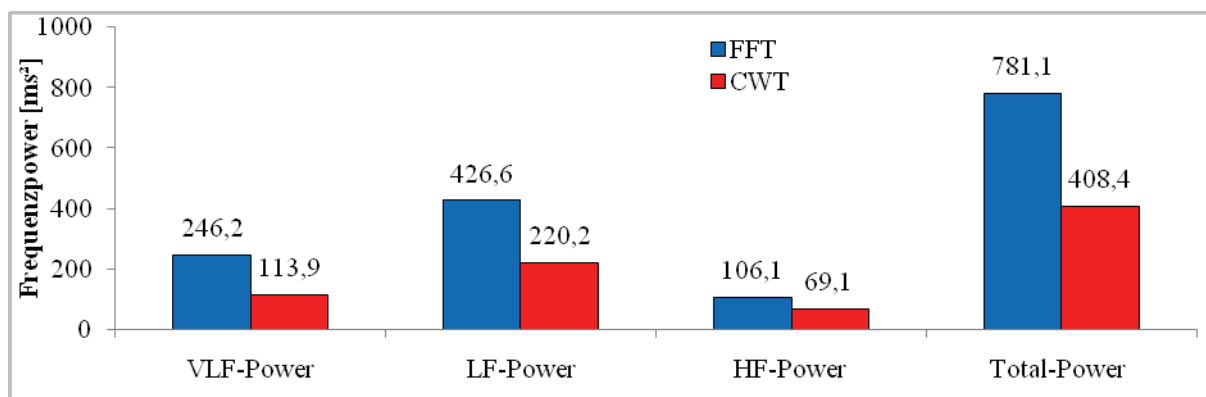


Abbildung 2.2-2: Mittelwerte der absoluten Frequenzpower berechnet mit FFT und CWT (N=1009).

Berücksichtigt man den Datensatz ohne Extremwerte ergeben sich für die verschiedenen Frequenzbereiche die nachfolgenden Korrekturfaktoren. Im Durchschnitt beträgt die mittels FFT berechnete:

- *Total Power* das 2,1 fache (SD: $\pm 0,1$; Minimum: 1,8; Maximum: 2,44) des mittels CWT berechneten Wertes (ohne Extremwerte N=834, Mittelwertunterschied hoch signifikant, $p < 0,001$). Des Weiteren zeigt sich ein Trend zu größeren Abweichungen bei geringer Gesamtvariabilität bzw. hohen Herzschlagfrequenzen.
- *VLF-Power* das 2,3 fache (SD: $\pm 0,2$; Minimum: 1,63; Maximum: 2,86) des mittels CWT berechneten Wertes (ohne Extremwerte N=862, Mittelwertunterschied hoch signifikant, $p < 0,001$).
- *LF-Power* das 2,0 fache (SD: $\pm 0,1$; Minimum: 1,64; Maximum: 2,35) des mittels CWT berechneten Wertes (ohne Extremwerte N=824, Mittelwertunterschied hoch signifikant, $p < 0,001$).

- *HF-Power* das 2,0 fache (SD: $\pm 0,4$, Minimum: 0,84; Maximum: 3,17) des mittels CWT berechneten Wertes (ohne Extremwerte $N=908$, Mittelwertunterschied hoch signifikant, $p<0,001$). Auffallend sind das – trotz Bereinigung des Gesamtdatensatzes von Extremata – relativ breite individuelle Konfidenzintervall für den Quotienten HF_{FFT}/HF_{CWT} über der zwischen beiden Methoden gemittelte HF-Power. Darüber hinaus zeigen sich stärker ausgeprägte Methodenunterschiede im Bereich niedriger HF-Power. Eine Differenzierung des HF-Power-Bereiches erbringt folgende Ergebnisse. Im Bereich niedriger HF-Power ($\leq 1\text{ms}^2$) findet sich ein Verhältnis von durchschnittlich 2,3 (5% getrimmtes Mittel, $N=307$), wohingegen im Bereich $\geq 1\text{ms}^2$ ein Verhältnis von 1,9 (5% getrimmtes Mittel, $N=708$) besteht. Das heißt, dass das Verhältnis HF_{FFT}/HF_{CWT} bei niedriger HF-Power um etwa 20 Prozent höher ausfällt, als bei mittlerer oder hoher HF-Power. Dieses Ergebnis ist statistisch hoch signifikant ($p<0,001$; Mann-Whitney-U-Test).

Anteilige Frequenzpower

Zunächst zeigt sich eine hohe Korrelation zwischen den mit FFT und CWT ermittelten Werten für die anteilige Frequenzpower (Abbildung 2.2-3). Dies ist jedoch nicht als ausreichendes Maß für eine Übereinstimmung der Methoden anzusehen. Für eine grafische Darstellung und Bewertung der Methodenabweichungen wurde der Bland-Altman-Plot gewählt. Beispielhaft sind in Abbildung 2.2-4 die relativen Methodenabweichungen für die HF-Power n.u. über der gemittelten HF-Power n.u. aufgetragen. Auffällig ist die starke Streuung der Differenzen insbesondere im Bereich einer niedrigen HF-Power n.u.. Betrachtet man die Werte über der Gesamtvarianz finden sich eine inverse Methodenabweichungen für die Bereiche sehr niedriger (Total Power $<10\text{ms}^2$, mittels FFT berechnete Werte im Durchschnitt größer) und höherer Gesamtvarianz (Total Power $\geq 10\text{ms}^2$, mittels FFT berechnete Werte im Durchschnitt kleiner, Abbildung 2.2-5).

Tabelle 2.2-1 gibt einen Überblick über die relativen Methodenabweichungen für die einzelnen Frequenzbänder in den Bereichen unterschiedlicher Gesamtvarianz der untersuchten R-R-Folgen. Diese Daten wie auch die grafischen Darstellungen unterstreichen die stark eingeschränkte Vergleichbarkeit der mit den unterschiedlichen Methoden ermittelten anteiligen Frequenzpower.

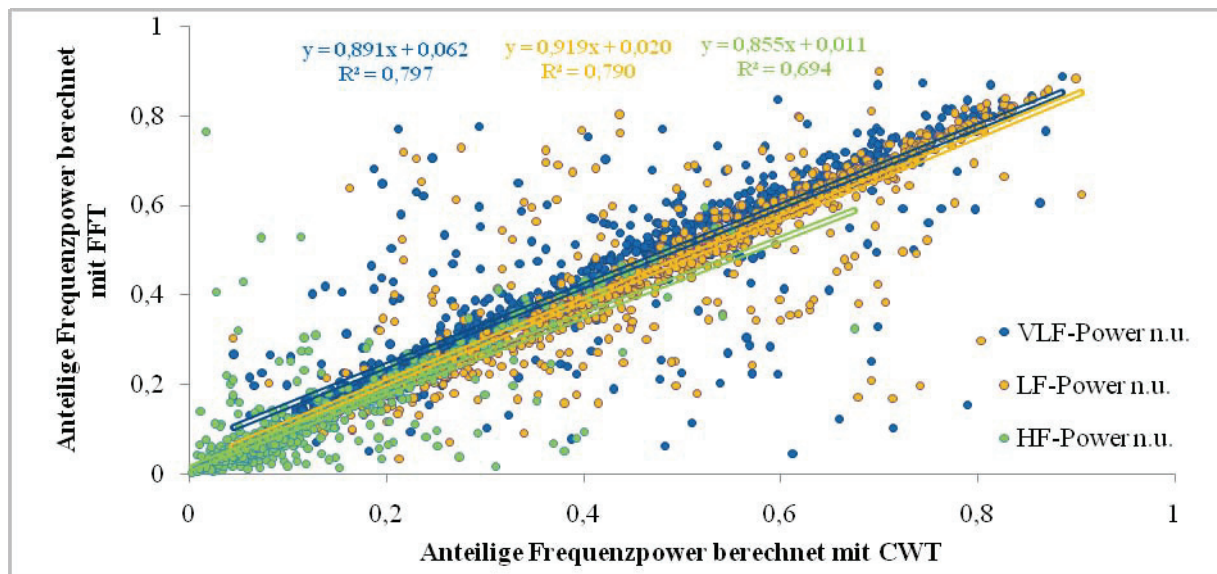


Abbildung 2.2-3: Korrelation der mit FFT und CWT berechneten anteiligen Power für die drei Frequenzbereiche (N=1009, für alle Korrelationen nach Spearman: $p < 0,001$).

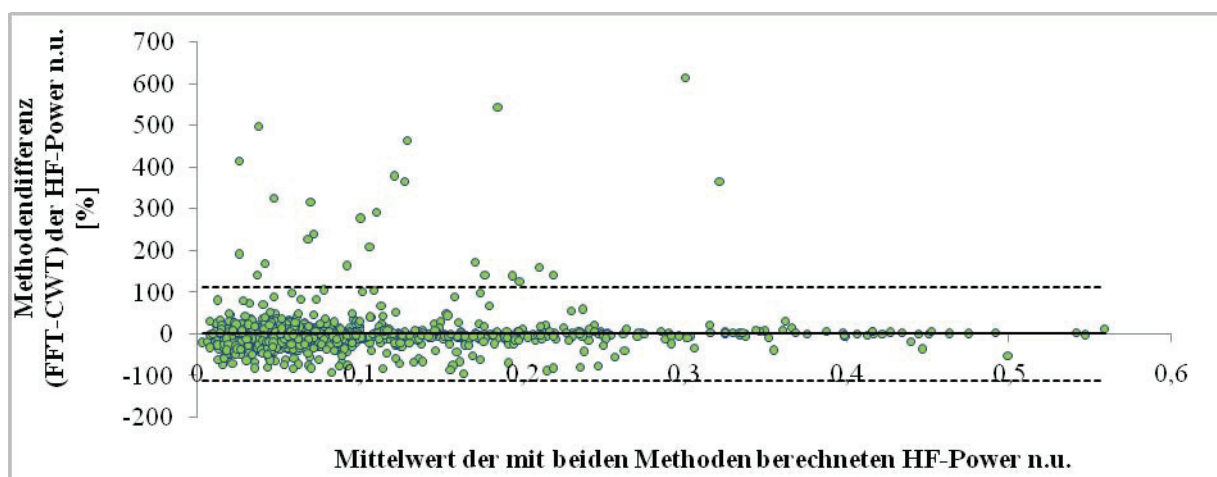


Abbildung 2.2-4: Bland-Altman Plot der relativen Methodendifferenzen für die anteilige HF-Power (N=1009, gestrichelte Linien = Übereinstimmungsgrenzen, entspr. 95%Konfidenzintervall, permanente Linie Mittelwert der relativen Methodendifferenzen).

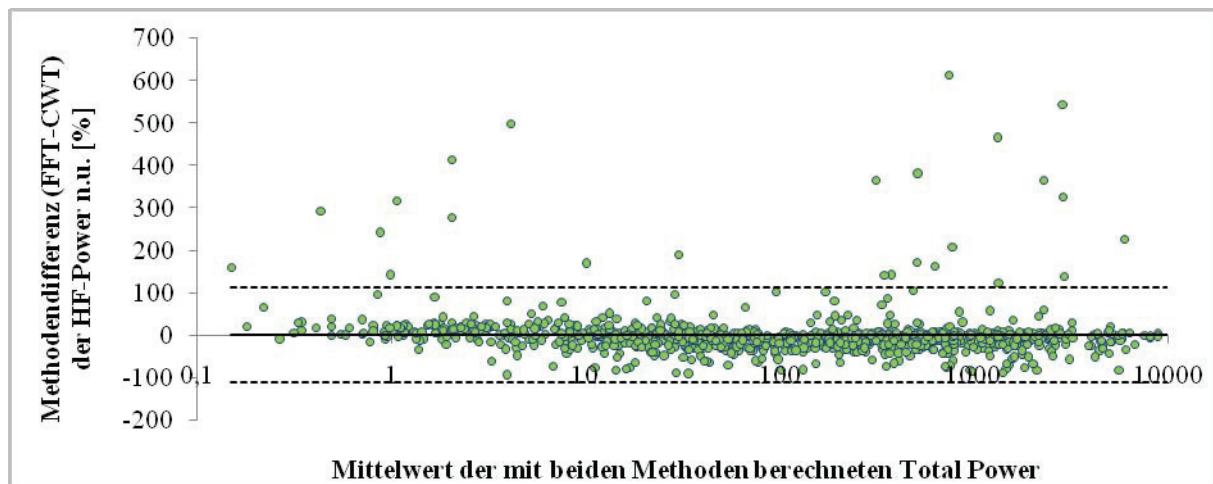


Abbildung 2.2-5: Bland-Altman Plot der relativen Methodendifferenzen für die anteilige HF-Power über der Total Power (N=1009, gestrichelte Linien = Übereinstimmungsgrenzen, permanente Linie = Mittelwert der relativen Methodendifferenzen).

Tabelle 2.2-1: Relative Methodenabweichung mit Signifikanzniveau für die anteilige Power in den unterschiedlichen Frequenzbereichen für den Gesamtdatensatz und für die Bereiche sehr niedriger ($TP < 10 \text{ ms}^2$) und höherer ($TP \geq 10 \text{ ms}^2$) Total Power.

Methodenabweichung FFT-CWT [%]	Total Power $0-\infty$ (N=1009)	Total Power $< 10 \text{ ms}^2$ (N=189)	Total Power $\geq 10 \text{ ms}^2$ (N=820)
HF-Power n.u.	$1,2 \pm 56,0$ ($p=0,002$)	$21,8 \pm 66,2$ ($p<0,001$)	$-3,5 \pm 52,3$ ($p<0,001$)
LF-Power n.u.	$-2,3 \pm 31,1$ ($p<0,001$)	$-7,0 \pm 48,9$ ($p<0,001$)	$-1,3 \pm 25,3$ ($p<0,001$)
VLFPower n.u.	$10,8 \pm 36,7$ ($p<0,001$)	$4,6 \pm 17,2$ ($p<0,001$)	$12,2 \pm 39,8$ ($p<0,001$)

Robustheit der Methoden in extremen physiologischen Bereichen

Die Abnahme der Herzschlagvariabilität mit steigender Herzschlagfrequenz ist ein bekanntes Phänomen. Bei hohen Anforderungen an den Stoffwechsel gibt es für den Organismus kaum Möglichkeiten für eine ausgeprägte Variation des Herzschlagrhythmus', da dieser eine entscheidende Regelgröße für die Sicherung der Gewebepерfusion darstellt. Je geringer die R-R-Abstände werden, desto kleiner sind in der Regel auch deren absolute Abweichungen. Abbildung 2.2-6 zeigt diesen Zusammenhang zwischen der Gesamtvarianz der R-R-Abstände und der Herzschlagfrequenz. Dabei wird ersichtlich, dass im Bereich einer Herzschlagfrequenz von 125 bis 200 Schlägen pro Minute deutlich mehr mittels FFT berechneter Werte Abweichungen vom Mittelwert zeigen. Insbesondere bei sehr hohen Herzschlagfrequenzen erscheinen viele der mittels FFT berechneten Werte nicht plausibel und belegen eine erhöhte Anfälligkeit der Methode für unzuverlässige Berechnungen. Die auffälligen Werte sind dabei unterschiedlichen Probanden zuzuordnen. Eine höherer Grad an Nichtstationarität der Zeitreihen bei hohen Stoffwechselanforderungen während ansteigender Fahrradergometrie, gekennzeichnet durch hohe Herzschlagfrequenzen, kann vorausgesetzt werden und ist möglicherweise eine Ursache für die unzuverlässigen Berechnungen mittels FFT. Für alle anderen Frequenzbereiche zeigt sich der gleiche Trend. Die mittels CWT berechneten Daten zeichnen sich durch weniger Ausreißer in den Extrembereichen der Herzschlagfrequenz und ein kleineres Konfidenzintervall aus.

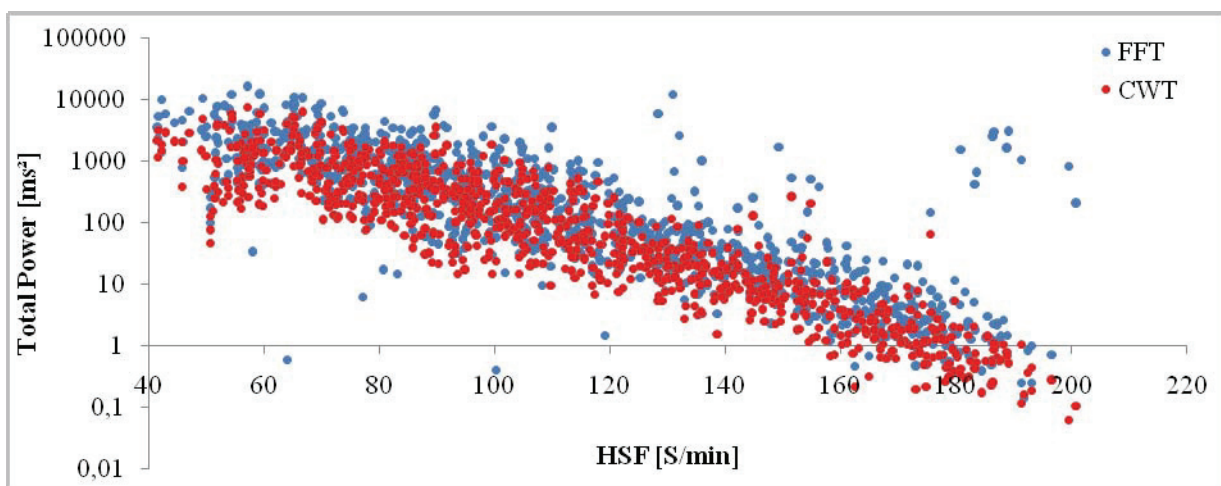


Abbildung 2.2-6: Mittels FFT und CWT berechnete Total Power über der Herzschlagfrequenz (N=1009).

Quasi-stationäre Zeitreihen vs. nichtstationäre Zeitreihen

Tabelle 2.2-2 zeigt die prozentualen Methodendifferenzen für die Gesamtvarianz und die anteilige Frequenzpower im HF-, LF- und VLF-Bereich sowohl für quasi-stationäre und nicht-

stationäre R-R-Zeitreihen. Trotz Trendbereinigung vor der Transformation ergaben sich bei nichtstationären Daten für die Total Power und die anteilige LF-Power größere Abweichungen zwischen den verwendeten Methoden.

Tabelle 2.2-2: Relative Methodenabweichungen für den Parameter Total Power und für die anteilige Power in den unterschiedlichen Frequenzbereichen bei Datensätzen unterschiedlicher Stationarität (MW±SD und Signifikanz des Mittelwertunterschieds der Differenzen, Mann-Whitney-U-Test).

Methodenabweichung FFT-CWT [%]	Quasistationäre R-R- Intervall-Zeitreihen (N=100)	Nichtstationäre R-R- Intervall-Zeitreihen (N=100)	Signifikanz (2-seitig)
Total Power	108,1±9,9	115,6±14,1	p<0,001
HF-Power n.u.	-6,9±14,5	-6,9±15,9,2	n.s.
LF-Power n.u.	-2,8±4,8	-4,4±4,8	p=0,008
VLf-Power n.u.	8,6±8,2	6,5±6,2	n.s.

2.2.1.4 Diskussion

Aufgrund des Mangels an Veröffentlichungen zum Einfluss der hier verwendeten Analysemethoden auf das HRV-Frequenzspektrum ergab sich die Notwendigkeit eigener Untersuchungen. Die dargestellten Ergebnisse lassen die folgenden Schlussfolgerungen zu:

- (1) Die Vergleichbarkeit der ermittelten absoluten Frequenzleistungen auch unter Nutzung eines Korrekturfaktors ist aufgrund der starken Streuungen der Differenzen eingeschränkt.
- (2) Die Methodenabweichungen für die anteilige Power sind abhängig vom Niveau der Varianz. Sie zeichnen sich generell durch eine starke Streuung aus. Der Vergleich der anteiligen Power, wie auch der sympathovagalen Balance (LF/HF-Quotient) ist nicht zu empfehlen, wenn unterschiedliche Frequenztransformationen genutzt wurden.
- (3) Für den VLF-Bereich finden sich in der Regel die größten Abweichungen. Auch andere Studien legen nahe, dass die FFT die Power im VLF-Band verglichen mit der CWT bzw. anderen Methoden überschätzt (vgl. 220).
- (4) Die Analyse der mit beiden Methoden berechneten Total Power insbesondere bei hohen Herzschlagfrequenzen zeigt einen Vorteil der kontinuierlichen Wavelet-Transformation. Die damit errechneten Werte sind im Gegensatz zur FFT ausnahmslos plausibel.

2.2.2 Untersuchungen zum Einfluss unterschiedlicher Genauigkeit der R-R-Intervallzeitreihen

Die Aufzeichnung von R-R-Intervallen kann je nach Hard- und Softwarespezifikation mit unterschiedlicher zeitlicher Auflösung erfolgen. Dabei können system- und auswertespezifischen Unterschiede insbesondere bei der Berechnung von Leistungsdichtespektren zu abweichenden Ergebnissen führen (444). Eigene Studien belegen dabei den Vorteil der kontinuierlichen Wavelet-Transformation bei der Vergleichbarkeit von HRV-Spektren, die auf Grundlage einer unterschiedlichen zeitlichen Auflösung der R-R-Intervall-Zeitreihen berechnet wurden (445; 446). Die Empfehlungen der *Task Force of The European Society of Cardiology and*

The North American Society of Pacing and Electrophysiology (10) hinsichtlich der genutzten Abtastfrequenz der EKG-Ableitungen für eine anschließende HRV-Frequenzanalyse befürworten eine höhere Abtastrate (≥ 250 Hz, vgl. auch (447)). Sollten niedrige Abtastraten (auf keinen Fall weniger als 100 Hz) vorliegen, ist zumindest die Verwendung eines Interpolationsalgorithmus für die Bestimmung der R-Zacke des EKG angezeigt, um grobe Fehlinterpretationen der spektralen Dichten zu vermeiden (448).

2.2.2.1 Ziel

Ziel der Studie war es festzustellen, ob systematische Unterschiede bei der Berechnung der spektralen Dichte in den verschiedenen Frequenzbereichen existieren, wenn die zeitliche Auflösung eine, zwei oder fünf Millisekunden beträgt. Darüber hinaus sollte überprüft werden, ob die beschriebenen Vorteile der CWT auf den vorliegenden Datensatz zutreffen.

2.2.2.2 Methode

Es wurden R-R-Intervallaufzeichnungen von 60 gesunden Männern und Frauen im Alter von 22 bis 49 Jahren untersucht. Auswahlkriterium war dabei ein möglichst breites Intensitätsspektrum der physischen Aktivität und somit auch unterschiedlicher Herzratenvariabilität abzudecken. In die Auswertungen wurden jeweils 323 dreiminütige R-R-Intervallaufzeichnungen aus in liegender Ruhe, im Stehen und bei körperlicher Aktivität eingeschlossen. Da die simultane Aufzeichnung von R-R-Intervallen mit Hilfe unterschiedlicher Systeme aufgrund der sich teilweise überlagernden Anordnung der Messwertaufnehmer problematisch sein kann und das Reproduzieren identischer R-R-Intervall-Reihen unter normalen physiologischen Gegebenheiten unmöglich ist, wurde eine Simulation des Datensatzes vorgenommen: Die aufgezeichneten R-R-Intervall-Reihen, welche eine Genauigkeit von einer Millisekunde besitzen, wurden im Anschluss mathematisch gerundet auf Zeitreihen mit einer Genauigkeit von zwei bzw. fünf Millisekunden. Die so generierten und vergleichbaren Datensätze wurden nachfolgend Fast Fourier- bzw. Wavelet-transformiert.

2.2.2.3 Ergebnisse

Der Vergleich der spektralen Leistung bei Daten mit unterschiedlicher zeitlicher Auflösung zeigt im HF-Bereich und für die Total Power sowohl für die zwei als auch für die fünf Millisekunden genauen R-R-Intervalle hoch signifikante Abweichungen gegenüber den eine Millisekunde genauen Originaldaten (Tabelle 2.2-3). Bei einer geringeren Gesamtvariabilität finden sich stärkere Abweichungen der HF-Power und der Total Power vom Original (Abbildung 2.2-7). In diesen Bereichen kann die tatsächliche Variabilität falsch bewertet werden. In den überwiegenden Fällen wird sie dabei überschätzt, wenn Daten mit niedriger zeitlicher

Auflösung vorliegen. Bei der Betrachtung der VLF-Power und der LF-Power finden sich bis auf wenige Ausnahmen nur geringe Abweichungen über das gesamte Variabilitätsniveau. Dies gilt für die beiden verwendeten Transformationen. Die anteiligen Frequenzleistungen zeigen im Mittel keine relevanten Abweichungen vom Original.

Tabelle 2.2-3: Prozentuale Abweichung der absoluten Frequenzpower vom Originaldatensatz bei unterschiedlicher zeitlicher Auflösung und genutzter Transformation (Mittelwerte der Abweichungen zwischen CWT- und FFT-Berechnung **sehr signifikant verschieden $p < 0,01$, *** hoch signifikant verschieden $p < 0,001$).

			CWT		FFT	
			Abweichung der Power [%] von den Originaldaten mit einer zeitlichen Auflösung von 1ms			
Zeitliche Auflösung der R-R-Intervalle	Frequenzbereiche	N	MW	SD	MW	SD
2 ms	Total	323	0,06	0,23	0,07	0,24**
	VLF	323	-0,01	0,12	-0,01	0,14
	LF	323	0,05	0,55	0,06	0,65
	HF	323	1,33	3,63	1,44	3,90
5 ms	Total	323	0,56	1,40	0,68	1,51***
	VLF	323	0,004	0,36	0,01	0,38
	LF	323	0,34	2,06	0,44	2,47
	HF	323	9,56	19,46	10,48	20,34***

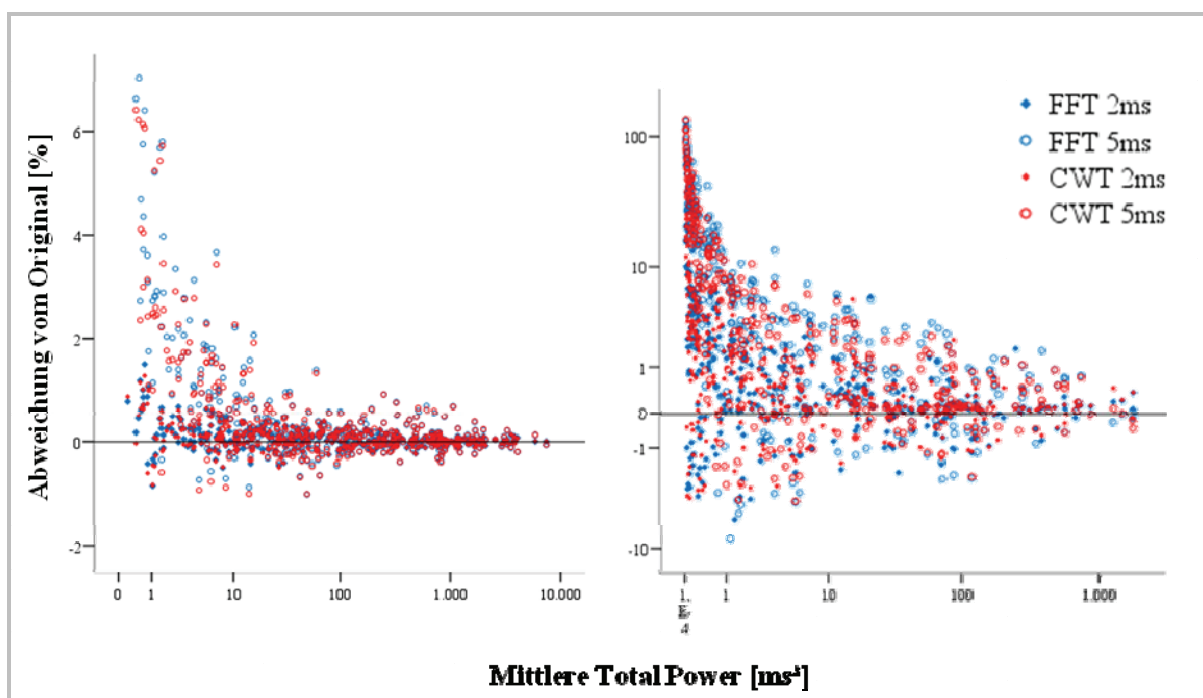


Abbildung 2.2-7: Bland-Altman-Plot der prozentualen Abweichung vom 1ms-genauen Original für die Total Power (links, Abszisse log-transformiert) und die HF-Power (rechts, Achsen log-transformiert) (jeweils $N = 323$).

2.2.2.4 Diskussion

Die Studie belegt die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Spektralleistung von R-R-Daten unterschiedlicher zeitlicher Auflösung. Dies gilt insbesondere für das HF-Band, dessen spektrale Leistung bei einer Abnahme der zeitlichen Auflösung der analysierten R-R-Intervalle von einer Millisekunde auf zwei bzw. fünf Millisekunden im Bereich niedriger Gesamtvariabilität in vielen Fällen stark abweicht. Diesbezüglich zeigen sich für das LF- und VLF-Band nur geringe Abweichungen. Ebenso sind die ermittelten Abweichungen für die anteiligen Frequenzleistungen nicht relevant. Vorliegende Ergebnisse bestätigen Erkenntnisse hinsichtlich eines stärkeren Einflusses niedriger Abtastraten auf die Ergebnisse der Frequenzanalyse bei niedriger Gesamtvariabilität und auf die Spektralleistungen in den höheren Frequenzbändern; die Daten belegen große Differenzen im HF-Bereich bei niedriger Gesamtvariabilität (vgl. 449; 450). Es zeigt sich, dass die verwendete Wavelet-Transformation punktuell weniger durch die unterschiedliche zeitliche Auflösung beeinflusst wird. Grundsätzlich bescheinigen unsere Ergebnisse die Wichtigkeit der Verwendung von EKG-Geräten bzw. Herzfrequenzmonitoren mit einer ausreichend hohen Abtastfrequenz und genauer zeitlicher Auflösung der R-R-Daten, insbesondere bei Personen mit niedriger Herzratenvariabilität bzw. bei starken körperlichen Belastungen (414).

2.2.3 Untersuchungen zum Einfluss von Artefakten auf das Frequenzspektrum

Die Frequenzanalyse von R-R-Intervall-Kurzzeitaufzeichnungen kann durch Artefakte in den Rohdaten beeinflusst werden (451). Einzeln auftretende Fehler in den R-R-Datenaufzeichnungen haben unterschiedliche Effekte auf die analysierten Frequenzbereiche. Insbesondere das HF-Band sollte am stärksten durch eine mangelnde Aufzeichnungsqualität beeinflusst werden.

2.2.3.1 Ziel

Ziel der durchgeführten Untersuchungen war es zu prüfen, welchen Einfluss eine unterschiedliche Artefakthäufigkeit auf die einzelnen Spektralbereiche und ihre anteilige Dichte hat.

2.2.3.2 Methode

Insgesamt wurden 217 nichtstationäre und 107 quasi-stationäre dreiminütige R-R-Intervallaufzeichnungen analysiert. Um den Einfluss unterschiedlicher Artefakthäufigkeiten zu simulieren wurde jeder dieser Originaldatensätze zufällig mit Artefakten naturalistischer Art und Größenordnung manipuliert, wie sie beispielsweise bei körperlicher Belastung auf

dem Fahrradergometer häufiger auftreten. Dabei waren zwanzig Prozent der Fehler „echte“ Artefakte, also fälschlicherweise als Herzschlag erkannte Potentialänderungen an den Elektroden, wie sie beispielsweise durch Aktivität des *M. pectoralis* ausgelöst werden können. Die restlichen 80 Prozent der simulierten Fehler waren so genannte *missed beats*, also nicht erkannte Herzschläge, wodurch sich das aufgezeichnete R-R-Intervall in etwa verdoppelt (Abbildung 2.2-8). Dabei wurden Gesamtfehlerhäufigkeiten von durchschnittlich eins, zwei, drei, fünf, zehn, fünfzehn und zwanzig Prozent simuliert, ohne dabei die Gesamtzeit der Aufzeichnung zu verändern. Die Generierung der Artefakte erfolgte durch ein in Visual Basic geschriebenes Programm in MS Excel. Die lokale Zuweisung der Artefakte im R-R-Datenfile erfolgte randomisiert.

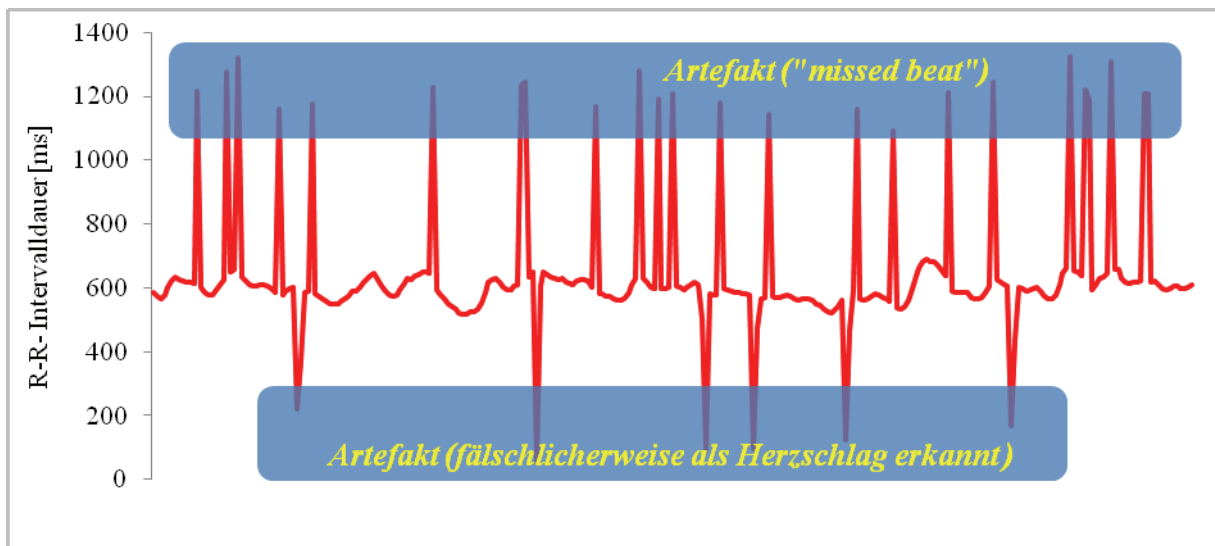


Abbildung 2.2-8: R-R-Intervallaufzeichnung mit künstlich generierten Fehlern.

2.2.3.3 Ergebnisse

Nichtstationäre R-R-Intervallaufzeichnungen

Bereits bei einer Fehlerhäufigkeit von durchschnittlich nur einem Prozent sind sowohl die Gesamtleistung (Total Power) als auch die Leistung in den drei Frequenzbändern VLF, LF und HF nicht mehr vergleichbar mit den Power-Werten des ursprünglichen R-R-Intervall-Abschnitts. Dabei ist die Total Power für die dreiminütigen Abschnitte im Median um das 14-fache, die VLF-Power um das 3-fache, die LF-Power um das 15-fache und die HF-Power im Median sogar um mehr als das 100-fache höher. Diese Abweichungen vom Original sind statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) und fast identisch für Fast Fourier- und Wavelet-transformierte Daten. Je mehr Artefakte die Rohdaten aufweisen, desto größer sind natürlicherweise die Abweichungen im Power-Spektrum. Aufgrund der im Mittel ähnlichen prozen-

tualen Abweichungen zwischen Total Power und LF-Power kann zunächst eine Vergleichbarkeit der anteiligen LF-Power bei Kurzzeitaufzeichnungen mit und ohne Artefakte vermutet werden. Dahingehende Analysen zeichnen folgendes Bild: Die Unterschiede der anteiligen LF-Power (LF n.u.) zwischen artefaktfreien und den modifizierten Daten sind zwar bis auf eine Ausnahme (mit CWT berechnete anteilige LF-Power mit 15%iger Artefakhäufigkeit, $p=0,077$) immer signifikant, jedoch sind die Abweichungen für die verschiedenen Fehlerhäufigkeiten für die CW-transformierten Daten geringer als zehn Prozent (Mittelwert für die CWT: $7,1 \pm 14,7$ %). Für die FF-transformierten Daten liegen sie bei $11,9 \pm 16,4$ %. Auffällig ist, dass die Streuung der LF-Power n.u. bei Daten mit Artefaktversatz niedriger ist und hohe bzw. niedrige Werte nicht abgebildet werden (Abbildung 2.2-9). Die Werte für die anteiligen hochfrequenten Schwankungen der Herzschlagfrequenz (HF n.u.) fallen bereits bei einer Artefakhäufigkeit von 1% durchschnittlich um 400% höher aus als die originale anteilige Dichte im HF-Bereich (für alle Artefakhäufigkeiten vs. Original: $p < 0,001$). Es zeigt sich eine steigende Tendenz mit zunehmender Artefakhäufigkeit (Abbildung 2.2-10). Die anteilige VLF-Power liegt dagegen um mehr als 70% unter den Original-Werten (für alle Artefakhäufigkeiten vs. Original: $p < 0,001$), weil die absolute Dichte im VLF-Band durch die simulierten Artefakte verglichen mit der Gesamtpower weniger stark beeinflusst wird (Abbildung 2.2-11).

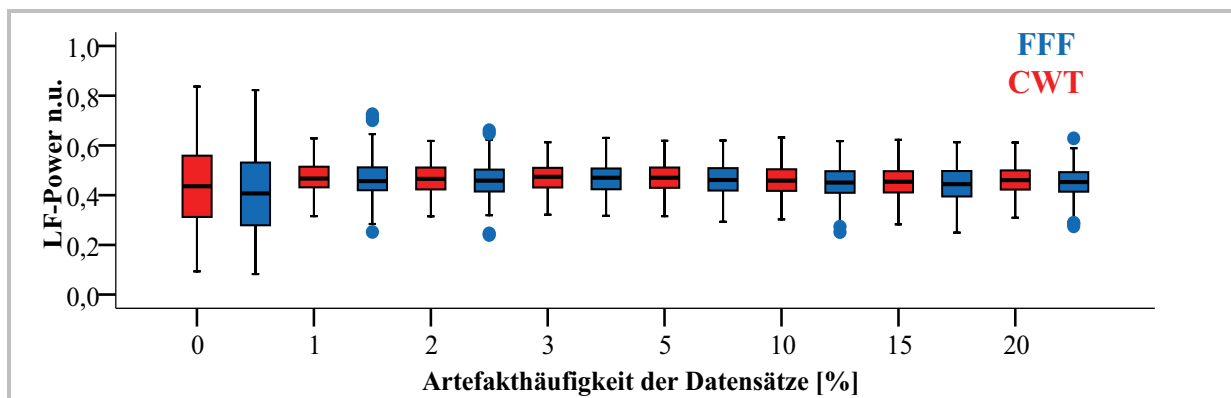


Abbildung 2.2-9: Anteilige LF-Power bei nichtstationären R-R-Intervall-Aufzeichnungen für das fehlerfreie Original und für Daten mit (simulierter) unterschiedlicher Artefakhäufigkeit (N=217).

Quasi-stationäre R-R-Intervallaufzeichnungen

Für die stationären Daten ergibt sich ein ähnliches Bild. Die Abweichungen der Gesamtpower steigen nahezu linear mit der Zunahme der Artefakhäufigkeit. Die Abweichungen der anteiligen HF-Power fallen geringer aus als bei den nichtstationären Datensätzen und liegen für alle Artefakhäufigkeiten relativ konstant um ca. 160% über den Werten der Originaldaten. Die ermittelten Abweichungen zu den Originalwerten sind dabei hoch signifikant ($p < 0,001$). Für die anteiligen niedrigfrequenten Variationen (LF-Power n.u.) ergeben sich im Mittel um zwölf

Prozent höhere, für die sehr niedrigen Variationen (VLF-Power n.u.) um 50 Prozent geringere Werte, verglichen mit den ursprünglichen, artefaktfreien Werten.

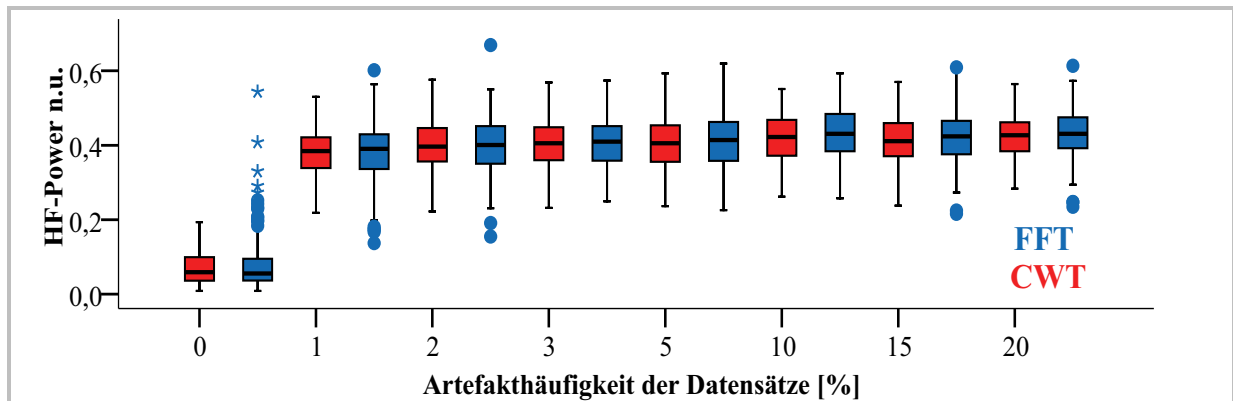


Abbildung 2.2-10: Anteilige HF-Power nichtstationären R-R-Intervall-Aufzeichnungen für das fehlerfreie Original und für Daten mit (simulierter) unterschiedlicher Artefakhäufigkeit (N=217).

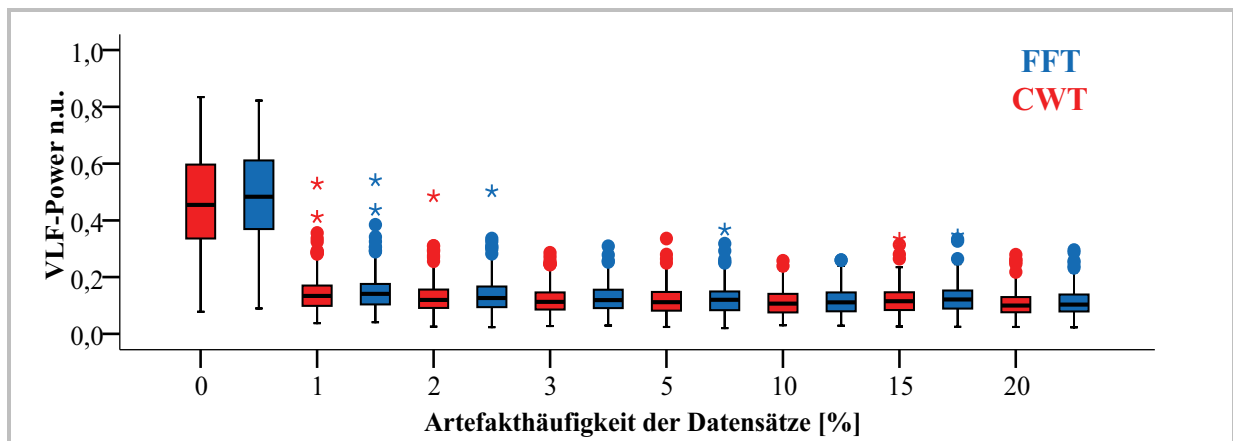


Abbildung 2.2-11: Anteilige VLF-Power bei nichtstationären R-R-Intervall-Aufzeichnungen für das fehlerfreie Original und für Daten mit (simulierter) unterschiedlicher Artefakhäufigkeit (N=217).

2.2.3.4 Diskussion

Die Kurzzeit-Frequenzanalyse von R-R-Intervallen ist außerordentlich anfällig für Artefakte. Die Studie zeigt, dass bereits bei einer geringen Artefakhäufigkeit von einem Prozent bei Kurzzetaufzeichnungen die ermittelten absoluten spektralen Leistungen in den verschiedenen Frequenzbereichen ohne eine Artefaktfilterung nicht mehr mit dem Original vergleichbar sind. Eine genaue Analyse der Rohdaten mit eventueller Artefaktfilterung ist daher unabdingbar, wenn eine Frequenzanalyse von Kurzzetaufzeichnungen zu verwertbaren Ergebnissen führen soll. Die anteilige LF-Power ist im Mittel auch bei Daten mit unterschiedlicher Artefakhäufigkeit vergleichbar, jedoch werden insbesondere Zeitreihen mit ursprünglich sehr hoher bzw. sehr niedriger Varianz stark durch Artefakte beeinflusst. Die prozentualen Abweichungen der anteiligen Variationen vom Originalwert fallen für die FFT meist etwas höher

aus als für die mittels CWT berechneten. Grundsätzlich hat die Anzahl der simulierten Artefakte im Mittel keinen erkennbaren Einfluss auf die anteilige Leistungsdichte in den verschiedenen Frequenzbereichen. Es gibt zwar signifikante Unterschiede hinsichtlich der anteiligen Leistungsdichte in allen drei Frequenzbereichen bei Datensätzen mit unterschiedlicher Artefakthäufigkeit, dennoch sind diese im Mittel sehr gering. Es scheint also gleichgültig, ob ein Datensatz mit einer Fehlerhäufigkeit von einem oder zwanzig Prozent behaftet ist – die Abweichungen zum Original sind in jedem Falle hoch und dem Werte nach vergleichbar für die verschiedenen Artefakthäufigkeiten.

2.2.4 Untersuchungen zum Einfluss der Artefaktbereinigung auf das Frequenzspektrum

Das vorangegangene Kapitel belegt die Anfälligkeit der Kurzzeitfrequenzanalyse von Herzschlagintervallfolgen gegenüber Artefakten. Somit ist eine nachträgliche Begutachtung mit Fehlerbereinigung bei artefaktbelasteten Aufzeichnungen unumgänglich, wenn plausible und vergleichbare Ergebnisse erzielt werden sollen. Insbesondere R-R-Intervallaufzeichnungen bei körperlicher Aktivität zeichnen sich häufig durch eine Vielzahl von fälschlicherweise als R-Zacke detektierter Informationen bzw. nicht erkannter Herzaktionen aus. Filtermethoden können diese Fehlmessungen eliminieren, bei gleichzeitiger Berücksichtigung des Trends und ohne zeitliche Verschiebung der Zeitreihe.

2.2.4.1 Ziel

Mit dieser Studie sollte überprüft werden, wie stark R-R-Kurzzeitaufzeichnungen mit Artefakten behaftete sein dürfen, um trotzdem - nach einer Fehlerbereinigung – mit dem artefaktfreien Original vergleichbare Frequenzleistungen aufzuweisen. Die Ergebnisse sollen als Richtlinie für die Verwendung von artefaktbehafteten R-R-Datensätzen bei den eigenen Untersuchungen dienen und den Einfluss der verwendeten Filtersoftware auf das Frequenzspektrum abklären.

2.2.4.2 Methode

Dafür wurden 200 dreiminütige R-R-Intervallaufzeichnungen, gemessen bei ansteigender Fahrradergometrie, mit artifiziellen Fehlmessungen unterschiedlicher Häufigkeit versehen (zur genauen Methodik siehe Abschnitt 2.2.3.2) und anschließend mit dem Standardalgorithmus der Software PPP 4.0 (Fa. Polar, Finnland) artefaktbereinigt. Durch das Filtern wurden alle eingefügten Artefakte eliminiert und automatisch durch neu berechnete Intervalle ersetzt. Nachfolgend wurden die prozentualen Abweichungen vom Original bezüglich der Total Power sowie der anteiligen Dichte in den drei Frequenzbereichen HF, LF und VLF für die ver-

schiedenen Artefakthäufigkeiten (1, 2, 3, 5, 10, 15 und 20 Prozent) ermittelt und auf ihre Signifikanz geprüft. Der Einfluss unterschiedlicher Transformationen (CWT und FFT) wurde ebenfalls untersucht.

2.2.4.3 Ergebnisse

Abbildung 2.2-12 bis 2.2-15 zeigen die prozentualen Abweichungen der verschiedenen HRV-Frequenzparameter vom Originaldatensatz nach Bereinigung der Artefaktmessungen mittels PPP 4.0 Standardfilter. Auf der Abszisse ist die ursprüngliche Artefakthäufigkeit angegeben (vor der Filterung). Im Median zeigen sich für die anteiligen Frequenzleistungen und die Total Power nur geringe Abweichungen bei allen ursprünglichen Fehlerhäufigkeiten. Dies gilt für beide Transformationen, dabei sind die Abweichungen für die CWT in den meisten Fällen nicht signifikant. Die Streuung der Daten um die Nulllinie erhöht sich mit zunehmender (bereinigter) Artefakthäufigkeit. So sind beispielsweise die ermittelten zentralen Tendenzen in der Abweichung für die HF-Power n.u. gering und statistisch nicht signifikant (Ausnahme: Artefakthäufigkeit 3%); dennoch ist die Vergleichbarkeit von Daten, die mit vielen Artefakten behaftet sind, auch nach einer Filterung aufgrund der großen Varianz stark eingeschränkt. Dabei finden sich für die anteilige HF-Power mittlere Abweichungen über zehn Prozent mit starker Streuung ab einer Artefakthäufigkeit von 10% im Datensatz für die CW-transformierten Daten bzw. 5% für die FF-transformierten Datensätze nach Artefaktfilterung. Die zentralen Tendenzen der Abweichungen der anteiligen HF- und LF-Power sind geringer, ebenso wie die Spanne zwischen größten und kleinsten Werte. Bis zu einer Artefakthäufigkeit von 5 % für die anteilige HF-Power bzw. von 10 % für die anteilige LF-Power sind die CW-transformierten Daten durchaus vergleichbar. Abgesehen von Ausreißern und Extremwerten liegen alle Werte unter einer Abweichung von 10%. Statistisch signifikante Unterschiede in den prozentualen Abweichungen der beiden Methoden finden sich jedoch nicht.

Während die individuellen 95%-Konfidenzintervalle bis zu einer Artefakthäufigkeit von 5% im Bereich von $\pm 25\%$ und weniger liegen, ist eine Vielzahl von Werten bei höherer Artefakthäufigkeit nicht mehr vergleichbar. Eine Abhängigkeit der prozentualen Abweichungen von der Höhe der Total Power besteht nicht.

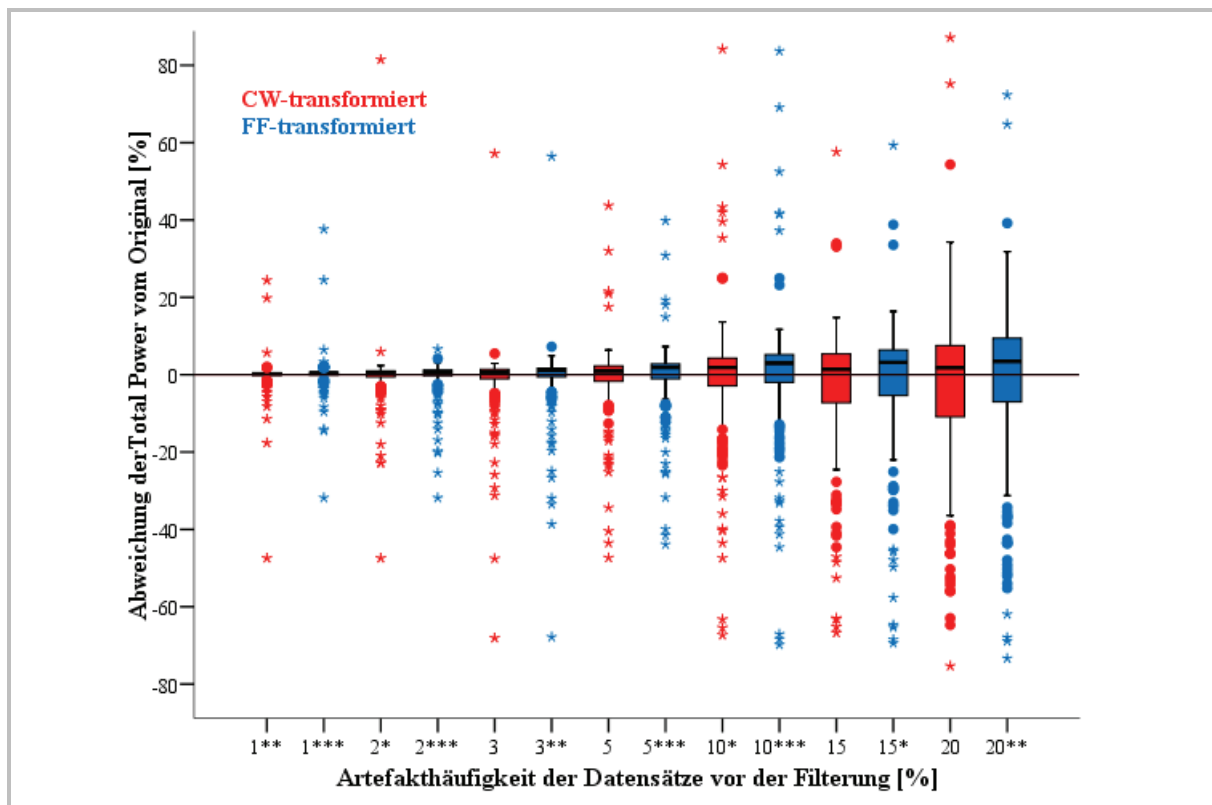


Abbildung 2.2-12:Prozentuale Abweichung der Total Power vom Original bei Datensätzen mit unterschiedlicher Artefakhäufigkeit und vorhergehender Filterung (jeweils N=200, signifikante Abweichungen zum Originaldatensatz mit * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ oder *** $p < 0,001$ an der Abszisse gekennzeichnet).

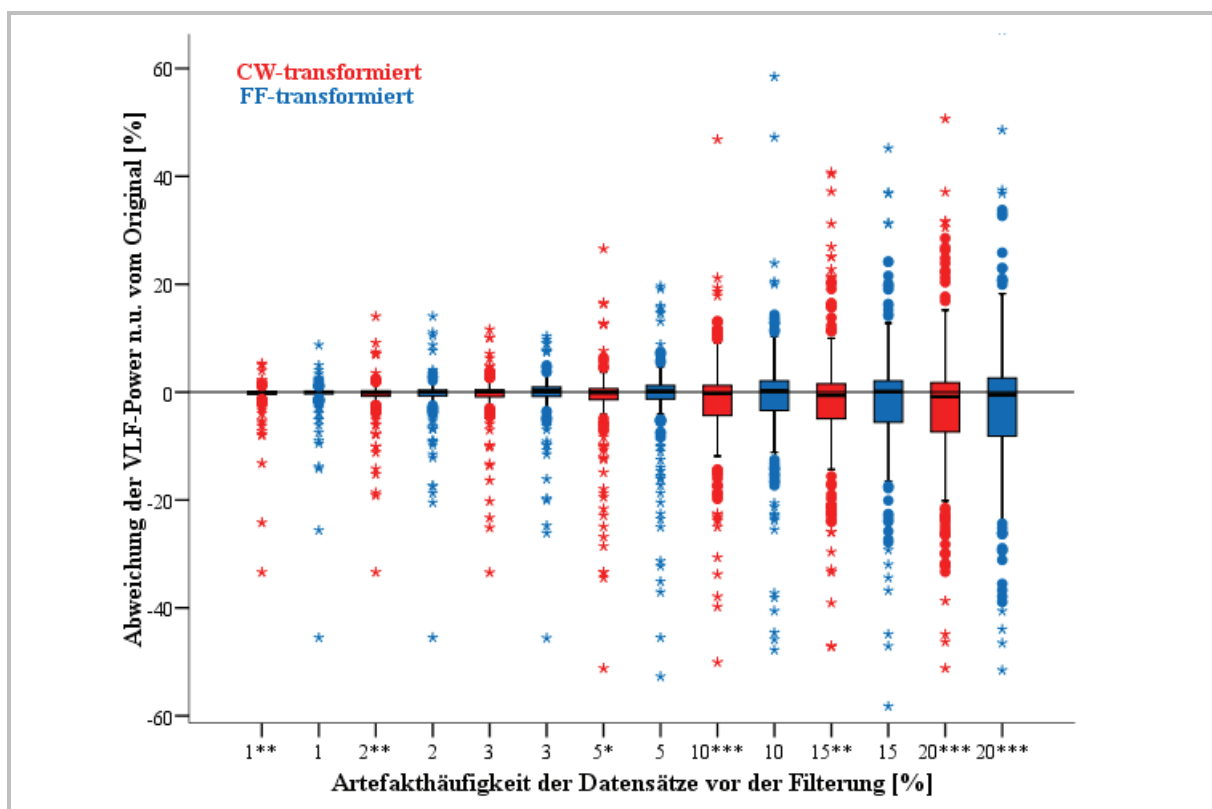


Abbildung 2.2-13: Prozentuale Abweichung der VLF-Power n.u. vom Original bei Datensätzen mit unterschiedlicher Artefakthäufigkeit und vorhergehender Filterung (jeweils N=200, signifikante Abweichungen zum Originaldatensatz mit * $p<0,05$; ** $p<0,01$ oder *** $p<0,001$ an der Abszisse gekennzeichnet).

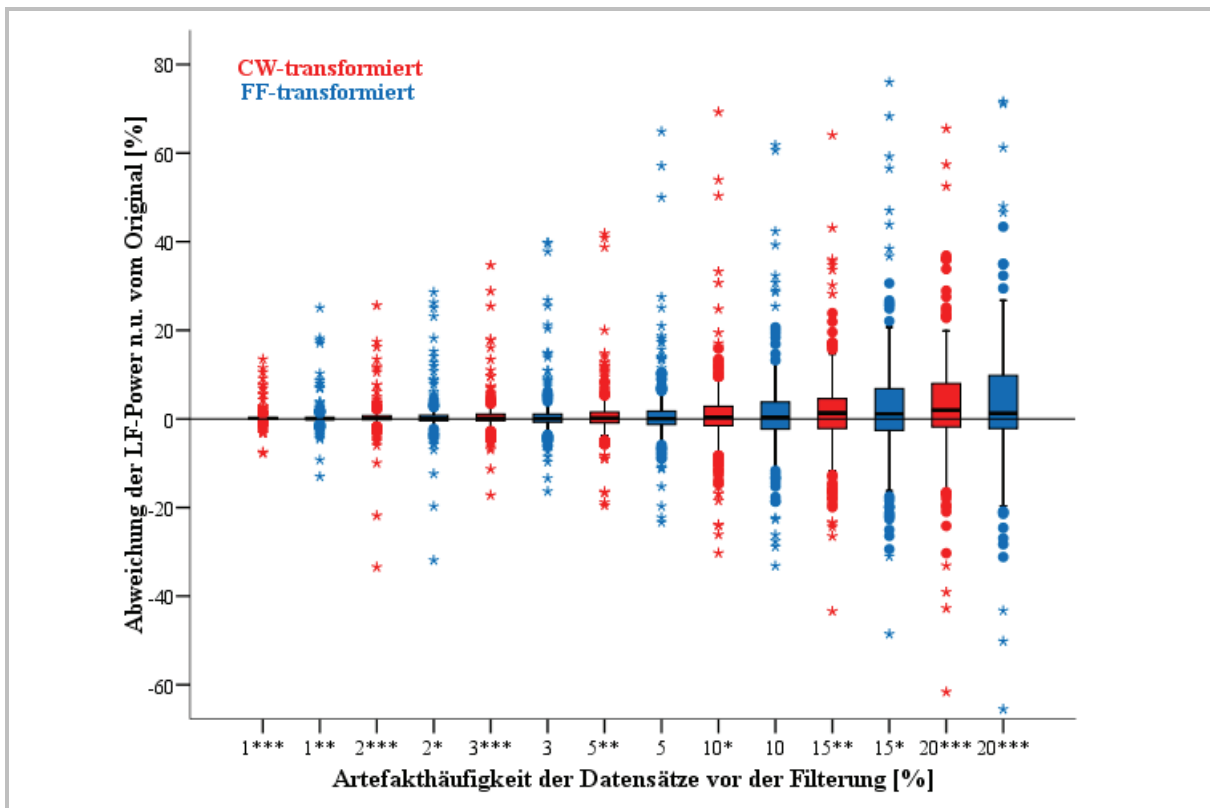


Abbildung 2.2-14: Prozentuale Abweichung der LF-Power n.u. vom Original bei Datensätzen mit unterschiedlicher Artefakthäufigkeit und vorhergehender Filterung (jeweils N=200, signifikante Abweichungen zum Originaldatensatz mit * $p<0,05$; ** $p<0,01$ oder *** $p<0,001$ an der Abszisse gekennzeichnet).

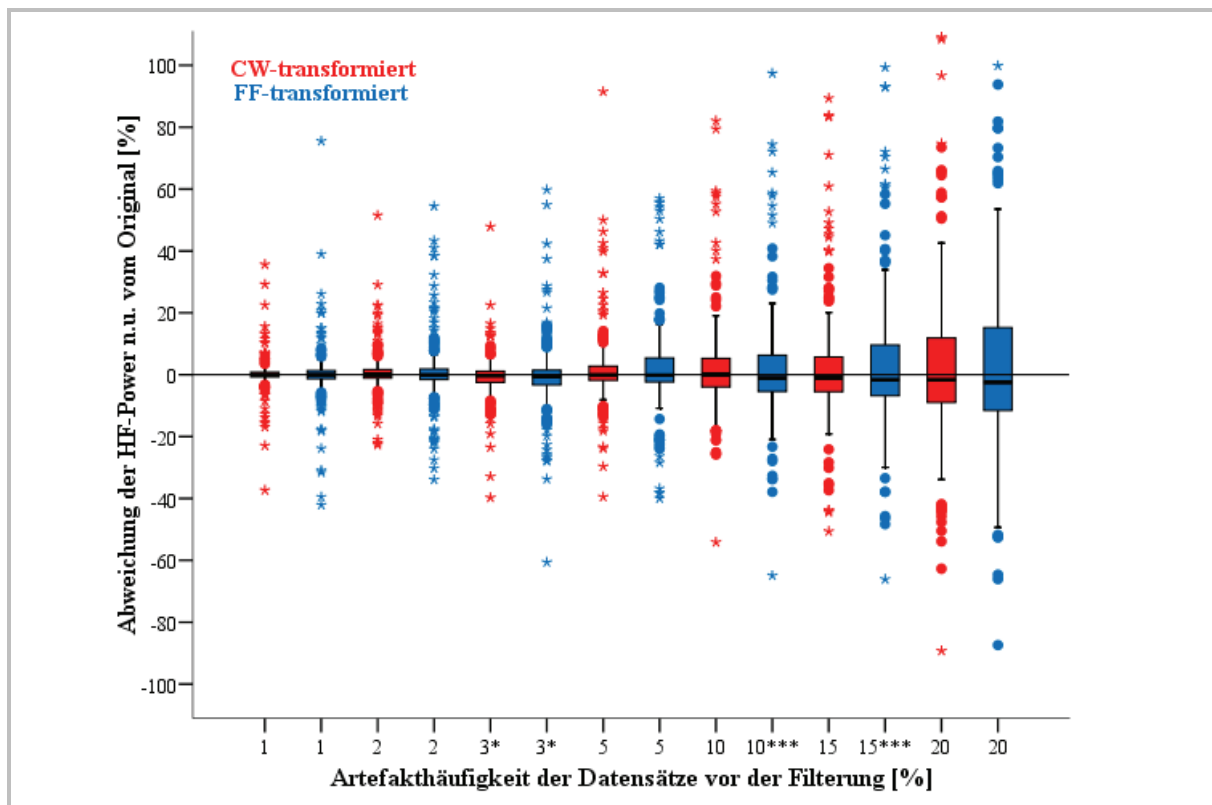


Abbildung 2.2-15: Prozentuale Abweichung der HF-Power n.u. vom Original bei Datensätzen mit unterschiedlicher Artefakthäufigkeit und vorhergehender Filterung (jeweils N=200, signifikante Abweichungen zum Originaldatensatz mit * an der Abszisse gekennzeichnet).

2.2.4.4 Diskussion

Eigene Untersuchungen nach spiroergometrischen Stufentests (Belastungsanstieg 30 W je 5 Minuten, N=52) ergaben eine Abnahme der HRV-Total Power von einer Stufe zur nächsten - einige wenige Individuen ausgenommen - von deutlich über 50 %. Diese Größenordnung der Variabilitätsabnahme konnte bis in einen Intensitätsbereich von etwa 50% der individuellen maximalen Sauerstoffaufnahme nachgewiesen werden. Dies vorausgesetzt, ist die Verwendung gefilterter Daten mit einer ursprünglich geringen Artefakthäufigkeit bis zu 5% möglich; in Einzelfällen wird der Wert der Total Power zwar verändert, jedoch sollte selbst bei extremen Abweichungen der allgemeine Trend der Total Power-Reduzierung bei Stufentests mit ansteigender Intensität sichtbar bleiben. Dennoch empfiehlt es sich, insbesondere bei anderen Fragestellungen, möglichst artefaktfreie Aufzeichnungen zu verwenden. Ist dies nicht möglich, erscheinen Analysen von Datenreihen mit maximal fünf Prozent Artefaktversatz noch plausibel; zuvor ist eine adäquate Filterung der Datensätze Bedingung. Die für die FFT berechneten HF-Power n.u. und LF-Power n.u. berechneten Abweichungen sind im Mittel größer und weisen im Vergleich zu den CWT-Daten eine deutlich größere Standardabweichung

auf. Die Verwendung der CWT erscheint also auch bei der Analyse gefilterter Daten von Vorteil.

2.3 Verhalten der HRV bei der Orthostaseregulation – Validierung der verwendeten Frequenzanalysemethode

Während des Orthostase-Manövers verlagern sich je nach Konstitution 0,4-0,6 Liter Blut ins Becken und die unteren Extremitäten, was ein Blutdruckabfall in den oberen Körperpartien zur Folge hat. Dieser schnelle Blutdruckabfall löst reflektorisch verschiedene Regulationsmechanismen aus, in deren Folge eine Blutdruckstabilisierung erfolgt, um eine ausreichende Gewebeperfusion zu sichern. In erster Linie dominiert bei schnellen und kurzfristigen Änderungen die neurogene Signalvermittlung, hormonelle Effekte setzen dagegen erst nach Minuten bzw. Stunden ein. Blutdruckrezeptoren im Karotissinus und im Aortenbogen, sowie Dehnungsrezeptoren in den thorakalen Gefäßen registrieren den Blutdruckabfall nach Orthostasemanöver. Dabei spielen sowohl absolute als auch zeitbezogene Änderungen im Dehnungszustand der Gefäße eine Rolle. Grundsätzlich hemmen Zuströme der Pressorezeptorafferenzen im Karotissinus bzw. im Aortenbogen die tonische sympathische Innervation. Durch einen Abfall des Blutdrucks nimmt die Erregung der Pressorezeptoren ab, was zu einer Disinhibition der zentral generierten Sympathikusaktivität führt. In der Folge kommt es zu einer Herzfrequenzsteigerung, einer Zunahme des Schlagvolumens und des peripheren Widerstandes. Bei einer Blutdrucksteigerung bewirken die Pressorezeptorafferenzen dagegen neben der Hemmung der medullären Sympathikusaktivität eine unmittelbare Stimulierung vagaler Efferenzen, die über den *Nucleus ambiguus* direkt zum Herzen ziehen (452). Diese z. T. reziproken Effekte der Pressorezeptoren auf die beiden Äste des autonomen Nervensystems sollten sich mit einer geeigneten Analysemethode im Verhalten der Frequenzparameter der HRV während eines passiven Orthostasemanövers nachweisen lassen.

2.3.1 Ziel

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Validierung einer neuen HRV-Frequenztransformation für die autonome Funktionsdiagnostik und das Beanspruchungsassessment. Außerdem sollten Referenzdaten für die Kurzzeit-HRV-Frequenzanalyse bei Gesunden in Ruhe und bei passivem Orthostase-Manöver unter Nutzung der kontinuierlichen Wavelet-Transformation ermittelt werden.

2.3.2 Methode

Insgesamt wurden 40 Probanden beiderlei Geschlechts (19 Frauen, 21 Männer, 22-45 Jahre) untersucht. Alle Untersuchungsteilnehmer waren gesund und gaben an, nicht an orthostatisch bedingter Hypotonie bzw. Synkopen zu leiden. Tachykardien in Ruhe, unter Belastung oder bei Orthostasestress wurden verneint. Die Ruhe- und Belastungs-EKG waren durchweg kli-

nisch unauffällig. Alle Teilnehmer hielten eine dreistündige Nahrungs-, Nikotin- und Koffeinkarenz ein und nahmen keinerlei Medikamente ein.

Die Kipptischuntersuchung umfasste die folgenden Phasen:

- (1) 10 minütige Liegendphase in 0°-Position
- (2) passives Kippen in die aufrechte 70°-Position innerhalb von 3 Sekunden
- (3) 10 minütige Phase in aufrechter 70°-Position

Die Probanden waren angewiesen, während der Kipptischuntersuchung normal zu atmen und nicht zu sprechen, um entsprechende Einflüsse auf die Herzschlagvariabilität zu minimieren. Abnorme Atemmuster wurden in keinem Fall dokumentiert. Eine Aufzeichnung von Atemfrequenz und- tiefe erfolgte nicht. Die Aufzeichnung der Herzschlagintervalle erfolgte online mittels Kopplung des S810i Herzraten-Monitors an einen mobilen PC. Somit konnten ein permanentes Monitoring der Herzfrequenz sichergestellt und Auffälligkeiten sofort notiert und zugeordnet werden. Für die Frequenzanalyse mittels Wavelet-Transformation wurden nur artefaktfreie dreiminütige R-R-Intervallaufzeichnungen einbezogen. Die erste Minute der statischen Phasen wurde jeweils von der Analyse ausgeschlossen, um ein Einschwingen der Regulationsprozesse zu ermöglichen.

2.3.3 Ergebnisse

Vergleicht man die gepaarten Mittelwerte der Probanden in liegender und aufrechter 70° Position zeigen sich für die absolute LF-Power, die absolute VLF-Power und auch für die anteilige VLF-Power (VLF-Power n.u.) keine signifikanten Unterschiede. Für die Total Power liegt der mittlere Abfall von liegender zur aufrechten Position an der Signifikanzgrenze ($p=0,066$). Bei 25 von 40 Untersuchungsteilnehmern ist die in der liegenden Position ermittelte Gesamtvariabilität höher, bei den restlichen Untersuchungsteilnehmern findet sich dagegen eine im Durchschnitt höhere Total Power nach dem Kippen in die aufrechte Position. Dies spricht für eine relative Unabhängigkeit der Parameter Herzschlagfrequenz und Total Power der Herzratenvariabilität bei dieser Art der Untersuchung, denn die gemittelten Herzschlagfrequenzen zeigen in allen Fällen einen deutlichen Anstieg nach dem Kippen in die Aufrechte. Die Unterschiede in den anderen gemittelten und dann gepaarten Frequenzparametern (HF-Power, HF-Power n.u., LF-Power n.u., und LF/HF-Ratio) sind dagegen hoch signifikant (Tabelle 2.3-1). Betrachtet man den Verlauf der verschiedenen Parameter der Herzaktivität im Verlauf der gesamten Kipptischuntersuchung, zeigt sich für die anteilige LF-Power in der ersten Phase nach dem Kippen (11. bis 14. Minute der Kipptischuntersuchung) kein signifikanter Unter-

schied gegenüber allen anderen Phasen. Der Unterschied zwischen der HF-Power in der ersten Phase nach dem Kippen und den anderen Phasen der Untersuchung liegt ebenfalls an der Grenze zur echten Signifikanz. Für die Parameter Total Power, VLF-Power (absolut und anteilig), sowie die LF-Power zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Sehr deutlich werden die Unterschiede dagegen bei der Betrachtung der LF/HF-Ratio. Generell belegen die in Tabelle 2.3-1 angegebenen Standardabweichungen eine große interindividuelle Variabilität der berechneten Parameter, sowohl in der Liegend- als auch in der Stehendphase.

Die Liegend/Stehend-Quotienten der HF-Power und der HF-Power n.u. zeigen eine höhere Ausprägung ($p < 0,01$), als die aller anderen Verhältnisse, jedoch mit einer großen Streuung der Werte. Die Herzschlagfrequenz erreicht im Liegen im Mittel 78% der Stehend-Werte mit einer geringen Standardabweichung des Liegend/ Stehend- Verhältnisses von 8%.

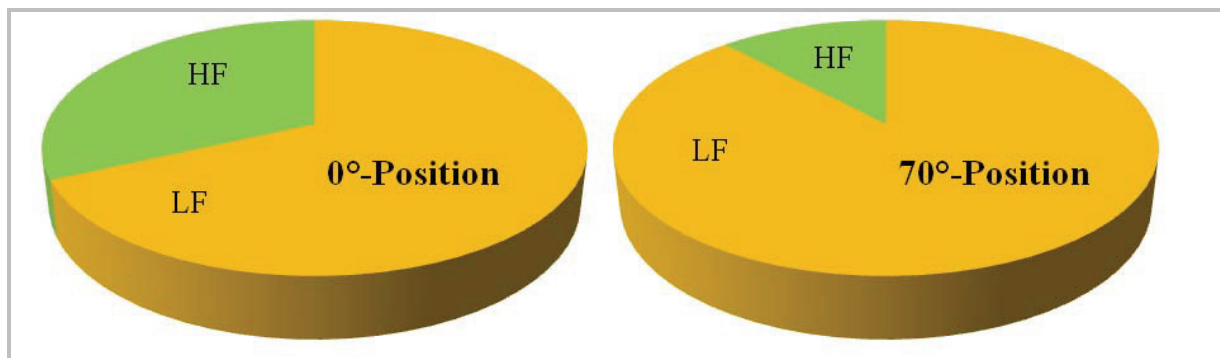


Abbildung 2.3-1: Verhältnis von LF-Power und HF-Power vor und nach dem Kippen (Gruppenmittelwerte).

Tabelle 2.3-1: Mittelwerte und Standardabweichungen der HRV-Parameter bei der Kipptischuntersuchung.

Parameter	N	0°-Position	70°-Position	Signifikanz (2-seitig)
HSF [S/min]	40	63,4±11,2	81,7±12,9	p<0,001
VLF-Power n.u.	40	0,29±0,095	0,32±0,11	n.s.
LF-Power n.u.	40	0,47±0,11	0,59±0,11	p<0,001
HF-Power n.u.	40	0,22±0,11	0,08±0,05	p<0,001
VLF-Power [ms ²]	40	325,9±373,6	284,1±282,6	n.s.
LF-Power [ms ²]	40	539,7±588,8	508,7±422,0	n.s.
HF-Power [ms ²]	40	268,7±316,1	68,3±81,9	p<0,001
Total Power [ms ²]	40	1152,9±1163,4	869,8±722	n.s. (p=0,066)
LF/HF	40	3,5±3,3	10,2±5,6	p<0,001
Ln Total Power [ms ²]	40	6,5±1,0	6,4±0,8	n.s.
Ln VLF-Power [ms ²]	40	5,2±0,97	5,1±0,9	n.s.
Ln LF-Power [ms ²]	40	5,7±1,1	5,8±0,9	n.s.
Ln HF-Power [ms ²]	40	4,8±1,4	3,7±1,0	p<0,001
Ln LF/HF-Ratio	40	0,95±0,77	2,2±0,52	p<0,001
Lg Total Power [ms ²]	40	2,9±0,4	2,8±0,4	n.s.
Lg VLF-Power [ms ²]	40	2,3±0,4	2,3±0,4	n.s.
Lg LF-Power [ms ²]	40	2,5±0,5	2,6±0,4	n.s.
Lg HF-Power [ms ²]	40	2,1±0,6	1,6±0,4	p<0,001
Lg LF/HF-Ratio	40	0,41±0,33	0,96±0,23	p<0,001

2.3.4 Diskussion

Unsere Ergebnisse stehen in Einklang mit den in der Literatur zu findenden Daten bezüglich der Frequenzanalyse bei Kipptischuntersuchungen. Dem Abfall der absoluten HF-Power nach dem Lagewechsel steht ein geringer (220) bzw. fehlender Anstieg (95; 158) der absoluten LF-Power gegenüber. Bei Gesunden wird die Orthostaseregulation sowohl über vagale als auch über sympathische Efferenzen vermittelt, was sich in der Reaktion der spektralen Dichte der HRV widerspiegelt. Eine Normalisierung gegen die Total Power zeigt einen hoch signifikan-

ten Anstieg der niedrigfrequenten Variationen (LF-Power n.u.) und einen hoch signifikanten Abfall der Power im parasympathisch beeinflussten HF-Band. Betrachtet man den Verlauf der HRV-Frequenzparameter während des gesamten Kipptischversuchs finden sich in der ersten dreiminütigen Phase (ohne die erste Minute im direkten Anschluss an das Kippen) nach dem Kippen in die 70°-Position eine vergleichsweise hohe Ausprägung der HF-Power, eine niedrige Ausprägung der anteiligen LF-Power und des LF/HF-Verhältnisses. Für die LF-Power zeigt sich hier sogar die maximale Ausprägung während des gesamten Untersuchungszeitraums. In den ersten Sekunden nach dem Lagewechsel tritt infolge vagaler Dämpfung und sympathischer Aktivierung eine Herzfrequenzerhöhung auf. Die dadurch ausgelöste schnelle Blutdrucksteigerung löst in der Folge, etwa 20 bis 30 Sekunden nach dem Lagewechsel, wiederum eine Bradykardie aus, bevor sich die Herzschlagfrequenz auf ein stabiles Niveau einstellt. Dieser reflektorische Anstieg der parasympathischen und Abschwächung der sympathischen Aktivität in der ersten Minute nach dem Lagewechsel findet sich in den genannten Frequenzparametern wieder. Das ausgeprägte Wechselspiel in der autonomen Herzfrequenzmodulation führt zu starken und schnellen Auslenkungen der Herzschlagfrequenz, es wird außerdem durch die Veränderungen der anteiligen Frequenzpower des LF- und HF- Bereiches besonders deutlich. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die verwendete Analysemethode ein geeignetes Instrument ist, um den Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Herzfrequenzregulation qualitativ und quantitativ zu erfassen. Restriktionen hinsichtlich der Stationarität und Äquidistanz der zugrunde liegenden Zeitreihen, wie sie beispielsweise für eine Fourier-Analyse gelten, bestehen bei der kontinuierlichen Wavelet-Transformation nicht.

Darüber hinaus konnten in der vorliegenden Studie Ruhewerte der unterschiedlichen HRV-Frequenzparameter bei gesunden Probanden im Alter zwischen 20 und 45 Jahren im Liegen und Stehen ermittelt werden (Tabelle 2.3-1). Allerdings sind für die Ermittlung von Referenzbereichen Untersuchungen an größeren Gruppen unterschiedlichen Geschlechts und Alters vonnöten. Die Ergebnisse unserer Studie unterliegen somit Beschränkungen hinsichtlich der Probandenzahl, aber auch des Altersbereichs. Verglichen mit einer Studie von Agelink et al. (453) liegen die ermittelten Werte für die log10-transformierten Daten etwas niedriger. Allerdings nutzten Agelink und Mitarbeiter Fourier-transformierte 5-Minuten-Aufzeichnungen. Bigger et. al (199) fanden bei Untersuchungen an über 700 Personen hohe Korrelationen für die Frequenzanalyse von 24-Stunden und Kurzzeitaufzeichnungen (2 bis 15 Minuten). Die von dieser Arbeitsgruppe vorgestellten Ergebnisse belegen die Vergleichbarkeit der logarithmierten Dichte (lnPower) von Kurzzeit- und Langzeitanalysen zumindest im VLF-, LF- und HF-Band des HRV-Frequenzspektrums und für die LF/HF Ratio. Bigger und Mitarbeiter

(454) geben Referenzwerte der Frequenzleistungen für Gesunde im Alter zwischen 40 und 60 Jahren an. In unserer Studie ergeben sich demgegenüber im Mittel geringere Werte trotz der jüngeren Untersuchungspopulation. Der zwischen liegender und stehender Ruhe gemittelte LF/HF-Quotient fällt dagegen höher aus. Auch die Ergebnisse anderer Autoren ergeben vergleichsweise niedrigere Werte für die LF-Power und höhere Werte für die HF-Power, was sich in entsprechend niedrigeren Werten für den LF/HF-Quotienten widerspiegelt (187; 453). Die Unterschiede sind neben dem etwas anderen Untersuchungsdesign vor allem auf die angewendete Frequenzanalysemethode zurückzuführen (siehe auch Kapitel 2.2.1).

Geht es um die ausschließliche Bestimmung der Frequenzparameter, zeigen sich Langzeit-EKG-Aufnahmen der Kurzzeitanalyse nicht überlegen. Gleichzeitig ist die Standardisierung hinsichtlich körperlicher Aktivität und anderer konfundierender Einflüsse bei Kurzaufzeichnungen leichter zu sichern als bei einem 24h-EKG. Jedoch erfordert die Anwendung adäquater Methoden für die Frequenzanalyse, wie zum Beispiel der kontinuierlichen Wavelet-Transformation, die Reanalyse von existierenden Studiendaten bzw. die Untersuchung neuer Populationen, um entsprechende Referenzdaten für Gesunden und Kranke zu schaffen. Allerdings finden sich für alle absoluten Frequenzparameter, selbst bei klinisch gesunden Personen, starke interindividuelle Streuungen, die das Konzept von Normwerten erschweren.

2.4 Verhalten der Herzratenvariabilität bei der Fahrradergometrie

Die Ergometrie gehört zu den wichtigsten diagnostischen Verfahren bei kardiologischen, pneumologischen, präventiv- und sportmedizinischen Fragestellungen. Neben der Aufdeckung pathologischer Befunde lassen sich für den Bereich der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik und Talentfindung wichtige qualitative und quantitative Aussagen hinsichtlich der spezifischen Leistungsfähigkeit einer Person treffen. Ausgehend von physiologischen Schwellenwerten, die unter ansteigender Belastung erhoben werden, können ebenso Informationen für die Trainingssteuerung gewonnen werden. In der Regel kommen dabei invasive (Laktatmessung) oder aufwändige spirometrische Verfahren zum Einsatz. Das Interesse an der Herzratenvariabilität für Leistungsdiagnostik und Trainingsteuerung gründet sich auf der nichtinvasiven Erfassung und dem über die Herzschlagfrequenz hinausgehenden Informationsgehalt. Mit neueren Methoden der HRV-Frequenzanalyse ist darüberhinaus eine online-Steuerung der Belastungsintensität denkbar. Nicht nur aus präventivmedizinischer Perspektive ist eine adäquate Belastungssteuerung über geeignete physiologische Beanspruchungsparameter wünschenswert, auch im Leistungssport kann sie zur Optimierung der Reiz-Kompensations-Beziehung beitragen.

2.4.1 Problem- und Zielstellung

Besonders für kurze und nicht-stationäre Aufzeichnungen ist die kontinuierliche Wavelet-Analyse geeignet, da für sie die Signalstationarität keine notwendige Vorbedingung darstellt. Die verwendeten Algorithmen erlauben eine Signaldekomposition in Komponenten, lokalisiert nach Frequenz, Amplitude und Zeit. Somit sind auch spontane Spektralveränderungen quantifizierbar (436). Abbildung 2.4-1 zeigt die Zeit- und Frequenzauflösung einer R-R-Intervallaufzeichnung mittels der von uns verwendeten Wavelet-Transformation bei stufenförmiger Fahrradergometrie. Ziel der Untersuchungen war die Darstellung des zeitlichen Verlaufs der HRV-Frequenzparameter bei stufenförmig ansteigender Fahrradergometrie mit Hilfe der kontinuierlichen Wavelet-Transformation. Zusätzlich sollte die Assoziation von HRV-Schwellen und leistungsdiagnostischen Kennwerten überprüft werden, um so den Wert der HRV-Analyse mit den verwendeten Methoden hinsichtlich der leistungsdiagnostischen Wertigkeit und der (online-) Belastungssteuerung abschätzen zu können.

In der Regel werden drei Mechanismen beschrieben, die bei der neuronalen kardiovaskulären Regulation unter physischer Belastung von Bedeutung sind:

1. Bewirkt eine Aktivierung von Gehirnregionen, die für die Rekrutierung von motorischen Einheiten der Skelettmuskulatur zuständig sind, eine Koaktivierung von medullären Re-

gelkreisen, die Veränderungen in der Aktivität sympathischer und parasympathischer Efferenzen bewirken. Dieser Mechanismus wird als „*central command*“ bezeichnet (70; 455; 456).

2. Verursachen Afferenzen von Chemorezeptoren („Muskel-Metaboreflex“) und Dehnungsrezeptoren („Muskel-Mechanoreflex“) in der Arbeitsmuskulatur eine reflexartige Aktivierung von HKL-Kontrollzentren des Hirnstamms (111-114).
3. Erfolgt eine Modulation der der sympathisch-parasympathischen efferenten Aktivität über die Baroreflexschleife (111; 114).

Grundsätzlich kann das Verhalten der HRV-Frequenzparameter bei ansteigender Belastungsintensität wie folgt beschrieben werden. Mit zunehmender Beanspruchung findet sich ein starker Abfall der vagal modulierten Parameter bis in den Bereich der ventilatorischen Schwelle bzw. kurz davor (214; 219; 352; 457; 458). An der Generierung bzw.- Modulation der hochfrequenten Oszillationen (entspr. HF-Power, HF-Power n.u.) sind aber auch nicht-neurale Mechanismen beteiligt. So finden sich bei parasympathischer Blockade unter hochintensiver Belastung bzw. am transplantierten Herzen bereits mit dem Beginn der körperlichen Belastung hochfrequente Variationen der R-R-Intervalle (136; 459; 460). Sowohl eine gesteigerte Atemmechanik, z. B. über eine Modulation der Herzdehnungsrezeptorpotentiale (461) oder des elektrischen Herzvektors (462), aber auch chemorezeptorische Einflüsse sind als nichtzentrale Ursachen für die hochfrequenten Variationen anzusehen. Für den auch sympathisch modulierten Parameter LF findet sich ein zeitlich verzögerter Abfall der absoluten Werte, der mit der erst später einsetzenden sympathischen Aktivität und dadurch noch aufrechterhaltenen Baroreflexmodulation des Herzrate begründet wird (463). Bei Belastungen auf dem Fahrradergometer und auf dem Laufband ist mit Hilfe der online-Analyse der Herzschlagvariabilität eine Intensitätssteuerung denkbar. Hierfür sind insbesondere die Parameter LF und HF des HRV-Frequenzspektrums und eine Analyse mittels Wavelet-Transformation als geeignet anzusehen.

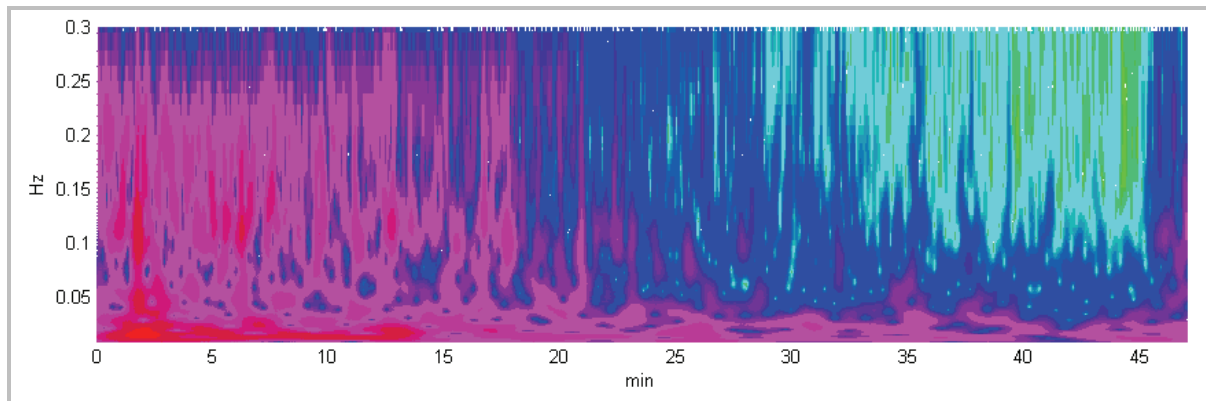


Abbildung 2.4-1: Beispiel der Zeit-Frequenz-Auflösung der R-R-Intervall-Folge bei stufenförmig ansteigender Fahrradergometrie (eigene Untersuchung). Der Farbverlauf von Rot über Blau zu Grün kennzeichnet eine Abnahme der Frequenzpower. Dabei zeigt die HF-Power eine schnellere Abnahme als die LF-Power. Nach 45 Minuten (Belastungsende) kommt es zu einem raschen Wiederanstieg der Power in dem vorwiegend vagal modulierten Frequenzbereich ($>0,15$ Hz), aber auch im LF-Bereich (0,04- 0,15 Hz). Außerdem findet sich mit zunehmender Belastungsdauer (gleichbedeutend mit einer Zunahme der Atemfrequenz) eine leichte Verschiebung des Frequenzpeaks im HF-Band in den Bereich höherer Frequenzen.

2.4.2 Methodik

Insgesamt nahmen 52 Personen freiwillig an den Untersuchungen teil, die immer vormittags zwischen 8:00 und 12:00 Uhr im Institut für Präventivmedizin der Universität Rostock stattfanden. Die Probanden wurden angewiesen, sich am Vortag keinen größeren physischen Belastungen auszusetzen und vor der Testung nur leichte Nahrung zu sich zu nehmen. Zunächst wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Es folgten eine klinische Untersuchung incl. Ruhe-EKG-Aufzeichnung und -



Abbildung 2.4-2: Proband bei der Spiroergometrie.

und - Blutdruckmessung. Dadurch wurden Kontraindikationen für die Durchführung einer Belastungsergometrie ausgeschlossen (464; 465). Außerdem wurden anthropometrische Daten der Probanden erfasst. Neben der Ermittlung von Körpergewicht und -größe wurden zehn Hautfaltenmessungen vorgenommen, um den prozentualen Körperfettanteil

bzw. die fettfreie Körpermasse nach Parizkova (466) zu ermitteln. Das Testprotokoll umfasste einen stufenförmigen Test auf dem Fahrradergometer (ER 900, Fa. Ergoline) bis zur individuellen Ausbelastung (Abbildung 2.4-2 und Abbildung 2.4-3). In allen Fällen wurden spirometrische Ausbelastungskriterien, wie z. B. $RQ > 1,05$, erreicht (467). Das ER 900 ist ein wirbelstromgebremstes Ergometer, das eine drehzahlunabhängige Belastung der Probanden zwischen 25 und 900 W ermöglicht. Sitz- und Lenkerposition wurden für jeden Probanden ergonomisch angepasst. Eine automatische Blutdruckmessung erfolgte am Ende jeder Stufe (Riva-Rocci-Methode), wobei die Korotkow-Geräusche über der *Arteria brachialis* mittels eines Mikrofons in der Oberarmmanschette ermittelt wurden. Die Messung der verschiedenen Parameter des Gasaustauschs (Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe, Atemminutenvolumen etc.) erfolgte mit Hilfe des spirometrischen Systems EOS Sprint 4.1 (Fa. Jäger, Deutschland). Darüber hinaus wurde die Blutlaktatkonzentration aus dem mittels Fingalgon® hyperämisierten Ohrläppchen am Ende jeder Belastungsstufe bestimmt. Für die Analyse der Blutproben diente das Miniphotometer 8 (Fa. Dr. Lange, Berlin). Die Bestimmung der Laktatkonzentration basiert bei diesem Gerät auf der Messung der Extinktion durch einen Farbstoff (468). Die gemessenen Laktatwerte dienten der Erstellung von Laktatleistungskurven, welche wiederum die Grundlage für die Bestimmung der Laktatschwellen waren. Die Kurvenanpassung erfolgte mit einem exponentiellen Modell. Für jeden Probanden wurde die Leistung bei Blutlaktatkonzentrationen von 2, 3 und 4 mmol/l, sowie an der individuellen aeroben (IAS = Intensität am minimalen Laktatäquivalent) und anaeroben Schwelle (IANS,

Intensität am minimales Laktatäquivalent + 1,5 mmol/l Blutlaktat) ermittelt (469-473). Um auch den Einfluss von leichter körperlicher Belastung auf die autonome Steuerung zu ermitteln, wurde als Einstieg eine Belastung von 30W gewählt. Die Belastungssteigerung betrug 30 W und die Stufendauer jeweils 5 Minuten. Die Nachbelastungsphase betrug zehn Minuten bei 30 bzw. 50 W (bei leistungsstärkeren Probanden). Die R-R-Intervalle eines jeden Probanden wurden permanent aufgezeichnet. Im Nachgang wurden dreiminütige Abschnitte für die Frequenzanalyse der R-R-Intervallzeitreihen ausgewählt. Grundsätzlich wurden sowohl die erste Minute einer jeden Stufe als auch die letzten 30 Sekunden, in denen die Laktatabnahme erfolgte, von der Frequenzanalyse ausgeschlossen (Abbildung 2.4-3).

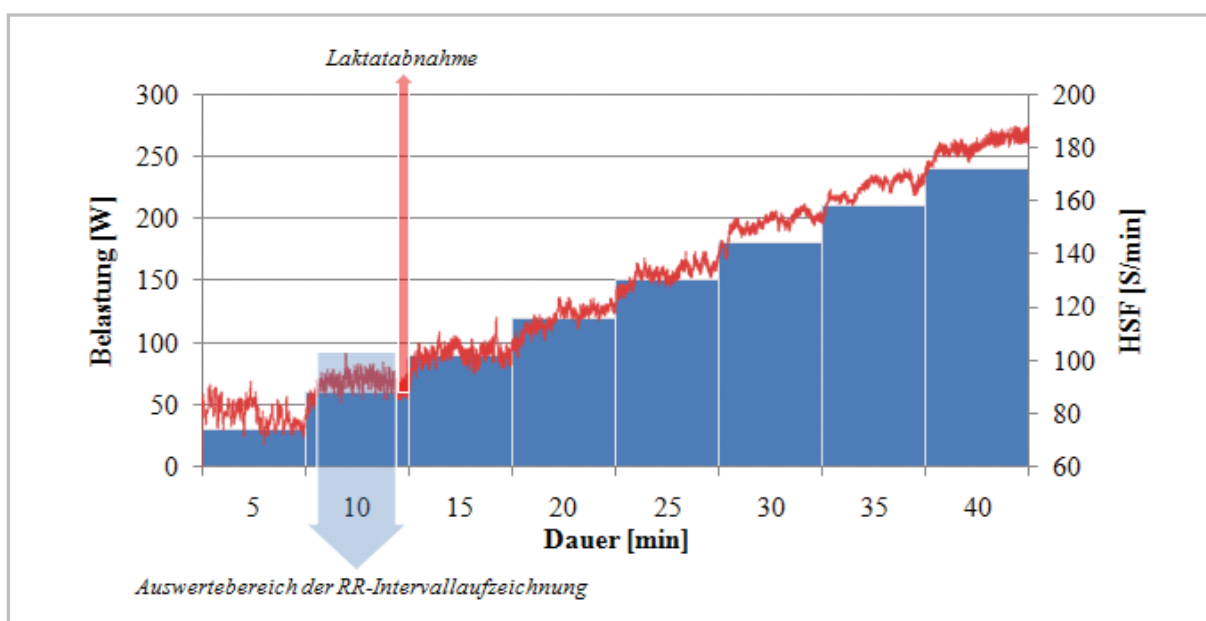


Abbildung 2.4-3: Schema des Testprotokolls. Die Auswahl des R-R-Datenfensters und die Laktatabnahme (Zeitpunkt) sind beispielhaft nur für eine Stufe dargestellt, erfolgten jedoch für alle Stufen vergleichbar.

2.4.3 Ergebnisse

Leistungsdiagnostische Kennwerte der untersuchten Probanden

Tabelle 2.4-1 zeigt ausgewählte Kennwerte der untersuchten Population. Die Werte der maximalen relativen VO_2max liegen in dem Bereich der altersentsprechenden Normwerte für Untrainierte (5; 474). Die individuelle aerobe Schwelle liegt im Mittel bei etwa 50%, die individuelle anaerobe Schwelle bei ca. 70% der Maximalleistung.

HRV-Verhalten

Die Auswertung der HRV-Daten erbrachte den typischen exponentiellen Abfall aller absoluten Frequenzparameter unter ansteigender Belastung (Abbildung 2.4-4). Dabei sich bildet ein Minimum-Plateau der HF-Power bei etwa 40-60% der maximalen Ventilation, bei ca. 65-75 der maximalen Herzschlagfrequenz, sowie bei etwa 50-70% der maximalen Sauerstoffauf-

nahme bzw. der Maximalleistung. Im Median sinkt die absolute HF-Power bereits ab ca. 60% der individuellen VO_2max auf Werte unter 1ms^2 ab. Für die sympatho-vagale Balance (LF/HF-Quotient) ergibt sich bis in einen Intensitätsbereich von 60-70% der VO_2max ein nahezu linearer Werteanstieg, danach erfolgt ein steiler Abfall bis zum Belastungsende.

Die LF-Power zeigt ein verzögertes Verhalten. Hier stellt sich nach grafischer Analyse der absoluten Werte bei ca. 50-70% der maximalen Ventilation, bei ca. 85% der maximalen HSF und bei etwa 70-80% VO_2max bzw. Maximalleistung ein Minimumplateau ein. Die Power im LF- und VLF-Band sinkt bei 70 bzw. 80% der relativen Sauerstoffaufnahme unter 1ms^2 ab (Abbildung 2.4-4). Für die Werte der normierten respiratorischen Sinusarrhythmie ($\text{RSA}_{\text{norm}} = \text{Quadratwurzel der auf die mittlere R-R-Dauer normierten HF-Power, (vgl. 475)}$) findet sich die Einstellung eines Minimumplateaus bei ca. 50% der individuellen VO_2max (Abbildung 2.4-5). Diese Belastungsintensität korreliert mit der individuellen aeroben Schwelle (Tabelle 2.4-1).

Tabelle 2.4-1: Physiologische Kennwerte der untersuchten Probanden.

Parameter	Gesamt (N=52)	weibliche Probanden (N = 12)	männliche Probanden (N = 40)
	MW±SD	MW±SD	MW±SD
Alter [Jahre]	25,3 ± 6,3	25,9 ± 5,6	26,4 ± 7,5
relative VO _{2max} [ml/min*kg]	44,2 ± 9	37,5 ± 7,6	46,3 ± 8,5
P _{max} [W]	245,2 ± 55,1	183,6 ± 43,7	264,6 ± 42,8
P an der IAS [W] (% individuelle P _{max})	121,1 ± 30,9 (50,7 ± 4,4)	88,7 ± 18,8 (50,8 ± 4,6)	131,7 ± 26,4 (50,7 ± 4,4)
P bei 3 mmol/l [W] (% individuelle P _{max})	160,7 ± 46,4 (67,2 ± 9,6)	121,8 ± 27,6 (69,9 ± 9,1)	173,4 ± 44,5 (66,3 ± 9,7)
P bei 4 mmol/l [W] (% individuelle P _{max})	184,2 ± 49,7 (75,6 ± 6,5)	138 ± 28,9 (79,1 ± 8,3)	199,2 ± 45,8 (75,4 ± 6,3)
P an der IANS nach Dickhuth [W] (% individuelle P _{max})	174,9 ± 44,8 (72,2 ± 6,1)	128,9 ± 26,3 (74 ± 5,9)	189,8 ± 39,1 (71,7 ± 6,2)
HSF _{max} [S/min]	190 ± 13,8	191,5 ± 7,7	189,6 ± 15,3
BMI [kg/m ²]	23,6 ± 2,8	22,6 ± 3	24 ± 2,7
Körpermasse [kg]	74,4 ± 11,9	65,5 ± 10,3	80,8 ± 9,9
LBM [kg]	61,1 ± 11,2	48,2 ± 7,1	66,7 ± 7,3
Körperfettanteil [%]	17,7 ± 5,5	22,8 ± 4,1	15,6 ± 4,6

Unterzieht man die Power-Werte einer ln-Transformation finden sich entsprechend fast lineare Abnahmen bis zum Belastungsende. Allerdings weichen die lnHF-Power-Werte ab ca. 70% der individuellen Sauerstoffaufnahme nicht mehr signifikant voneinander ab, was die Plateaubildung widerspiegelt. Die individuelle anaerobe Schwelle liegt im Gruppen-Mittel genau in diesem Bereich (exakt bei: 72,2 ± 6,1 % der individuellen Maximalleistung, Tabelle 2.4-1). Die Ausbildung eines Plateaus der lnLF-Power ist ab 80% der individuellen VO_{2max} signifikant, gleiches gilt für den natürlichen Logarithmus der VLF-Power.

Die anteilige Power in den drei Frequenzbereichen zeigt das folgende Verhalten: die VLF-Power n.u. weist ein progressives Verhalten bis ca. 60% der maximalen Sauerstoffaufnahme auf (Abbildung 2.4-6). Dann stellt sich ein Maximum-Plateau bis zum Belastungsende ein. Die LF-Power n.u. fällt bei ca. 60% der maximalen Ventilation auf ein niedriges Niveau ab, das bis zum Belastungsende Bestand hat (Abbildung 2.4-7). Nur für die anteilige HF-Power zeigt sich ein dreiphasiger Verlauf. Nach einem kontinuierlichen Abfall der HF-Power n.u.-Werte bis etwa 50% der maximalen $\text{VO}_{2\text{max}}$ steigen die Werte ab ca. 80% wieder an (Abbildung 2.4-8). Der Minimumbereich korreliert mit dem Belastungsbereich zwischen individueller aerober und anaerober Schwelle. Um die Ausbildung unterschiedlicher Variabilitätsverläufe statistisch absichern zu können, erfolgte eine Abstufung in 10 Bereiche der relativen Sauerstoffaufnahme (in Prozent des individuellen Maximums). Die Darstellung der Boxplots beschränkt sich auf den Parameter *relative Sauerstoffaufnahme*, kann aber als beispielhaft für das Verhalten weiterer Kennwerte wie *Leistung* oder *Herzfrequenz* gelten. Für alle drei Größen finden sich (annähernd) lineare Anstiege unter progressiver Belastung (476). Grundsätzlich zeigt sich sowohl für die absoluten Frequenzleistungen als auch für die normierten Parameter (Abbildung 2.4-9) eine weite Streuung der individuellen Werte über der relativen Leistung. Ein vergleichbares Problem ergibt sich bei der Bestimmung anaerober Schwellen auf Grundlage fixer Schwellenwertkonzepte. Hier sind individuelle Bestimmungsmethoden, die den Verlauf der Laktatleistungskurve berücksichtigen besser geeignet (477). Ähnliches gilt für den Verlauf der HRV-Parameter. Im Kapitel 2.5 wird der Versuch unternommen, eine mathematische Beschreibung des Verlaufs der hochfrequenten Variationen bei zunehmender Belastung herzuleiten. Dabei sind insbesondere die Änderungen der Power über der Belastung und nicht die absoluten Werte von Bedeutung.

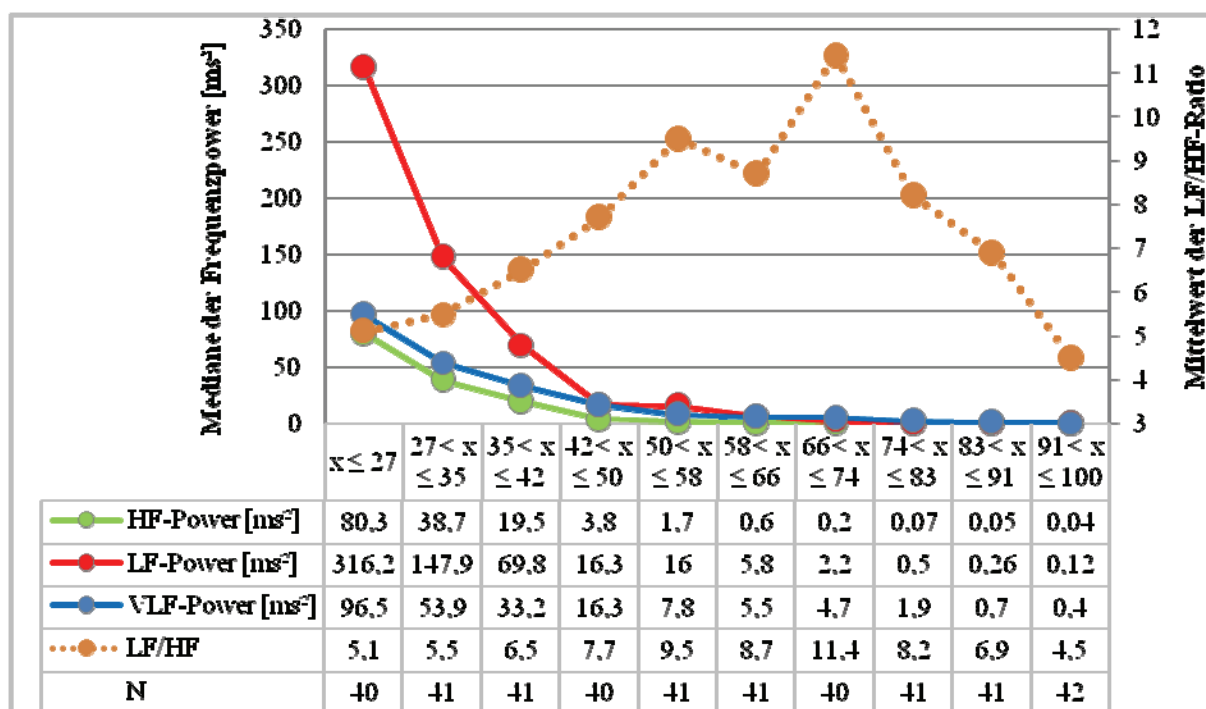


Abbildung 2.4-4: Mediane der Frequenzpower [ms²] und Mittelwerte der LF/HF-Ratio bei unterschiedlichen Belastungsintensitäten [% der individuellen VO₂max].

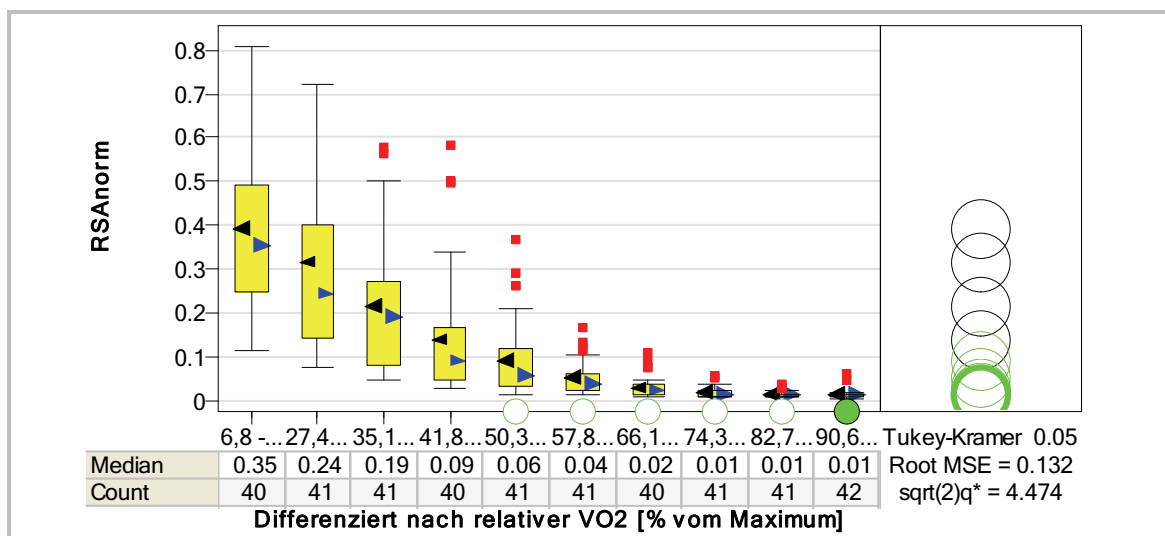


Abbildung 2.4-5: Verlauf der normierten RSA in Relation zur relativen VO₂max.

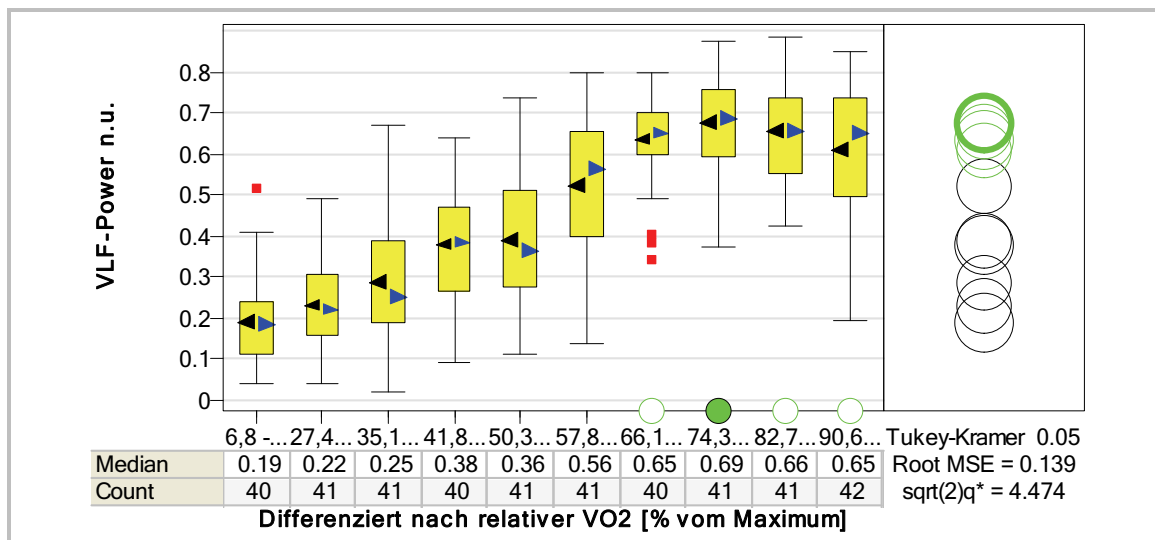


Abbildung 2.4-6: Verlauf der VLF-Power n.u. über der relativen VO₂max.

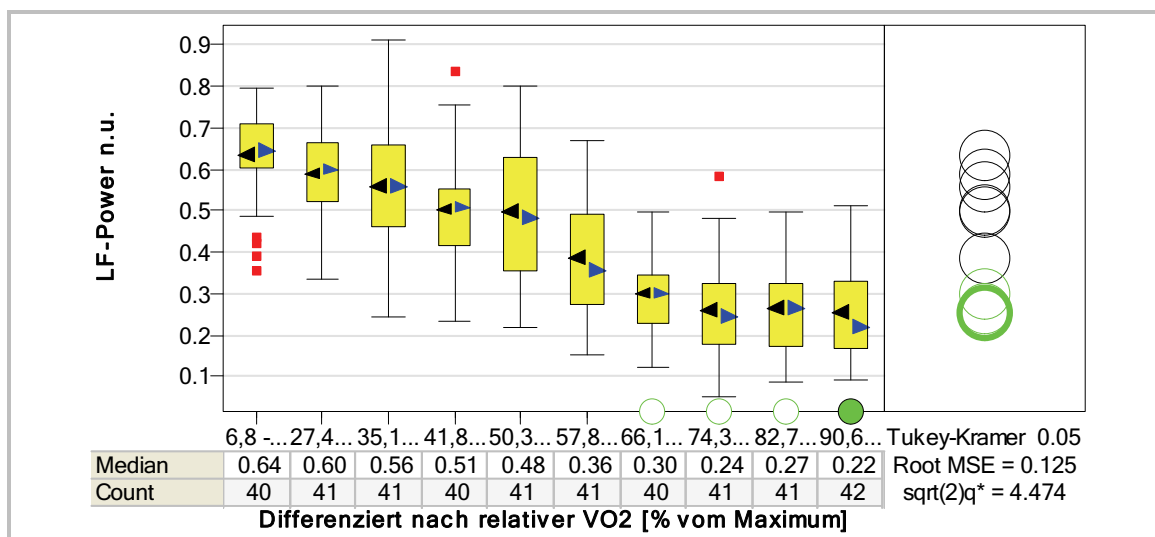


Abbildung 2.4-7: Zweiphasiger Verlauf der LF-Power n.u. über der relativen VO₂.

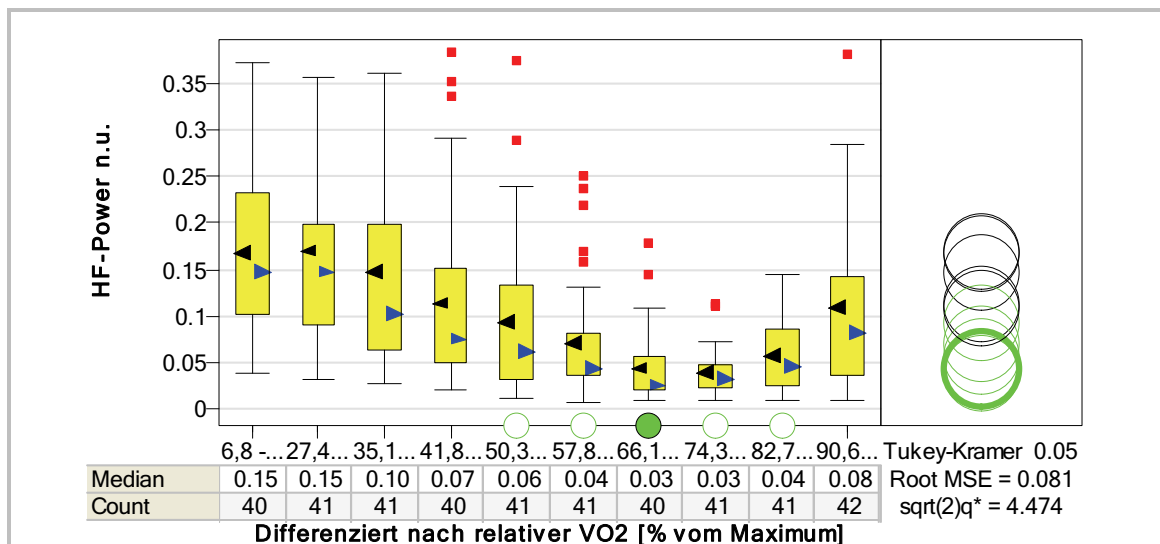


Abbildung 2.4-8: Dreiphasiger Verlauf der HF-Power n.u. über der relativen VO₂.

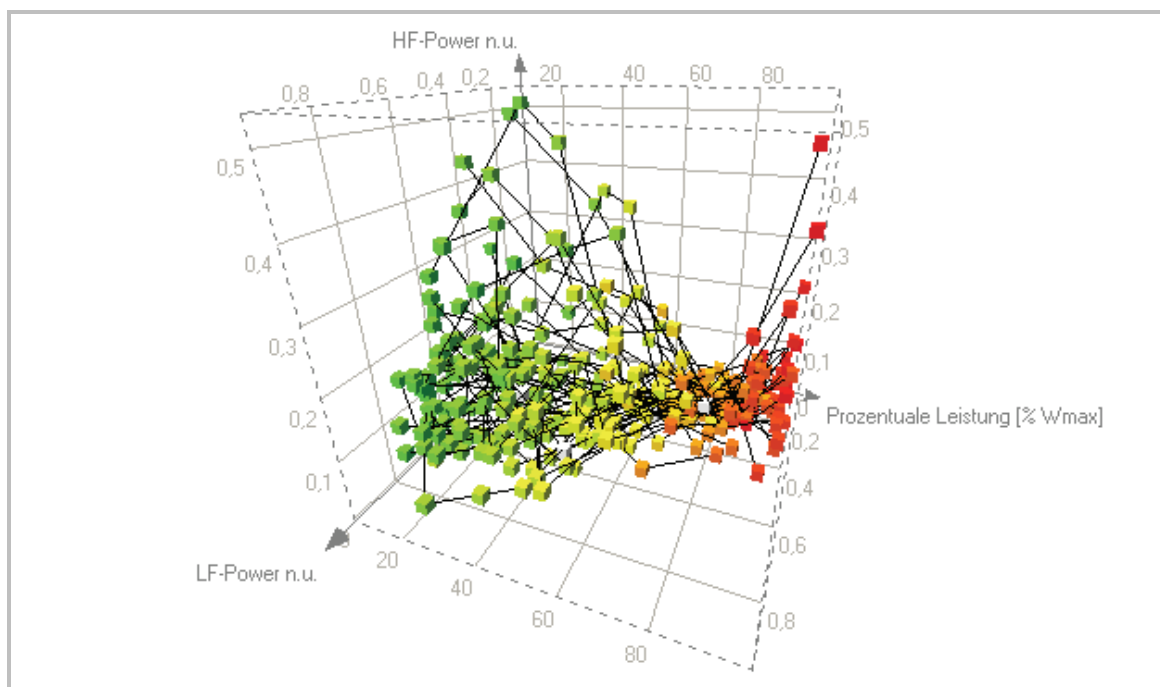


Abbildung 2.4-9: Streuung der anteiligen LF- und HF-Power über der prozentualen Leistung (Höhe der individuell normierten relativen Sauerstoffaufnahme durch Farbverlauf gekennzeichnet: grün < gelb (= 50% der individuellen VO₂max rel.) < rot.

2.4.4 Diskussion

Perini et al. (478) fanden für die anteilige Leistungsdichte des HF-Bandes eine Abhängigkeit zu den metabolischen Anforderungen: höhere VO₂max-Werte waren mit höheren HF n.u.-Werten korreliert. Außerdem zeigte sich eine höhere anteilige HF-Power im Bereich der maximalen Sauerstoffaufnahme für die männlichen verglichen mit den weiblichen Probanden. Diese Ergebnisse eines älteren Probandenkollektivs (mittleres Alter: 74 Jahre) lassen sich für

unsere Untersuchungspopulation nur zum Teil bestätigen. Auch wir finden bei Belastungen ab 80% der VO_2max einen Anstieg der anteiligen HF-Power, was durch die nicht-neuralen Effekte auf das HRV-Frequenzspektrums zu erklären ist (459), die insbesondere durch eine verstärkte Atemmechanik generiert werden. Die von Perini et al. dargestellten Geschlechterdifferenzen zeigen für unser Kollektiv ein entgegengesetztes Bild. Die Teilnehmerinnen besitzen im Median höhere HF-Power- ($0,05$ vs. $0,04 \text{ ms}^2$; $p=0,084$) und RSA_{norm} -Werte ($0,12$ vs. $0,11$; $p=0,073$) sowie höhere Werte für die anteilige VLF- und LF-Power auf der maximalen Belastungsstufe. Für die anteilige HF-Power zeigen sich keine Geschlechterunterschiede.

Die Reduktion der parasympathischen Aktivität mit Belastungsbeginn führt zu einer Abnahme der HRV. Der abnehmende autonome Einfluss auf die Herzfrequenzmodulation wird durch den exponentiellen Abfall der Power in den verschiedenen Frequenzbändern widerspiegelt. Dabei erfolgt die Abnahme der niedrigfrequenten im Vergleich zu den hochfrequenten Variationen etwas zeitverzögert. Ursache ist die zunächst geringe Sympathikusaktivierung bei niedrigen Belastungsintensitäten. Mit zunehmender Belastung steigt der Einfluss des Sympathikus. Damit erfolgt eine Hemmung der Barorezeptoraktivität (479; 480). Die über die Baroreflexschleife vermittelten Amplituden der LF-Fluktuationen erreichen somit etwas zeitverzögert ihr Minimum. Es findet sich die zentrale Tendenz einer Assoziation von HRV-Schwellen bzw. -Minima mit leistungsdiagnostisch relevanten Bereichen.

Sowohl die RSA_{norm} , als auch die anteilige Power in den drei betrachteten Frequenzbereichen weisen eine schnellere signifikante Plateaubildung auf, verglichen mit den ln-transformierten Daten. Aufgrund der starken individuellen Streuung der absoluten Parameter bei niedrigen Intensitäten lässt sich Ausbildung eines Plateaus für die absoluten Frequenzparameter statistisch schwieriger absichern. Aufgrund der stärker ausgeprägten 2 bzw. 3-phasigen Dynamik der RSA_{norm} , VLF-, LF-, und HF-Power n.u. bzw. des LF/HF-Quotienten scheinen diese HRV-Parameter für leistungsdiagnostische Zwecke, beispielsweise für die Schätzung der maximalen Sauerstoffaufnahme bei submaximaler Belastung, am besten geeignet zu sein. Es gilt dabei zu beachten, dass das gewählte Belastungsprotokoll aufgrund seiner Länge nicht unbedingt geeignet ist, in allen Fällen die maximale Sauerstoffaufnahme zu provozieren; dafür sind grundsätzlich kürzere Protokolle mit schnellerem Belastungsanstieg angezeigt. Um aber das HRV-Verhalten besser analysieren zu können und ein Einschwingen der Regelkreise zu ermöglichen, wurden entsprechend längere Stufen gewählt. Eigene Untersuchungen bestätigten zudem, dass insbesondere bei etwas leistungsstärkeren Probanden die mit einem kürzeren Belastungsprotokoll ermittelten Werte (50W Einstieg. Belastungssteigerung $50\text{W}/2\text{min}$) der VO_2max durchaus vergleichbar waren.

Die dargestellten Ergebnisse sind als Basis für ein mögliches online Monitoring der Belastungsintensität mit Hilfe der HRV-Parameter zu sehen; die verwendete Frequenzanalyse-methode erlaubt dies prinzipiell. Auch eine Studie von Cottin und Mitarbeitern (215) ist in dieser Hinsicht vielversprechend. Bei Leistungen 30% unterhalb der ventilatorischen Schwelle (ermittelt über V-slope Methode) zeigten sich noch deutliche Fluktuationen im LF- und HF-Band der HRV, die als Zeichen des persistierenden neuronalen Einflusses gesehen werden. Bei Belastungen von 110% der Intensität an der ventilatorischen Schwelle wird die Frequenz-power dagegen vernachlässigbar klein. Auch aus den eigenen Untersuchungen lässt sich schließen, dass bis zu Intensitäten von etwa 60% der VO_{2max} – bei denen beispielsweise der LF/HF-Quotient sein Maximum erreicht – die autonome Steuerung der Herzaktivität mit Hilfe der HRV-Frequenzanalyse nachweisbar ist. Für die bei höheren Intensitäten auftretenden hochfrequenten Fluktuationen der Herzschlagfolge scheinen die erwähnten nicht-neuralen Mechanismen verantwortlich.

2.5 Modellierung des HRV-Verhaltens unter ansteigender Belastung

Sowohl die eigenen Untersuchungen als auch die Befunde ähnlicher Untersuchungen (214; 457; 479) belegen einen markanten Abfall der Herzfrequenzvariabilität bei ansteigender Belastung. Dabei zeigen das HF- und LF-Band einen ähnlichen, jedoch zeitlich versetzten Verlauf.

Dieses Verhalten kann u.a. auf das Wirken der beiden regulierenden autonomen Efferenzen Sympathikus und Parasympathikus zurückgeführt werden. Beide haben Steuerfunktionen der Herzschlagfolge in einer Art Actio-Reactio-Verhältnis, wobei die Reactio nicht als Gegenspieler sondern als Komplementär im Steuerprozess zu sehen ist. Der funktionelle Synergismus von Sympathikus und Parasympathikus bewirkt die optimale Funktionsanpassung des Organismus an aktuelle Belastungen (481).

2.5.1 Problem- und Zielstellung

Unsere Messungen der Herzfrequenzvariabilität sowie Literaturbefunde stimmen darin überein, dass auf den ersten Belastungsstufen die Variabilität mit der Leistungserhöhung stark abfällt und bei etwa bei 50-60% der maximalen Belastung in eine gewisse Sättigung übergeht. Verschiedentlich wird von einem Wiederanstieg der hochfrequenten Herzfrequenzvariationen kurz vor der Ausbelastung berichtet, deren Ursache in mechanischen Einflüssen gesteigerter Ventilation begründet liegen. Ziel der Untersuchungen ist die Entwicklung eines mathematischen Modells, mit dessen Hilfe sich das Verhalten der Herzratenvariabilität unter ansteigender Belastung beschreiben lässt. Praktische Relevanz könnte solch ein Modell erlangen, wenn es die Einordnung der Ausdauerleistungsfähigkeit einer Person bzw. einer Gruppe auf Grundlage des HRV-Verhaltens unter definierter Belastung ermöglicht.

2.5.2 Methode

Unsere Vorstellungen über Steuermechanismen gehen von den genannten Steuerquellen aus. Sie führen zu der Frage, ob es möglich ist, die Prozesse mit Hilfe eines mathematisch-physikalischen Modells zu beschreiben, mit dem die Variabilität v in Abhängigkeit von der Leistung w berechenbar wird:

$$v = v(w)$$

Der mathematische Ansatz bezieht sich auf elementare Wirkprinzipien, wie sie in Natur und Technik bekannt sind, nämlich, dass die Zunahme oder auch die Abnahme einer Menge $\pm dM$ der vorhandenen Menge M und der sie verändernden Parameter (z. B. Zeit, Weg, Feld, Kraft

oder Leistung) proportional ist. Sie finden sich z. B. in Prozessen der Ionisation im elektrischen Feld, bei Auf- und Entladungen oder in Prozessen der Diffusion.

Wir nehmen an, dass die Variabilität zwei Quellen hat, aus denen sich zwei Funktionen, v^* und v^{**} , ableiten lassen, die sich additiv überlagern zu:

$$v = v^* + v^{**}$$

1. Quelle: Die Abnahme der Variabilität $-dv^*$ ist der vorhandenen Variabilität v^* und der Leistung dw proportional.

$$- dv^* = v^* \cdot k \cdot dw \quad (1)$$

k ist ein Steilheitsfaktor mit Watt^{-1}

$$- dv^* / v^* = k \cdot dw$$

Die Integration führt zu: $\ln v^* + C = -k \cdot w$

Bei $w = 0$ wird $v^* = v_1$ und $C = -\ln v_1$. So ergibt sich

$$\boxed{v^* = v_1 \cdot e^{-k \cdot w}} \quad (2)$$

2. Quelle: Der Abnahme der Variabilität wirkt eine Zunahme entgegen. Sie ist der Differenz $(v_2 - v^{**})$ und der Leistung dw proportional. Dazu gehört der gleiche Steilheitsfaktor k wie in (2). Der Sättigungswert, der hier entsteht, $v^{**}(w_\infty) = v_2$, entspricht dem Variabilitätswert in der Plateauphase.

$$dv^{**} = (v_2 - v^{**}) \cdot k \cdot dw \quad (3)$$

$$dv^{**} / (v_2 - v^{**}) = k \cdot dw$$

Die Integration führt zu: $\ln (v_2 - v^{**}) + C' = -k \cdot w$

Mit $v^{**} = 0$ bei $w = 0$ wird $C' = -\ln v_2$

$$v_2 - v^{**} = v_2 \cdot e^{-k \cdot w}$$

$$\boxed{v^{**} = v_2 (1 - e^{-k \cdot w})} \quad (4)$$

Die Überlagerung beider Quellfunktionen $v = v^* + v^{**}$ ergibt:

$$\boxed{v = v_1 (1 - e^{-k \cdot w}) + v_2} \quad (5)$$

2.5.3 Anwendung

Das Ergebnis soll zunächst auf die von Berbalk und Neumann (482) gemessenen Variabilitäten in Abhängigkeit von der Leistung angewendet werden. Die dort angegebenen Zahlenwerte sind Mittelwerte, mit Streuungen z. T. über $\pm 400 \%$ (Tab. 7-1). Sie weisen auf den starken Abfall von $v(w)$ hin, der mit Hilfe unseres Modells nach Gleichung (5) berechenbar ist. Die in Tabelle 2.5-1 abgegebene Werte bilden die Berechnungsgrundlage.

1. Bestimmung des Sättigungswertes (Plateauphase):

Der Sättigungswert wird bei $w = 220W$ mit $v_2 = 2,8 \text{ ms}^2$ erreicht.

2. Bestimmung des Steilheitsfaktors k :

Man wählt aus den experimentellen Wertepaaren zwei Paare, die hinreichend auseinander liegen, z. B.:

$$\begin{aligned} &v_{m1}, w_1 \text{ und } v_{m2}, w_2: \\ &v_{m1} = 124 \text{ ms}^2 \text{ bei } w_1 = 70 \text{ W} \\ &v_{m2} = 9,7 \text{ ms}^2 \text{ bei } w_2 = 130 \text{ W.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{eingesetzt in (5)} \quad &124 = v(v_1 - 2,8) e^{-k \cdot 70} + 2,8 \\ &9,7 = v(v_1 - 2,8) e^{-k \cdot 130} + 2,8 \end{aligned}$$

$$\text{da } v_1 \gg v_2, \text{ wird: } 12,8 = e^{+k \cdot 60}$$

$$k = 0,042 \text{ W}^{-1} \quad (6)$$

3. Berechnung von v_1 :

$$124 = v_1 \cdot e^{-k \cdot 70}$$

$$v_1 = 124 \cdot e^{+0,042 \cdot 70}$$

$$\underline{v_1 = 2346 \text{ ms}^2} \quad (7)$$

Dieser Wert ist ein Rechenwert, der sich aus der Extrapolation $v_1 = v(w \rightarrow 0)$ ergibt.

Die für $w = 0$ berechnete HF-Power ist ein hypothetischer Wert, der in diesem Fall plausibel erscheint. Grundsätzlich ist der hier errechnete v_1 Wert nur eine Ergänzung der über einige Größenordnungen verlaufenden v Funktion.

Der aus der Messreihe gewonnene v_2 Wert kennzeichnet ein Minimum der der Herzfrequenzvariationen. Der Wert der Frequenzpower ist sehr klein. Demzufolge hat nach unserem Modell die angenommene zweite Quelle eine wesentlich geringere Ergiebigkeit.

Insgesamt bestätigt die Exponentialfunktion in Gleichung (5) sehr gut den charakteristischen Abfall der Variabilität mit zunehmender Leistung.

Tabelle 2.5-1: Verlauf der HF-Power (MW \pm SD) in Relation zur Belastungsintensität (aus 482).

Leistung [W]	HF-Power [ms ²]
40	310 \pm 1143
70	124 \pm 428
100	47 \pm 169
130	9,7 \pm 7,5
160	6,4 \pm 7,0
190	3,7 \pm 3,4
220	2,8 \pm 1,9
250	2,6 \pm 2,4
280	2,8 \pm 2,6
310	2,9 \pm 2,8
340	3,1 \pm 3,1

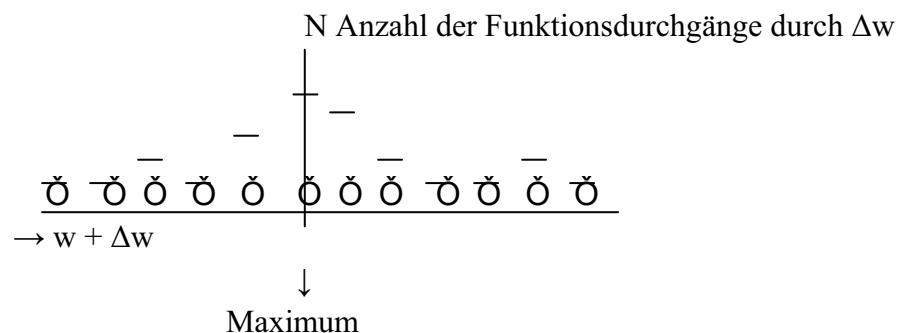
Anwendung auf die eigenen Untersuchungen

a) Mittelwertbildung über die Funktionsdurchgänge bei definierter HF-Power

Zunächst wird festgestellt, dass in der Literatur der Mittelwert der Variabilität einer Probandengruppe für eine bestimmte Leistung gebildet wird. Da die Variabilität exponentiell mit der Leistung abfällt, wird die Streuung unverhältnismäßig groß (bis über 400 %). Physikalisch sinnvoll ist jedoch, die Mittelung nicht über $w = \text{konstant}$, sondern über $v = \text{konstant}$ vorzunehmen.

Dazu bestimmt man über Histogramme die Verteilung der Anzahl der Funktionsdurchgänge durch vorgegebene diskrete Leistungsintervalle. Das Maximum in der Verteilung ergibt den Mittelwert der Leistungen innerhalb der Probandengruppe bei der vorgegebenen Variabilität.

Die Streuung in der Leistungsskala hat die Form:



Aus der Verteilung $N(w + \Delta w)$ ergibt das Maximum den Leistungsmittelwert. Zusammen mit der gewählten Variabilität bildet dieser das für die Berechnung der Variabilitätsfunktion erforderliche Wertepaar.

Abbildung 2.5-1 zeigt die Verteilungskurven der gesamten Untersuchungspopulation (N=52) für HF-Power-Werte von 1 bzw. 10 ms². Für jeden Probanden wurden die HF-Power Messwerte auf den verschiedenen Stufen linear interpoliert, um die entsprechenden Leistungswerte bei 10 bzw. 1 ms² zu berechnen. Die Maxima der Verteilungskurven liegen bei 91 W für eine HF-Power von 10 ms² bzw. 138,4 W für 1 ms². Dieses Wertepaar bildete die Grundlage für die Berechnung des Steilheitsfaktors unserer Untersuchungspopulation.

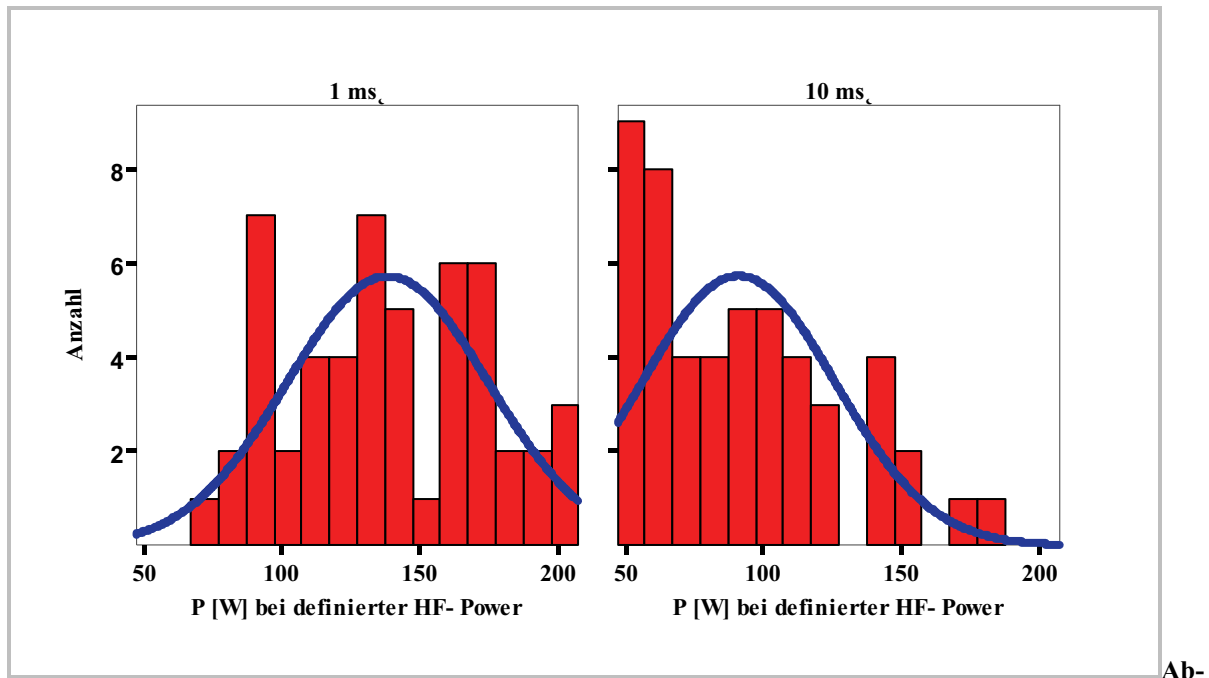


Abbildung 2.5-1: Verteilungskurven für die absolute Leistung bei einer HF-Power von 1 bzw. 10 ms² (N=52).

Berechnung des Steilheitsfaktors k:

Aus dem Sättigungsbereich erhält man:

$$v_2 = 0,7 \text{ ms}^2$$

Aus der gemittelten Funktion $v(w)$ entnimmt man die Wertepaare:

$$\begin{aligned} v_{m1} &= 10 \text{ ms}^2 & \text{bei} & \quad w_1 = 91 \text{ W} \\ v_{m2} &= 1 \text{ ms}^2 & \text{bei} & \quad w_2 = 138,4 \text{ W} \end{aligned}$$

eingesetzt in Gleichung (5) mit $v_1 \gg v_2$ ergibt:

$$\begin{aligned} 10 &= e^{-k \cdot 91} \\ 1 &= e^{-k \cdot 138,4} \end{aligned}$$

$$\mathbf{k = 0,049 \text{ W}^{-1}}$$

v_1 Berechnung:

$$10 = v_1 * e^{-k*91}$$

$$\underline{v_1 = 831,4 \text{ ms}^2}$$

Der Steilheitsfaktor k der gemittelten Funktionen unserer Population ist um etwa 17 % höher als der entsprechende Faktor der Probandengruppe von Berbalk und Neumann (482). Der Wert v_1 ist ein hypothetischer Wert, der nur eine Ergänzung der über einige Größenordnungen verlaufenden v -Funktion darstellt.

b) Mittelwertbildung über die individuelle k -Wert-Berechnung

Auf Grundlage des mathematischen Modells wurde nach beschriebenem Vorgehen der k -Faktor für jeden einzelnen Probanden bestimmt. Dabei wurden für v_{m1} und v_{m2} die HF-Power Werte bei 60 und 90 W eingesetzt. Es ergibt sich der folgende Gruppenmittelwert:

$$\mathbf{k = 0,048 \text{ W}^{-1} (\pm 0,023 \text{ W}^{-1})}$$

Den k -Faktor für Gruppen mit unterschiedlicher Leistungsfähigkeit bzw. für männliche und weibliche Untersuchungsteilnehmer zeigt Abbildung 2.5-2.

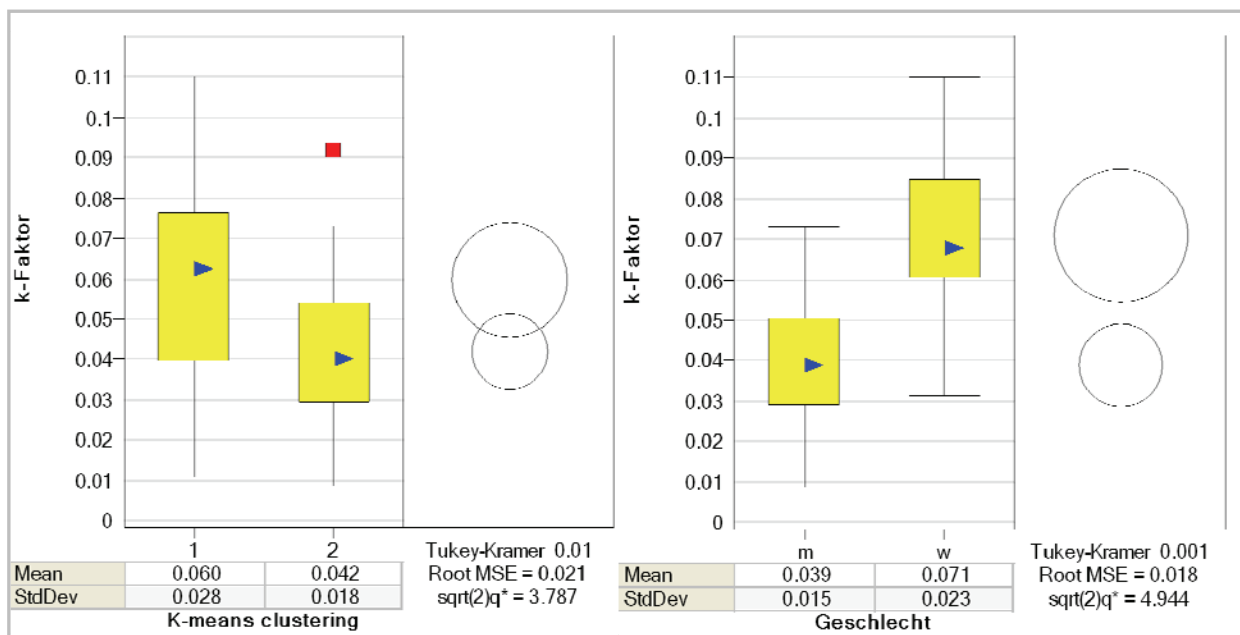


Abbildung 2.5-2: k -Faktor bei Gruppen mit unterschiedlicher Ausdauerleistungsfähigkeit. (links; Cluster 1: Probanden mit geringerer Leistungsfähigkeit (N=16), Cluster 2: Probanden mit höherer Leistungsfähigkeit (N=36), Methode: k -Means-Clustering basierend auf relativer VO_2max , P_{max} , maximalem Atemminutenvolumen und absoluter VO_2max und unterschiedlichen Geschlechts (rechts; männliche Pbn. N=38, weibliche Pbn N=14).

2.5.4 Diskussion

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass:

1. die Ergebnisse den nach Gleichung (5) berechneten exponentiellen Abfall der Variabilitätswerte mit zunehmender Leistung bestätigen.
2. die aus den Messwerten gewonnenen Funktionen $v(w)$ der Probanden personenspezifisch streuen und für die Gruppe eine Mittelung der Funktionen erforderlich ist. Dabei erweist sich eine Mittelung der individuellen k -Werte als ebenso geeignet wie die Verwendung der Verteilungsmaxima für die absolute Leistung bei definierten Variabilitätswerten.
3. die Streuungen der Leistungswerte auf jeder Variabilitätsstufe grundsätzlich berechenbar sind. Die Abweichungen vom Mittelwert bleiben hier kleiner als 100%, im Unterschied zur Mittelung über die Variabilität bei Vorgabe eines Leistungswertes mit $w = \text{konstant}$.
4. mit Hilfe von Gleichung (5) die Variabilitätswerte berechenbar sind. Das entwickelte Modell macht Messergebnisse aus unterschiedlichen Gruppen vergleichbar. Dabei bedeutet ein kleiner k -Wert im Mittel eine bessere Leistungsfähigkeit, ein größerer dagegen eine schlechtere absolute Leistungsfähigkeit.
5. der Steilheitsfaktor k die Spezifik der Variabilitätsänderung je Watt (Anzahl von Variabilitätsschritten je Watt) kennzeichnet.

Der für unsere Population berechnete Wert $v(w \rightarrow 0) = 831,4 \text{ ms}^2$ erscheint realistisch. Im Vergleich findet sich für die ausdauertrainierten Probanden von Berbalk und Neumann (482) ein Wert für $v(w \rightarrow 0)$ von 2346 ms^2 . Vor dem Hintergrund einer stärker vagal modulierten Herzratenvariation bei Ausdauertrainierten sind somit auch die interpolierten Variabilitätswerte bei einer hypothetischen Belastung von 0 W ($w = 0 \text{ W}$) als plausibel anzusehen, auch wenn bei der Verwendung unterschiedlicher Spektralanalysemethoden die Vergleichbarkeit der Absolutwerte eingeschränkt ist. Schließend aus den eigenen Studiendaten kann der Verlauf der HRV-Frequenzparameter über standardisierten Belastungsstufen- und anstiegen Informationen zu Leistungsfähigkeit und autonomem Status einer Person bieten. Die Größe des k -Faktors gibt Auskunft über die Stärke des HRV-Abfalls über definierten Laständerungen. Vor den Hintergrund der unterschiedlichen Leistungsfähigkeit der beiden Gruppen, zeigt sich für unsere Untersuchungsteilnehmer ein um 15% höherer Wert. Dieser ist assoziiert mit einer durchschnittlich normalen Ausdauerleistungsfähigkeit (Tabelle 2.4-1). Die Untersuchungspopulation von Berbalk und Neumann weist deutliche höhere mittlere Maximalleistungen ($345 \pm 37 \text{ W}$) und relative $\text{VO}_{2\text{max}}$ -Werte ($60,0 \pm 6,1 \text{ ml/min*kg}$) auf. Das Belastungsprotokoll war bei beiden analysierten Untersuchungen vergleichbar. Die Berechnung des mittleren k -Werts der untersuchten Population erfolgte auf zwei unterschiedlichen Wegen. Beide Wege führten zum gleichen k -Wert.

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann eine Indikatorfunktion des k-Faktors hinsichtlich der Leistungsfähigkeit einer Gruppe bzw. einer einzelnen Person bei Verlaufsuntersuchungen vermutet werden. Es erscheint logisch, dass, je schneller der beanspruchte Organismus den Bereich der individuellen Ausbelastung erreicht, der Steilheitsfaktor und damit der Abfall der Herzfrequenzvariabilität bei ansteigender Belastung umso größer sind. Erfolgt der Bezug vagaler HRV-Parameter auf die individuelle Maximalleistung bzw. Sauerstoffaufnahme sind Unterschiede im HRV-Abfall zwischen trainierten und untrainierten Personen mitunter nicht festzustellen (483).

Um die Indikatorfunktion des k-Faktors hinsichtlich der absoluten Leistungsfähigkeit in unserer Untersuchungspopulation statistisch zu überprüfen, erfolgte ein Clustering der Daten auf Grundlage der absoluten und relativen Sauerstoffaufnahme sowie der Maximalleistung. Die Anzahl der Cluster wurde auf zwei beschränkt. Dabei zeigt sich der k-Faktor beider Cluster hoch signifikant ($p < 0,01$) unterschiedlich. Für die Gruppe mit der höheren Brutto-Ausdauerleistungsfähigkeit (Cluster 2, $N=36$), findet sich ein k-Faktor, der im Bereich der Berbalk/Neuman-Population liegt. Gleiches lässt sich auch für eine Differenzierung aufgrund des Geschlechts zeigen. Die Frauen, mit ihrer im Mittel geringeren absoluten Leistungsfähigkeit, zeigen einen größeren k-Faktor. Die Boxplot-Darstellungen wie auch die Histogramme weisen allerdings auch auf ein grundsätzliches Problem hin. Für Aussagen zur Leistungsfähigkeit einer Gruppe ist der Steilheitsfaktor geeignet. Er ermöglicht außerdem die Vergleichbarkeit des HRV-Verhaltens unter ansteigender Belastung auch dann, wenn unterschiedliche Methoden der HRV-Frequenzanalyse angewendet werden. Für eine individuelle Einordnung der Leistungsfähigkeit mit Gruppenmittelwerten als Normierungsgrundlage ist der k-Wert als alleiniges Kriterium nicht anwendbar. So liegt der Korrelationskoeffizient für die absolute VO_{2max} und den k-Faktor nur bei einem Wert von $r = -0,542$ ($p < 0,001$). Für den k-Faktor und die fettfreie Körpermasse, die oftmals eng mit der Ausdauerleistungsfähigkeit assoziiert ist (466), ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,596$ ($p < 0,001$). Ob der Steilheitsfaktor der individuellen Verlaufsdiagnostik sportlicher Leistungsfähigkeit dienen kann, muss anhand von Längsschnittstudien geklärt werden.

2.6 Verhalten der Herzratenvariabilität bei einer Flugüberwachungssimulation

Mittlerweile übertrifft die Zahl der „Kopfarbeitsplätze“ die der manuellen bei weitem (484). Mit Kopfarbeit sind dabei Arbeitsanforderungen gemeint, bei denen manuelle Prozesse in den Hintergrund treten und automatisierte Abläufe mit der Nutzung elektronischer Datenverarbeitung die Regel darstellen. Seit etwa vier Jahrzehnten steigt der Anteil von Arbeitsplätzen an denen das Überwachen visueller Displays zum Alltag gehört kontinuierlich. Gleichzeitig hat auch die Komplexität der zu verarbeitenden Informationen zugenommen, meist sowohl bezüglich der Darbietungsmuster, als auch der Menge der angezeigten Informationen (484). Beanspruchungsuntersuchungen im Kontext von Flugüberwachungstätigkeiten (*Air Traffic Control – ATC*) sind seit den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts bis heute im Fokus der Belastungs-Beanspruchungsforschung nicht zuletzt, weil Überforderungen von Operatoren in diesem Arbeitsfeld abgesehen von fatalen Folgen für Menschenleben in der Regel auch großen finanziellen Schaden nach sich ziehen können (223; 485-491). Ein aktuelles Beispiel ist der Flugzeugzusammenprall von Überlingen im Jahre 2002, der 71 Menschen das Leben kostete und durch einen überforderten Fluglotsen ausgelöst wurde.

Das „Überwachen der Überwacher“ kann ein wirksames Instrument zur effektiven und sicheren Arbeitsgestaltung sein. Voraussetzungen sind Forschungen mit Hilfe sensitiver und valider Methoden, die sich eines Mehrebenen-Analyse-Konzeptes bedienen, also psychophysiologische Indikatoren ebenso wie Verhaltens- und Erlebensparameter in die Betrachtung mit einbeziehen (353; 354; 492; 493).

2.6.1 Problem- und Zielstellung

Kardiovaskuläre Parameter im Zusammenhang mit objektiven Kriterien der Aufgabenbeschaffenheit und -schwierigkeit und subjektive Parameter wie der NASA-TLX sind bewährte Instrumente bei ATC-Studien (494-499). Ein Vorteil liegt in der leichten, nichtinvasiven und rückwirkungsarmen Erfassung. Bei der anschließenden Auswertung und Kombination der erhobenen Daten dienen neben herkömmlichen statistischen Methoden moderne Techniken der künstlichen Intelligenz wie die *Fuzzy-Logic* oder *Artificial Neural Networks* dazu, eine Beanspruchungsschätzung der untersuchten Person vorzunehmen (499; 500). In unserem Experiment diene die verwendete *Low Fidelity Air Traffic Control Simulation* als erprobte Laboraufgabe mit kontrollierter Informationsverarbeitung (489). Die Anforderungen an Fluglotsen bestehen in der Lenkung und Überwachung des Flugverkehrs, um ein sicheres und wirtschaftliches Fliegen zu gewährleisten (501; 502). Neben der eigentlichen Überwachung auf Sicht oder am Radarschirm ist eine permanente Prüfung von eingehenden Informationen mit

Entwicklung von Handlungsstrategien erforderlich. Außerdem müssen diese Strategien oftmals zeitverzögert umgesetzt werden. Dies fordert vom Fluglotsen Langzeit- und/oder prospektive Gedächtnisleistungen. Die ATC-Aufgabe ist ein nur ein Beispiel für komplexe Überwachungstätigkeiten. Generell sind diese gekennzeichnet durch sensorische Analyse, Diskrimination relevanter (kritischer) von nichtrelevanten (unkritischen) Informationen (Signalen), das Treffen von Entscheidungen und Ausführen von Aktionen. Vergleichbare Anforderungen stellen nicht nur Tätigkeiten im Bereich der Luft- und Raumfahrt, in Leitwarten energiewirtschaftlicher Anlagen, der Automobil- und chemischen Industrie sondern in zunehmendem Masse auch Abläufe in den *Life Sciences*. Übergeordnetes Ziel der ATC-Studie war es, mit Hilfe der physiologischen Parameter HSF und HRV, der subjektiven Beanspruchung und der Gesamtleistung Aussagen über die Beanspruchung bei einer typischen Überwachungstätigkeit mit vorwiegend kontrollierter Informationsverarbeitung vornehmen zu können. Tabelle 2.6-1 zeigt einige ausgewählte Studien, in denen das Verhalten der HRV-Parameter und der Herzschlagfrequenz bei unterschiedlicher informatorischer Belastung untersucht wurde.

Tabelle 2.6-1: Verhalten der HRV bei zunehmender psycho-mentaler Belastung.

Aufgabenschwierigkeit ↑	<ul style="list-style-type: none"> - Gesamtvariabilität (Total Power) ↓ (503) - Power des LF-Bandes ↓ (226; 228; 363; 504) oder - Power im LF-Band ↔ (373; 505) - Anteils des LF-Bandes an der Gesamtvarianz ↑ (10; 171; 506) - Power des HF-Bandes ↓ (373; 507) - LF/HF-Ratio ↑ als Ausdruck zunehmender Aktivierung und veränderter sympatho-vagaler Balance (171; 375; 506)
-------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

In der vorliegenden Studie sollten die folgenden spezifischen Fragestellungen sollten geklärt werden:

- Welchen Zusammenhang gibt es zwischen der subjektiven Beanspruchung, repräsentiert durch den NASA-TLX, den physiologischen Parametern HSF und HRV und der objektivierbaren Leistung in der Primär- und Sekundäraufgabe?
- Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Bewältigung der Primär- und Sekundäraufgabe?
- Gibt es Unterschiede bezüglich der physiologischen Reaktionen (HRV und HSF) zwischen körperlich trainierten/ untrainierten und männlichen und weiblichen Probanden?
- Lassen sich mit Hilfe der physiologischen Parameter HRV und HSF unterschiedliche Belastungsintensitäten und/oder –formen differenzieren?

Die Gauge-Monitoring-Aufgabe beinhaltet das Überwachen eines sich zufällig bewegenden Zeigers. Dieser befindet sich auf einer fixen Skala, die farblich codiert ist. Der „akzeptable“ Bereich, in dem der Zeiger gehalten werden muss, ist grün, zwei Übergangsbereiche, die ebenfalls als akzeptabel gelten, sind blau dargestellt. Die nicht akzeptablen Bereiche der Skala sind dagegen rot unterlegt (Abbildung 2.6-2). Die Teilnehmer waren angehalten die vertikalen Zeigerbewegungen zu überwachen, um ein mögliches Abdriften in die inakzeptablen Bereiche zu erkennen. Eine Korrektur der Zeigerabweichung konnte vorgenommen werden, indem der Zeiger durch Betätigen der Tasten „shift“ (nach oben) bzw. „Strg“ (nach unten) zurück in das Zentrum des akzeptablen Bereichs gesetzt wurde. Die Zeigerbewegungen sind zwar grundsätzlich zufälliger Natur, jedoch ist die Software so konzipiert, dass zeitlich ausgedehnte Perioden des Zeigers innerhalb der inakzeptablen Bereiche vermieden werden.

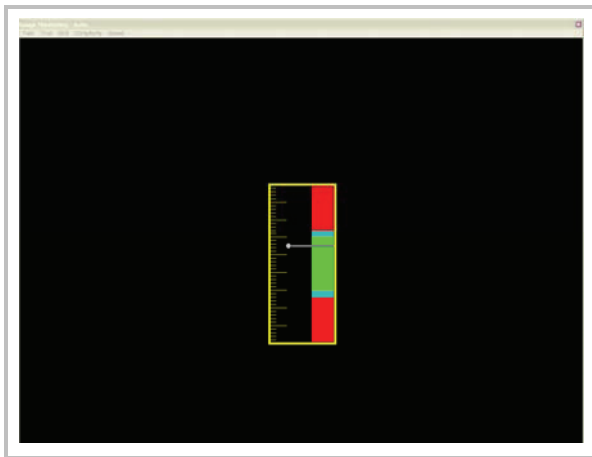


Abbildung 2.6-2: Gauge-Monitoring-Bildschirm.

Dies dient der Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Anzahl von Abweichungen zwischen den einzelnen Untersuchungsteilnehmern. Falls der Zeiger mehr als drei Sekunden im roten Bereich verweilt, kehrt er selbständig in den akzeptablen Bereich zurück und die Software registriert ein „miss“, also eine vom Operator nicht erkannte Abweichung. Clamann (510) stellt fest, dass ein Zeitraum von drei Sekunden ausreichend ist, um neben der Bewältigung der Primäraufgabe die kritische Zeigerabweichung beim Gauge-Monitoring zu registrieren. Die Software produzierte etwa vier kritische Zeigerabweichungen in der Minute. Als ebenfalls negativ für die Leistung des Gauge-Monitorings wirkt sich ein „falscher Alarm“ aus, also ein unnötiger Tastendruck während sich der Zeiger im akzeptablen Bereich befindet. Die Leistung im Gauge-Monitoring berechnet sich aus dem Verhältnis (*hit-to-signal ratio*) der Anzahl von Treffern (*hit* = korrektes Zurückführen des Zeigers in den akzeptablen Bereich) und der Anzahl inakzeptabler Zeigerabweichungen (*signal*). Ein niedriger Punktwert beim

Gauge-Monitoring impliziert eine hohe Beanspruchung bei der Bewältigung der Primäraufgabe (Multitask©) und vice versa. Die Tastenbelegung der Tastatur während der ATC-Simulation ist in Tabelle 2.6-2 dargestellt.

Tabelle 2.6-2: Zusammenfassung der angewendeten Tasten bei der ATC-Aufgabe.

Taste	Anwendung	Zweck
Linke Maustaste	Multitask©	Markieren der Ziele Bedienung der Schaltflächen in der Steuerbox
Rechte Maustaste	Multitask©	Markieren der Ziele im Automatik-Modus für die verlängerte Darstellung der Fluginformationen
Shift	Gauge- Monitoring	Korrektur von nach unten gerichteten Zeigerabweichungen
Strg	Gauge-Monitoring	Korrektur von nach oben gerichteten Zeigerabweichungen

Untersuchungspopulation

Insgesamt untersuchten wir 41 Probanden (21 Frauen, 20 Männer) im Alter von 19-34 Jahren. Alle Teilnehmer wurden anamnestisch und spiroergometrisch untersucht und waren Herz-Kreislauf-gesund. Sie besaßen zu dem Zeitpunkt der Untersuchung einen normalen, in Einzelfällen auch korrigierten Visus von mindestens 1,0 (entspr. 20/20) und hatten Erfahrung mit der Bedienung von Windows-PC. Die Teilnehmer waren ausschließlich rechtshändig bzw. geübt in der rechtshändigen Bedienung der Computer-Maus. Ausschlusskriterium waren Erfahrungen als Pilot bzw. Fluglotse, um eine Inhomogenisierung der Gruppe bezüglich dieses Merkmals zu vermeiden. Die Teilnahme am Experiment war freiwillig und erfolgte unentgeltlich. Der überwiegende Teil der Probanden besuchte zum Zeitpunkt die Universität Rostock. Da in der Realität eine hohe Einsatzbereitschaft vorausgesetzt werden muss, wurde als Motivation für das Erreichen einer möglichst guten Leistung in den Simulationen je ein 50,00€ Gutschein für die zwei Teilnehmer mit der besten Gesamtleistung ausgelobt.

Ablauf des Experiments (Tabelle 2.6-3)

Jeder Versuch begann mit einer kurzen Einweisung in die Ziele und den Ablauf des Experiments. Anschließend erfolgte eine zweistündige Trainingsphase, die neben der Einweisung in die Geräte und das Anlegen der Herzfrequenzmonitore das standardisierte Anwenden und Üben aller relevanten Modi der Simulation enthielt. Die Qualität und Quantität des Trainings hatte sich in Vorstudien als ausreichend erwiesen, um Übungseffekte während des eigentlichen Experiments auszuschließen. In dieser Phase war dem Testteilnehmer erlaubt, Fragen

bezüglich des Testablaufs bzw. technischer Details zu stellen. Während der Versuche waren Sprechen und körperliche Aktivität auf ein Minimum zu beschränken, um stärkere Effekte auf die physiologischen Messwerte zu verhindern. Die R-R-Intervalle eines jeden Probanden wurden während der einzelnen Testphasen und Ruhemessungen permanent online erfasst. Die Aufzeichnungsqualität der R-R-Intervalle unterlag somit der ständigen Kontrolle durch den Untersucher. Eventuelle Abnormalitäten konnten sofort der jeweiligen Aufzeichnung zugeordnet und als verbale Mitteilung vermerkt werden. Die R-R-Aufzeichnungen wurden später in repräsentative dreiminütige Abschnitte aufgeteilt und bezüglich der HSF und der HRV analysiert. Um interindividuelle Variationen abzumildern wurde neben der Auswertung von absoluten Daten auch eine Normierung verschiedener Parameter auf eine individuelle belastungsspezifische Baseline vorgenommen. Dabei wurde derjenige 3-Minuten-Abschnitt des gesamten Experiments als Baseline definiert, der die niedrigste durchschnittliche Herzschlagfrequenz aufwies. Nach dem letzten Trainingsabschnitt erfolgte eine Einweisung in den NASA-Task Load Index (511) und ein Paarvergleich (Ranking) der verschiedenen Beanspruchungskategorien. Das Bewerten (Rating) der NASA-TLX-Anforderungskategorien erfolgte auf Grundlage einer retrospektiven Einschätzung der durchschnittlichen Beanspruchung eines jeden Probanden für jeden absolvierten Versuchsdurchgang (siehe auch Anhang 5.2).

Tabelle 2.6-3: Versuchsablauf ATC-Experiment (grün: administrative Details/Pausen, gelb: Trainingsphasen, rot: Testphase).

Abschnitt	Geräte/ Materialien	Dauer
Einweisung		5 min
Anlegen des Herzfrequenzmonitors und 5min-Ruhemessung im Sitzen	S 810i Polar/ PC	15 min
Übung: ATC-Aufgabe (manueller Modus)	Multitask©/ PC	20 min
Übung: ATC-Aufgabe (Automatik-Modus)	Multitask©/ PC	15 min
Pause		5 min
Übung: Gauge-Monitoring	Gauge-Monitoring/ PC	5 min
Kombinationsübung: ATC-Aufgabe (manueller Modus) und Gauge-Monitoring	Multitask©, Gauge-Monitoring/ PC	20 min
Einweisung in den NASA-TLX und Ranking der Anforderungskategorien	Fragebogen (NASA-TLX)	10 min
Pause		5 min
Vier Versuche: Kombination ATC-Aufgabe und Gauge-Monitoring, retrospektive Einschätzung der Beanspruchung	Multitask©, Gauge-Monitoring/ PC, Fragebogen (NASA-TLX)	4x30min
		4x5min Pause
Auswertung		5min

Experimentdesign

Das Experiment bestand aus insgesamt vier 30-minütigen Versuchen unterschiedlicher Belastungsintensität (=Anzahl der Flugzeuge auf dem Radarschirm) und -art (=Simulationsmodus) (Tabelle 2.6-4). Alle Teilnehmer absolvierten bezüglich Intensität und Modus identische Versuche. Bis auf die wechselnde Reihenfolge der Automatikmodi gab es keine Variation der Versuchsanordnung.

Tabelle 2.6-4: Design des ATC-Experiments.

Abschnitt	Modus	Anzahl der Flugzeuge auf dem Bildschirm
Versuch 1	Manuell	7
Versuch 2	Automatik („Information acquisition“)	3 bzw. 7
Versuch 3	Automatik („Information acquisition“)	7 bzw. 3
Versuch 4	Adaptiv („Information acquisition“)	7

2.6.3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Korrelationen und Mittelwertunterschiede ausgewählter psychischer und physiologischer Parameter beschrieben. Dabei erfolgt auch eine Differenzierung der Versuchspersonen hinsichtlich des Geschlechts, der körperlichen Leistungsfähigkeit und ausgewählter physiologischer und psychischer Variablen.

2.6.3.1 Korrelationen

Der Zusammenhang zwischen den Parametern der Leistungsebene, der kardiovaskulären Regulation (HSF und verschiedene HRV-Frequenzgrößen) und der subjektiven Beanspruchung (NASA-TLX) ist gering bis mittelstark. Es finden sich Korrelationskoeffizienten bis maximal $r = 0,7$. Auch die auf individuelle Bezugswerte normierten Variablen zeigen diesen Trend. Generell zeigen sich sowohl für die weiblichen als auch für die männlichen Untersuchungsteilnehmer fast ausschließlich signifikante Zusammenhänge der psychischen Indikatoren mit der anteiligen LF-Power (Tabelle 2.6-5 und Tabelle 2.6-6).

Tabelle 2.6-5: Darstellung der korrelativen Beziehungen zwischen HSF und HRV-Parametern und ausgewählten Leistungsmaßen bzw. der subjektiven Beanspruchung für die männlichen Untersuchungsteilnehmer (N=20). Alle Werte normiert am individuellen Minimum.

Korrelierte Variablen	Korrelationskoeffizient (r) nach Spearman	Signifikanz (2-seitig)	N
Gauge-Wert und LF-Power n.u. im Versuch <i>Manuell 7</i>	0,529	p=0,017	20
zeitliche Anforderungen und LF-Power n.u. im Versuch <i>Manuell 7</i>	0,544	p=0,013	20
Eingeschätzte Leistung und LF-Power n.u. im Versuch <i>Manuell 7</i>	-0,608	p = 0,01	20
Anstrengung und LF-Power n.u. im Versuch <i>Manuell 7</i>	0,615	p=0,004	20
Gauge Werte und LF-Power n.u. im Versuch <i>Automatik 7</i>	-0,591	p=0,01	20
Anstrengung und LF-Power n.u. im Versuch <i>Automatik 7</i>	0,548	p=0,015	20
Anstrengung und LF-Power n.u. im Versuch <i>Automatik 7</i>	0,466	p=0,044	20
Gauge Werte und LF-Power n.u. im Versuch <i>Automatik 3</i>	-0,580	p=0,007	20
geistige Anforderungen und LF-Power n.u. im Versuch <i>Automatik 3</i>	0,588	p=0,006	20
Anstrengung und HF-Power n.u. im Versuch <i>Adaptiv 7</i>	-0,506	p=0,023	20

Tabelle 2.6-6: Darstellung der korrelativen Beziehungen zwischen HSF und HRV-Parametern und der subjektiven Beanspruchung für die weiblichen Untersuchungsteilnehmerinnen (N=21). Alle Werte normiert am individuellen Minimum.

Korrelierte Variablen	Korrelationskoeffizient (r) nach Spearman	Signifikanz (2-seitig)	N
geistige Anforderungen und LF-Power n.u. im Versuch <i>Adaptiv 7</i>	0,517	p=0,016	21
geistige Anforderungen und LF-Power n.u. im Versuch <i>Automatik 7</i>	0,608	p=0,003	21
körperliche Anforderungen und LF-Power n.u. im Versuch <i>Adaptiv 7</i>	0,714	p=0,021	21

2.6.3.2 Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der Herzschlagfrequenz

Nimmt man eine Zerteilung der Gruppe in Probanden mit einer niedrigen (<75,5 S/min) und einer hohen ($\geq 75,5$ S/min) maximalen Herzschlagfrequenz während der Versuche vor, so zeigen sich in allen Versuchen der Simulation signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der subjektiven Beanspruchung. Die Probanden mit einer niedrigen maximalen HSF schätzen dabei entweder die Gesamtanforderungen oder einzelne Aspekte wie die geistigen oder zeitlichen Anforderungen der Aufgabe signifikant weniger beanspruchend ein (Tabelle 2.6-7). Betrachtet man die maximale Bewertung der einzelnen Beanspruchungsfaktoren zeigt sich im Bereich der körperlichen und geistigen subjektiven Beanspruchung ein Trend, statistisch signifikant ist jedoch nur der Unterschied bei der höchsten Bewertung der aufgewendeten Anstrengung und den zeitlichen Anforderungen (Tabelle 2.6-8).

Tabelle 2.6-7: Vergleich der subjektiven Parameter zwischen den Gruppen mit niedriger und hoher maximaler HSF während der ATC-Simulationen (nur signifikante Unterschiede aufgeführt).

subjektive Parameter	Versuch	MW \pm SD HSF _{max} <75,5 S/min (N=20)	MW \pm SD HSF _{max} $\geq 75,5$ S/min (N=21)	Signifikanz (2-seitig)
Gesamtbeanspruchung (TLX)	<i>Manuell 7</i>	50,8 \pm 11,6	57,3 \pm 11,5	p<0,05
Geistige Anforderungen	<i>Manuell 7</i>	53,4 \pm 16,8	66,7 \pm 14,9	p<0,05
Aufgewendete Anstrengung	<i>Manuell 7</i>	52,4 \pm 17,6	61,3 \pm 14,2	n.s. (p=0,066)
Gesamtbeanspruchung (TLX)	<i>Automatik 7</i>	45,9 \pm 10,7	58,7 \pm 12,9	p<0,01
Geistige Anforderungen	<i>Automatik 7</i>	48,9 \pm 18,3	65,8 \pm 19,1	p<0,01
körperliche Anforderungen	<i>Automatik 7</i>	20,9 \pm 16,9	35,2 \pm 24,9	p<0,05
zeitliche Anforderungen	<i>Automatik 7</i>	46,0 \pm 13,6	60,5 \pm 17,6	p<0,01
Aufgewendete Anstrengung	<i>Automatik 7</i>	45,9 \pm 14,1	64,8 \pm 15,8	p<0,01
Geistige Anforderungen	<i>Automatik 3</i>	22,8 \pm 16,9	31,6 \pm 20,7	p<0,05

Gesamtbeanspruchung (TLX)	<i>Adaptiv 7</i>	44,8±12,3	53,7±15,6	n.s. (p=0,054)
Geistige Anforderungen	<i>Adaptiv 7</i>	49,6±17,6	61,7±19,0	P<0,05
zeitliche Anforderungen	<i>Adaptiv 7</i>	45,2±17,8	57,6±22,7	p<0,05
Aufgewendete Anstrengung	<i>Adaptiv 7</i>	42,5±17,7	57,7±20,4	p<0,05
Leistung in der Sekundäraufgabe	<i>Adaptiv 7</i>	0,68±0,17	0,79±0,12	p<0,05

Tabelle 2.6-8: Vergleich der maximalen subjektiven Parameter zwischen den Gruppen mit niedriger und hoher maximaler HSF während der ATC-Simulationen.

subjektive Parameter	MW ± SD HSF _{max} <75,5 S/min (N=20)	MW ± SD HSF _{max} ≥ 75,5 S/min (N=21)	Signifikanz (2-seitig)
Maximale geistige Anforderungen	62,4±16,2	72,1±14,8	n.s. (p=0,051)
Maximale körperliche Anforderungen	27,0±18,4	40,6±28,6	n.s. (p=0,079)
Maximale zeitliche Anforderungen	58,9±17,6	72,5±14,3	p<0,05
Maximale eingeschätzte Leistung	56,7±17,7	57,5±20,0	n.s.
Maximale Anstrengung	57,1±15,0	70,9±13,1	p<0,01
Maximale Frustration	48,2±18,8	55,0±25,8	n.s.

2.6.3.3 Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit

Bei einer Zweiteilung der Untersuchungspopulation bezüglich der maximalen relativen Sauerstoffaufnahme als Zeichen der Ausdauer- und kardiovaskulären Leistungsfähigkeit sind für die männliche Teilpopulation die folgenden Ergebnisse erkennbar. Die Probanden mit der höheren physischen Leistungsfähigkeit (relative VO₂max >45,5ml/min*kg, N=10) schätzen die Beanspruchung im Versuch *Automatik 3* niedriger ein (Abbildung 2.6-3). Der Vergleich der über drei Minuten gemittelten Herzschlagfrequenzen zeichnet dieses Ergebnis auf der physiologischen Ebene nicht nach. Es lassen sich in diesem Versuch zwar große Gruppenunterschiede beobachten, ähnlich stark ausgeprägt und statistisch signifikant sind diese Mittelwertunterschiede aber auch bei den anderen Versuchen (Abbildung 2.6-4). Die Ursache ist in der bei Ausdauertrainierten erhöhten vagalen Herzansteuerung zu sehen. Die anteilige LF-Power zeigt dagegen nur für den Versuch *Automatik 3* signifikante Gruppenunterschiede entsprechend der subjektiven Bewertung der Aufgabenanforderungen mittels NASA-Task Load Index (Abbildung 2.6-5).

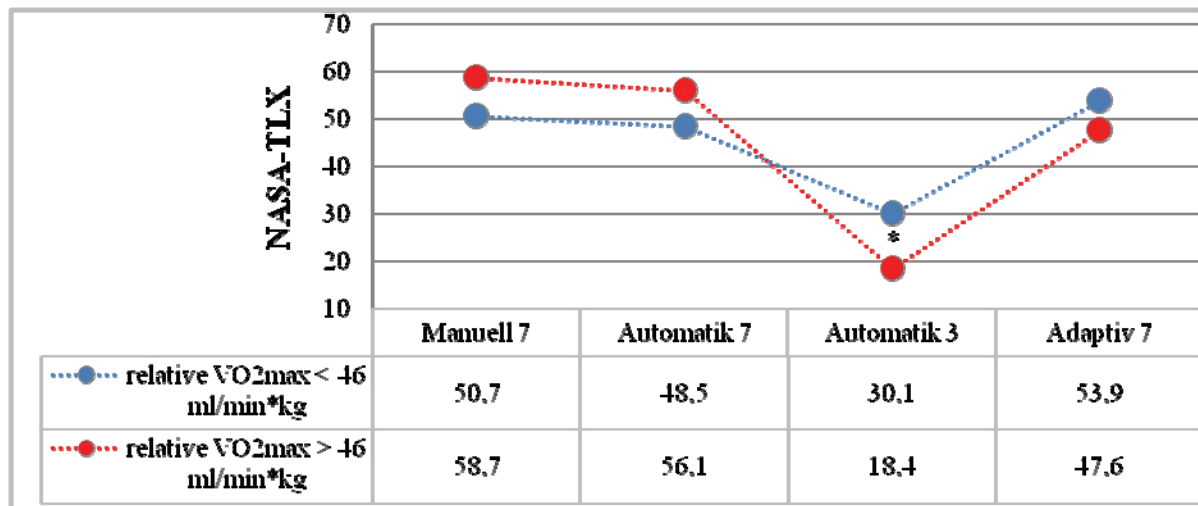


Abbildung 2.6-3: Mediane der subjektiven Beanspruchung der männlichen Untersuchungsteilnehmer, differenziert nach maximaler relativer Sauerstoffaufnahme (jeweils N=10) während des ATC-Experiments (* p<0,05).

Die während der Versuche ermittelte minimale HSF unterscheidet sich dagegen nicht signifikant zwischen den beiden Ausdauergruppen. Der einzige Unterschied bei der Bewertung der Anforderungen der NASA-TLX Kategorien besteht in der Wertung der minimalen zeitlichen Anforderung. Diese wird von den Ausdauerleistungsfähigen geringer eingeschätzt (p<0,05). Teilnehmerinnen mit höherer (>33ml/min*kg) unterscheiden sich von Teilnehmerinnen mit geringerer (\leq 33ml/min*kg) relativer VO₂max hinsichtlich der Primärleistung im Versuch *Manuell 7* (Mediane 0,5 vs. 0,18, p<0,05) dem objektiv und subjektiv schwierigsten Versuch. Die Unterschiede in der maximalen Ausprägung der Herzschlagfrequenzen und HRV-Frequenzparameter sowie der Regulationsweite - also der Differenz zwischen maximaler und minimaler Indikatorexprägung - ist während des gesamten Experiments zwischen den Teilnehmerinnen mit hoher und niedriger Ausdauerleistungsfähigkeit nicht signifikant.

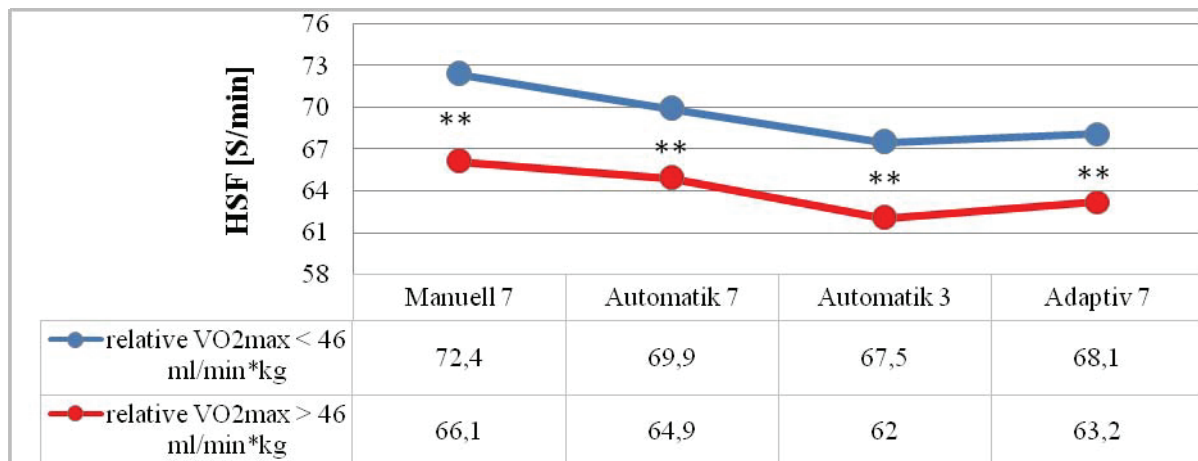


Abbildung 2.6-4: Mediane der HSF bei den männlichen Untersuchungsteilnehmern mit niedriger (< 46 ml/min*kg, N=10) und hoher (> 45,5 ml/min*kg, N=10) relativer Sauerstoffaufnahme während des ATC-Experiments (Mann-Whitney-U-Test, **p<0,01).

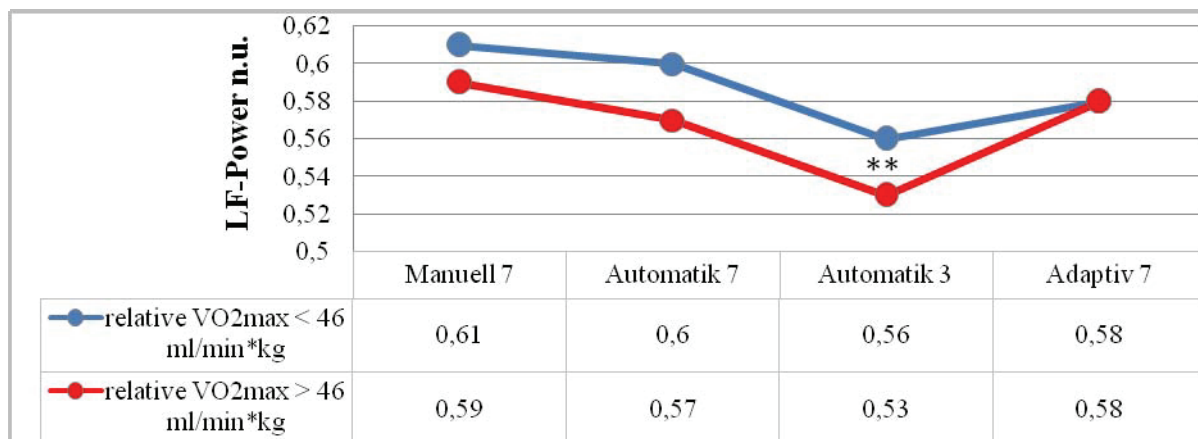


Abbildung 2.6-5: Mediane der LF-Power n.u. bei Probanden mit hoher und niedriger relativer Sauerstoffaufnahme während des ATC-Experiments (**p < 0,01; Mann-Whitney-U-Test).

2.6.3.4 Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der subjektiven Beanspruchung

Eine Differenzierung der Population bezüglich der eingeschätzten Gesamtbeanspruchung auf Grundlage des NASA-Task Load Index spiegelt sich in der Ausprägung der Herzschlagfrequenz und der HRV-Parametern LF-Power n.u. und HF-Power n.u. (Tabelle 2.6-9) wider.

Tabelle 2.6-9: Unterschiede der physiologischen Indikatoren, Gruppe differenziert nach Höhe der subjektiven Gesamtbeanspruchung (Gesamt-NASA-TLX) (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001).

Versuch	Subjektive Beanspruchung (NASA-TLX)	HSF (S/min)	LF-Power n.u.	HF-Power n.u.
Manuell 7	≥ 54,0 (N=199)	75,1±8,8	0,58±0,12	0,13±0,06
	< 54,0 (N=177)	68,4±7,7***	0,56±0,11(n.s.)	0,15±0,07**
Automatik 7	≥ 54,0 (N=184)	73,0±7,1	0,59±0,10	0,12±0,05

	< 54,0 (N=193)	67,2±8,9***	0,56±0,12**	0,15±0,09***
<i>Automatik 3</i>	≥ 23,0 (N=182)	70,3±8,4	0,56±0,11	0,12±0,06
	< 23,0 (N=176)	66,7±7,6***	0,54±0,12 (n.s.)	0,17±0,13***
<i>Adaptiv 7</i>	≥ 50,0 (N=196)	69,8±7,4	0,57±0,11	0,13±0,05
	< 50,0 (N=186)	67,8±9,2*	0,58±0,11(n.s.)	0,14±0,08*

Im Folgenden wird eine Differenzierung hinsichtlich der subjektiv bedeutsamsten Belastungsfaktoren vorgenommen.

a) *Aufgewendete Anstrengung*: In allen Versuchen fanden sich signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der über drei Minuten gemittelten Herzschlagfrequenzen, der anteiligen niedrigfrequenten (LF-Power n.u.) und hochfrequenten (HF-Power n.u.) Variationen der Herzschlagfrequenz. Die subjektiv „angestrengt“e Gruppe wies im Mittel höhere Herzschlagfrequenzen und eine abgesenkte vagal modulierte Herzschlagvariabilität sowie einen Anstieg der anteiligen LF-Power auf (Tabelle 2.6-10). Demgegenüber unterschieden sich beide Gruppen hinsichtlich der erbrachten Primär- und Sekundärleistungen nicht signifikant.

Tabelle 2.6-10: Unterschiede der physiologischen Indikatoren, Gruppe differenziert nach Höhe der subjektiven Anstrengung (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001, Mann-Whitney-U-Test).

Versuch	„Aufgewendete Anstrengung“	HSF (S/min)	LF-Power n.u.	HF-Power n.u.
<i>Manuell 7</i>	≥ 58,5 (MW±SD: 68,8±7,6) (N=194) < 58,5 (43,1±11,5) (N=182)	75,7±8,4 68,0±7,7***	0,59±0,11 0,55±0,11***	0,13±0,06 0,15±0,07**
<i>Automatik 7</i>	≥ 52,0(68,5±10,4) (N=179) < 52,0 (38,0±12,0) (N=198)	73,0±8,3 67,4±7,9***	0,58±0,10 0,57±0,11(n.s.)	0,13±0,06 0,14±0,09*
<i>Automatik 3</i>	≥ 16,0 (38,5±20,9) (N=176) < 16,0 (9,3±3,8) (N=182)	71,6±7,8 65,7±7,6***	0,56±0,10 0,54±0,13*	0,13±0,06 0,17±0,13***
<i>Adaptiv 7</i>	≥ 50,0 (68,6±9,2) (N=188) < 50,0 (34,6±12,5) (N=194)	71,1±6,7 66,6±9,3***	0,58±0,11 0,57±0,11(n.s.)	0,12±0,05 0,15±0,07**

b) *Geistige Beanspruchung:* Die Unterscheidung der Untersuchungspersonen erbrachte hoch signifikante Unterschiede der Herzschlagfrequenzen und der anteiligen Varianzen in den Frequenzbereichen LF und HF (Tabelle 2.6-11), während auch hier wieder Sekundär- und Primärleistungen nicht signifikant voneinander differierten. Im Mittel wurde die Sekundäraufgabe von den subjektiv höher Beanspruchten besser bewältigt. Die Unterschiede lagen jedoch nur im Versuch *Adaptiv 7* an der statistischen Signifikanzgrenze (0,78±0,13 vs. 0,68±0,17; p=0,061).

Tabelle 2.6-11: Unterschiede der physiologischen Indikatoren, Gruppe differenziert nach Höhe der subjektiven geistigen Beanspruchung (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Mann-Whitney-U-Test).

Versuch	„Geistige Anforderungen“	HSF (S/min)	LF/TP	HF/TP
<i>Manuell 7</i>	≥ 63,0 (N=182) < 63,0 (N=194)	75,1±8,6 68,9±8,2***	0,59±0,12 0,56±0,11*	0,14±0,07 0,14±0,06 (n.s.)
<i>Automatik 7</i>	≥ 60,0 (N=179) < 52,0 (N=198)	71,6±10,0 68,6±5,7**	0,59±0,10 0,57±0,11*	0,12±0,04 0,15±0,09***
<i>Automatik 3</i>	≥ 23,0 (N=176) < 23,0 (N=182)	72,2±7,1 65,5±7,8***	0,58±0,11 0,53±0,12***	0,13±0,07 0,16±0,12***
<i>Adaptiv 7</i>	≥ 59,0 (N=193) < 59,0 (N=194)	71,0±8,0 66,9±8,3***	0,59±0,11 0,56±0,10**	0,12±0,05 0,15±0,07**

Tabelle 2.6-12: Unterschiede der physiologischen Indikatoren, Gruppe differenziert nach Höhe der subjektiven zeitlichen Beanspruchung (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Mann-Whitney-U-Test).

Versuch	„zeitliche Anforderungen“	HSF (S/min)	LF/TP	HF/TP
<i>Manuell 7</i>	≥ 55,0 (N=182) < 55,0 (N=194)	72,9±8,1 71,1±8,2 (p= 0,051)	0,57±0,12 0,57±0,11 (n.s.)	0,12±0,06 0,15±0,07***
<i>Automatik 7</i>	≥ 55,0 (N=192) < 55,0 (N=185)	74,2±8,1 65,7±6,6***	0,58±0,10 0,56±0,11 (p= 0,056)	0,13±0,05 0,15±0,09*
<i>Automatik 3</i>	≥ 18,0 (N=183)	70,7±7,8	0,56±0,11	0,13±0,06

	< 18,0 (N=175)	66,4±8,1***	0,54±0,12 (n. s.)	0,16±0,13***
Adaptiv 7	≥ 55,0 (N=192)	70,1±7,8	0,59±0,11	0,12±0,05
	< 55,0 (N=190)	67,0±8,6***	0,56±0,10*	0,14±0,07**

c) *Zeitliche Anforderungen*: Tabelle 2.6-12 verdeutlicht, dass die „zeitlich weniger gestressten“ Untersuchungsteilnehmer durchschnittlich in allen Versuchen eine höhere vagal modulierte HRV und meist auch niedrigere Herzschlagfrequenzen aufwiesen.

2.6.3.5 Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage des Geschlechts

Die weiblichen Untersuchungsteilnehmer erbrachten im Versuch *Automatik 3* eine signifikant höhere Leistung in der Sekundäraufgabe ($0,84 \pm 0,09$ vs. $0,75 \pm 0,13$; $p < 0,05$). Dies spricht für eine größere Simultankapazität der weiblichen Untersuchungsteilnehmer bei leichten, unterfordernden Aufgaben der Simulation (Weippert et al. 2006). Die gemittelten Herzschlagfrequenzen unterschieden sich ausgenommen den Versuch *Manuell 7* signifikant zwischen den Geschlechtern (Tabelle 2.6-13). Zwischen den HRV-Frequenzparametern bestanden statistisch gesehen keine signifikanten Differenzen.

Tabelle 2.6-13: Mittelwerte der Herzschlagfrequenzen für die Untersuchungspopulation differenziert nach Geschlecht. Geschlechterdifferenzen signifikant auf dem Niveau $p < 0,05$, außer Versuch *Manuell 7* (Mann-Whitney-U-Test).

Versuch	HSF Männer [S/min], N=20	HSF Frauen [S/min], N=21
Manuell 7	70,1±8,5	73,9±8,9
Automatik 7	67,5±8,0	72,9±8,9
Automatik 3	66,0±7,6	71,4±7,8
Adaptiv 7	65,7±7,9	72,1±8,6

Unterschiede in der maximalen Ausprägung der Herzschlagfrequenzen und HRV-Frequenzparameter bei den einzelnen Versuchen sowie der Regulationsweite - also der Differenz zwischen maximaler und minimaler Indikatorsausprägung - finden sich zwischen den Geschlechtern, nicht aber zwischen Gruppen mit hoher und niedriger Ausdauerleistungsfähigkeit. Dabei zeigt sich im Mittel eine höhere maximale Power im Gesamtspektrum der männlichen (MW±SD der Total Power in $[ms^2]$: $3937,8 \pm 2399,5$ vs. $2614,6 \pm 1448,5$; $p < 0,05$; Mann-Whitney-U-Test) und eine durchschnittlich höhere maximale Herzschlagfrequenz bei den weiblichen Untersuchungsteilnehmern (MW±SD der maximalen HSF in S/min: $79,7 \pm 9,1$ vs. $73,0 \pm 8,2$; $p < 0,05$). Die maximale Power im LF-Band ist im Mittel bei den Männern größer (MW±SD der LF-Power in ms^2 : $2429,2 \pm 1578,4$ vs. $1570,8 \pm 914,7$; $p = 0,076$). Die maximale Ausprägung der hochfrequenten Variationen (maximale HF-Power) zeigt keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Geschlechtern. Auch bei der Regulationsweite im

HF-Band des HRV-Frequenzspektrums zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern für die absolute Power, jedoch im LF-Band ($MW \pm SD$ der LF- Power in ms^2 : Frauen $1247,9 \pm 765,8$ vs. Männer $2001,4 \pm 1345,6$; $p < 0,05$). Der Unterschied in der Regulationsweite der Herzschlagfrequenz ist dagegen nicht signifikant (Männer: $11,1 \pm 3,4$ S/min, Frauen: $13,6 \pm 4,6$ S/min; $p = 0,085$).

2.6.3.6 Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der HRV-Regelweite

Ein K-Means-Clustering auf Grundlage der Regelweite der anteiligen LF- und HF-Power ergibt die in Abbildung 2.6-6 dargestellten drei Cluster (Cluster 1, grün, $N = 14$; Cluster 2, gelb, $N = 26$; Cluster 3, blau, $N = 1$). Entsprechend zeigen die Cluster 1- Probanden hochsignifikant kleinere Regelbreiten der anteiligen LF-Power ($p < 0,001$) und VLF-Power ($p < 0,001$) sowie größere Regelbreiten der anteiligen HF-Power ($p = 0,004$) und der Herzschlagfrequenz ($p = 0,081$). Auffallend ist die signifikant unterschiedliche Verteilung der Geschlechter in den einzelnen Clustern (Abbildung 2.6-7).

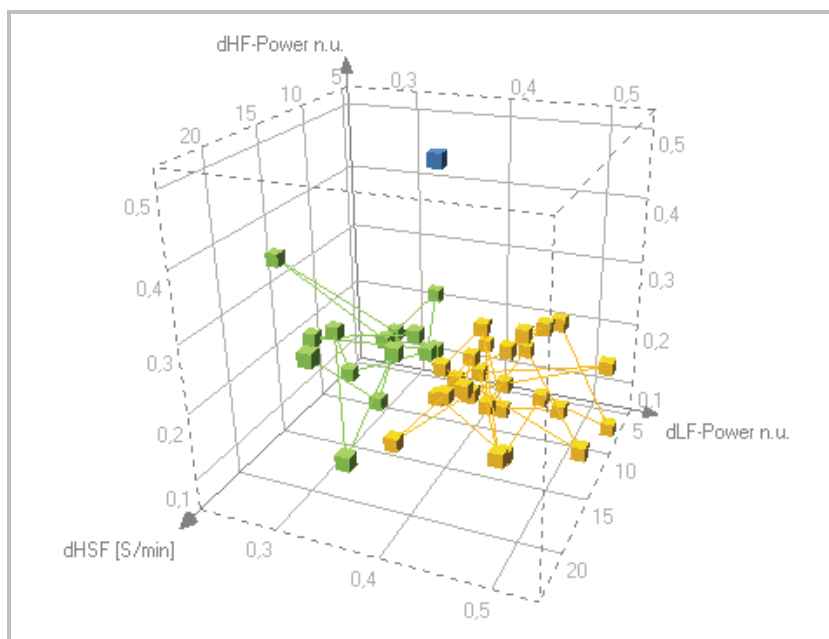


Abbildung 2.6-6: 3-D-Plot der individuellen Regelbreite von HSF, HF-Power n.u. (dHF-Power n.u.) und LF-Power n.u. (dLF-Power n.u.). Die verschiedenen Farben symbolisieren verschiedene Cluster (Cluster 1 = gelb, Cluster 2 = grün, Cluster 1 = blau). K-Means-Clustering, Cluster-Initialisierungsmethode: datenzentrumsbasierte Suche, Ähnlichkeitsmaß: Euklidische Distanz.

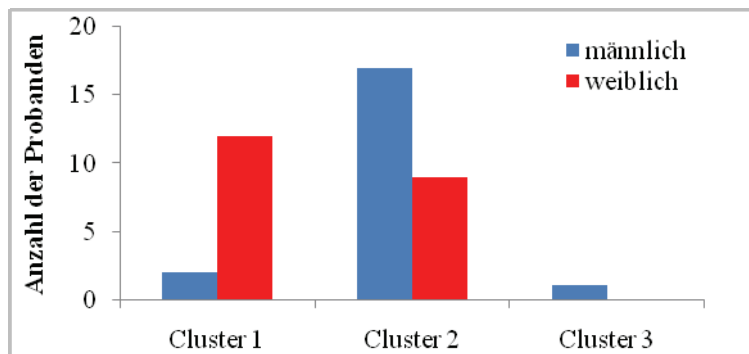


Abbildung 2.6-7: Verteilung der Geschlechter in den drei Clustern (Likelihood-Quotient 11,789; $p = 0,003$; Asymptotische Signifikanz, 2-seitig).

Darstellung der Zusammenhänge zwischen subjektiver Beanspruchung und physiologischen Indikatoren mit Hilfe der Fuzzy-Clustering-Technik

Der Datensatz der prozentualen individuellen Anstiege von Herzschlagfrequenz und LF/HF-Ratio wurde in zehn verschiedene Cluster aufgeteilt (Abbildung 2.6-8). Hierfür diente die Fuzzy-C-Means Clustering Technik. Dabei werden die Variablen (z. B. Anstiege der HSF und der LF/HF-Ratio) optimal, das heißt mit kleinster Distanz, einem berechneten Clusterzentrum zugeordnet. Für jeden Cluster wurde der durchschnittliche NASA-TLX Wert berechnet. Das Cluster-Modell wurde benutzt, um die durchschnittliche subjektive Beanspruchung über den normalisierten Parametern Herzschlagfrequenz und LF/HF-Ratio aufzutragen. Ein Anstieg des subjektiv empfundenen Stress-Levels (verdeutlicht durch einen Anstieg des TLX-Wertes) geht im Allgemeinen mit dem Anstieg der LF/HF-Ratio einher. Maximale Beanspruchung (rote Bereiche der Abbildung 2.6-9) ist in den meisten Fällen assoziiert mit der höchsten LF/HF Ratio, während minimale Beanspruchung mit einer niedrigen Herzschlagfrequenz und einer niedrigen LF/HF Ratio einhergeht (dunkelblaue Bereiche der Abbildung 2.6-9). Allerdings werden auch konvergierende Reaktionsmuster deutlich.

Der Zusammenhang zwischen sympathischer sowie parasympathischer Modulation, basierend auf der Analyse der auf eine individuelle Baseline bezogenen Anstiege der anteiligen HF- und LF-Power ist in Abbildung 2.6-10 farbcodiert dargestellt. „Unsicherheiten“, wie z. B. Confounder und individuelle Besonderheiten, wurden zuvor eliminiert, um eine allgemeine Interpretation der physiologischen Daten bezüglich subjektiver Beanspruchung (NASA-TLX) zu ermöglichen (392). Mit zunehmender subjektiver Beanspruchung (Farbverlauf von blau zu rot), zeigt sich eine Abnahme der vagal modulierten und eine Zunahme der sympathisch modulierten Herzratenvariabilität als Zeichen erhöhter physiologischer Kosten.

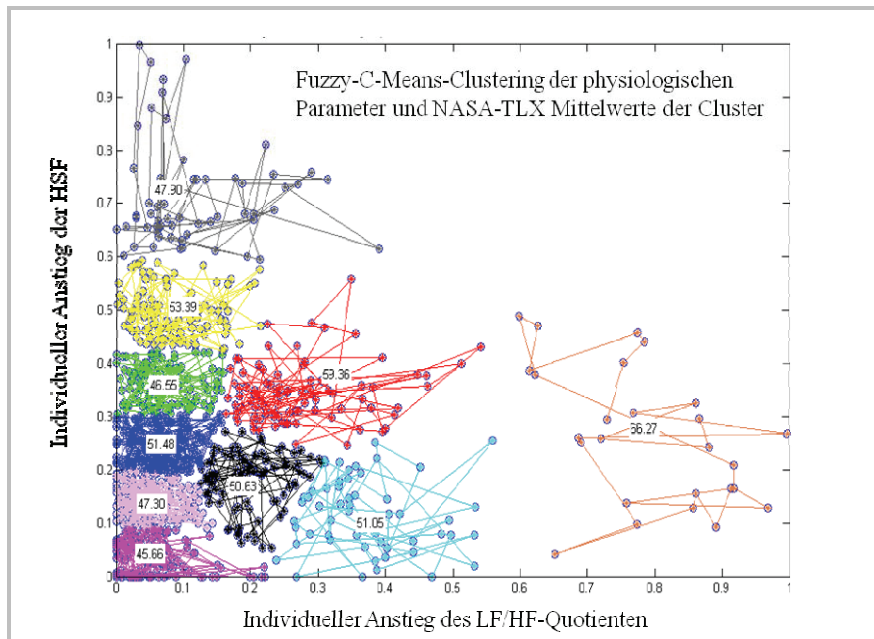


Abbildung 2.6-8: Fuzzy-C-Means-Clustering der HSF und des LF/HF-Quotienten mit NASA-TLX-Mittelwerten.

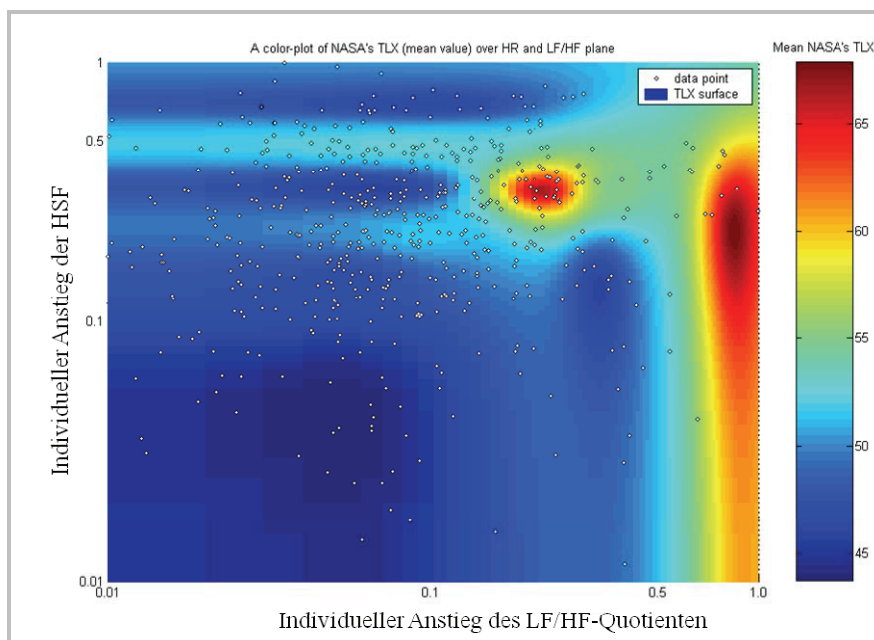


Abbildung 2.6-9: Fuzzy-Modell der subjektiven Beanspruchung (NASA-TLX) über den auf eine individuelle Baseline normalisierten physiologischen Parametern Herzschlagfrequenz und LF/HF-Ratio (logarithmisch skaliert).

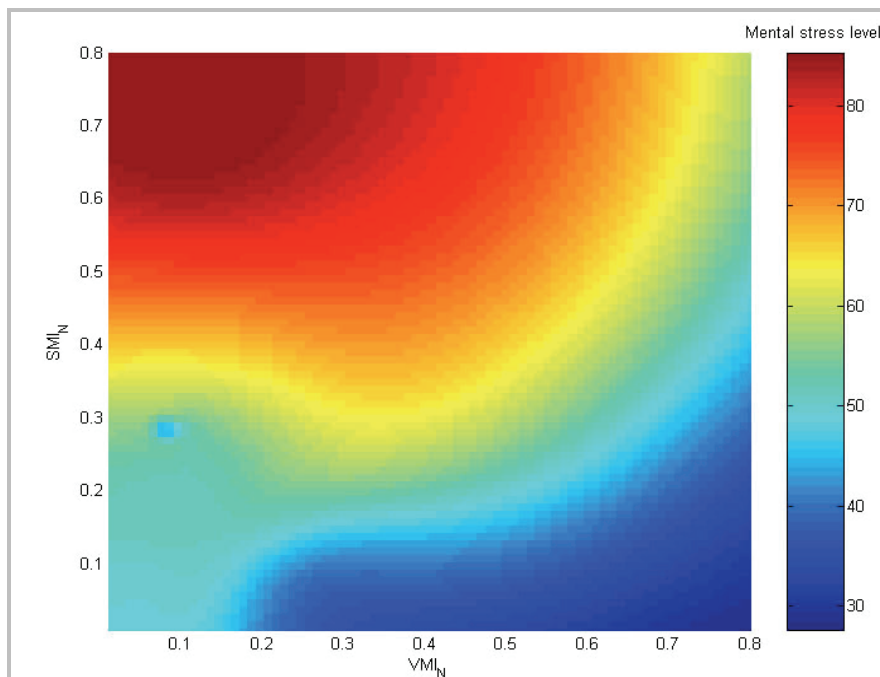


Abbildung 2.6-10: Visualisierung des Zusammenhangs zwischen dem Anstieg sympathischer (SMI_N) sowie vagaler Herzfrequenzmodulation (VMI_N) und der subjektiven Beanspruchung.

2.6.3.7 Mittelwertunterschiede zwischen den Versuchen der ATC-Simulation

2.6.3.7.1 Subjektive Beanspruchung

Der Vergleich der einzelnen Versuchen der ATC-Simulation hinsichtlich der subjektiven Beanspruchung (NASA-TLX) ergab hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zwischen dem Versuch *Automatik 3* und allen anderen Versuchen der Simulation. Der Versuch *Automatik 3* wurde von 90% der Probanden als am wenigsten beanspruchend eingeschätzt. Die subjektive Beanspruchung unterscheidet sich zwischen allen anderen Versuchen dagegen statistisch nicht signifikant. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,097$ befand sich der Mittelwertunterschied zwischen dem manuellen Modus und dem adaptiven Modus der Simulation an der Grenze zur Signifikanz (Abbildung 2.6-11).

2.6.3.7.2 Primärleistung

Auch bei der Bewältigung der Primäraufgabe, der eigentlichen Air-Traffic-Control Simulation, zeigten sich Unterschiede zwischen den Versuchen (Abbildung 2.6-11). Dabei wurde die Aufgabe im manuellen Modus der Simulation gegenüber den Automatik-Modi signifikant schlechter ausgeführt. Gegenüber dem adaptiven Modus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im Versuch *Automatik 7* wurde durchschnittlich die größte Leistung erzielt. Die ermittelten Abweichungen gegenüber den anderen Versuchen waren, ausgenommen der Ver-

such *Automatik 3*, statistisch signifikant. Einschränkend muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass zwar die Fehlerwahrscheinlichkeit aufgrund der geringeren Flugzeugdichte im Modus *Automatik 3* kleiner ist, jedoch durch das geringere Verkehrsaufkommen auch weniger Flugzeuge zur Landung geführt werden, was sich wiederum als nachteilig auf die erzielte Primärleistung auswirkt. Der Vergleich der Primärleistungen unterliegt somit Einschränkungen.

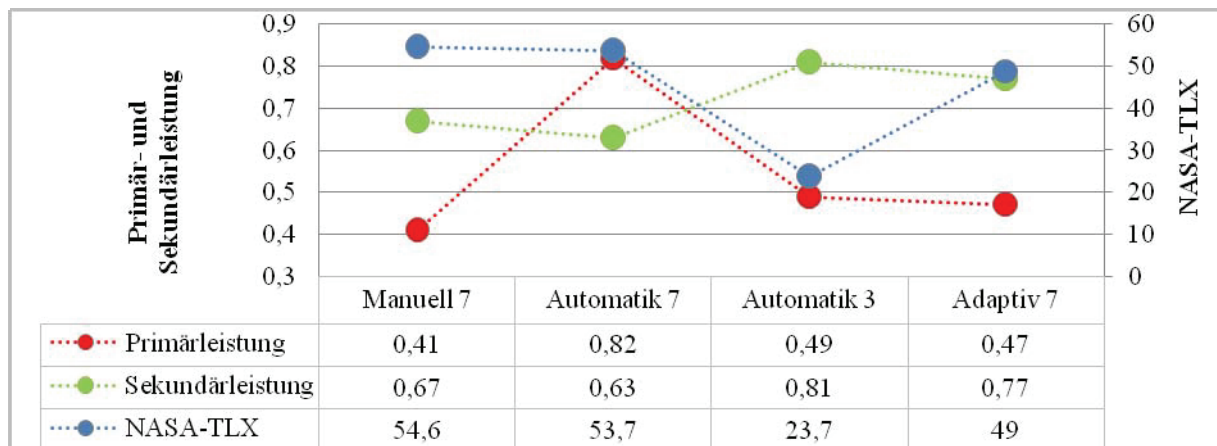


Abbildung 2.6-11: Mediane der Subjektiven Beanspruchung (NASA's Task Load Index) sowie der Primär- und Sekundärleistung bei den verschiedenen Versuchen der ATC-Simulation.

NASA-TLX: *Automatik 3* vs. *Manuell 7*, *Automatik 7* und *Adaptiv 7*, $p < 0,001$; alle anderen n.s. voneinander verschieden.

Primärleistung: *Manuell 7* vs. *Automatik 7* ($p < 0,01$); vs. *Automatik 3* ($p < 0,05$); *Automatik 7* vs. *Adaptiv 7* ($p < 0,01$), alle anderen nicht signifikant voneinander verschieden.

Sekundärleistung: *Manuell 7* vs. *Automatik 7* n.s. ($p = 0,061$), alle anderen signifikant voneinander verschieden ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,01$ bei *Automatik 3* vs. *Adaptiv 7*).

2.6.3.7.3 Sekundärleistung

Die Sekundärleistung als weiteres Beanspruchungsmaß unterschied sich zwischen fast allen Versuchen signifikant (Abbildung 2.6-11).

2.6.3.7.4 Physiologische Indikatoren

Der Vergleich der gepaarten durchschnittlichen Herzschlagfrequenzen und der Varianz des Gesamtspektrums der HRV (Total Power) ergibt Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchen der Simulation. Für die Herzschlagfrequenz sind diese Unterschiede bis auf die Paarung *Automatik 3* mit *Adaptiv 7* statistisch signifikant, für die Total Power finden sich für die Paarung *Automatik 7* und *Adaptiv 7* keine signifikanten Abweichungen, die Irrtumswahrscheinlichkeiten für den Unterschied zwischen *Automatik 3* mit *Adaptiv 7* bzw. *Manuell 7* mit *Automatik 7* liegen dagegen an der Signifikanzgrenze. Die absoluten Variationen in den ver-

schiedenen Frequenzbereichen unterscheiden sich zum Teil hoch signifikant zwischen den einzelnen Versuchen (Tabelle 2.6-14).

Tabelle 2.6-14: Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzschlagfrequenz und HRV-Parameter bei den einzelnen Versuchen (a = signifikant verschieden von *Automatik 7*, b = signifikant verschieden von *Automatik 3*, c = signifikant verschieden von *Adaptiv 7*, d = nicht signifikant ($p=0,067$) verschieden von *Automatik 7*, e = nicht signifikant ($p=0,058$) verschieden von *Adaptiv 7*; f = nicht signifikant ($p=0,053$) verschieden von *Automatik 7*, g = nicht signifikant ($p=0,067$) verschieden von *Adaptiv 7*; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; $p<0,001$; Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben)

Versuch	HSF (S/min)	Total Power [ms ²]	VLF-Power [ms ²]	LF-Power [ms ²]	HF-Power [ms ²]
Manuell 7 (N=41)	72,1±8,8 ^(a**,b***,c***)	1447,7±1022,6 (b***, c***,d)	399,4±276,1 ^(b***,c**)	828,4±615,4 (b**,c***,f)	206,3±171,9 ^(b**,c*)
Automatik 7 (N=41)	70,3±8,8 ^(b*,c***)	1677±1338,0 ^(b**)	460,4±344,1 ^(b*)	950,5±764,3	250,0±288,8 ^(b**)
Automatik 3 (N=41)	68,8±8,1	1885±1314,4 ^(e)	575,9±527,0	1000,4±636,8	290,7±310,5 ^(g)
Adaptiv 7 (N=41)	69,0±8,8	1708±989,9	488,5±332,3	954,1±526,9	250,4±225,1

Für die anteiligen Varianzen im VLF- und HF-Bereich ergeben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede. Die anteilige Varianz im LF-Bereich des HRV-Frequenzspektrums ist beim leichten Versuch (*Automatik 3*) der Simulation am niedrigsten. Die ermittelten Unterschiede zu den anderen Versuchen sind statistisch signifikant bzw. liegen an der Signifikanzgrenze (Abbildung 2.6-12). Beim Vergleich ausgewählter, nicht gemittelter Frequenzparametern, die auf eine individuelle Baseline bezogen wurden, finden sich hochsignifikante Mittelwertunterschiede zwischen dem Modus *Automatik 3* und *Adaptiv 7*. Die Unterschiede bezüglich der subjektiven Beanspruchung, aber auch der Anzahl der zu überwachenden Flugzeuge und des Automatisierungsmodus kann die Herzschlagfrequenz allein für diese Simulationsmodi nicht darstellen.

Wird eine Differenzierung der Untersuchungspopulation hinsichtlich des Geschlechts vorgenommen, so ergeben sich beispielsweise für den Parameter VLF-Power der weiblichen Teilnehmer keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchen, für die Männer sind die Ergebnisse hingegen abgesehen von der Paarung *Automatik 7* und *Adaptiv 7* signifikant bis hoch signifikant.

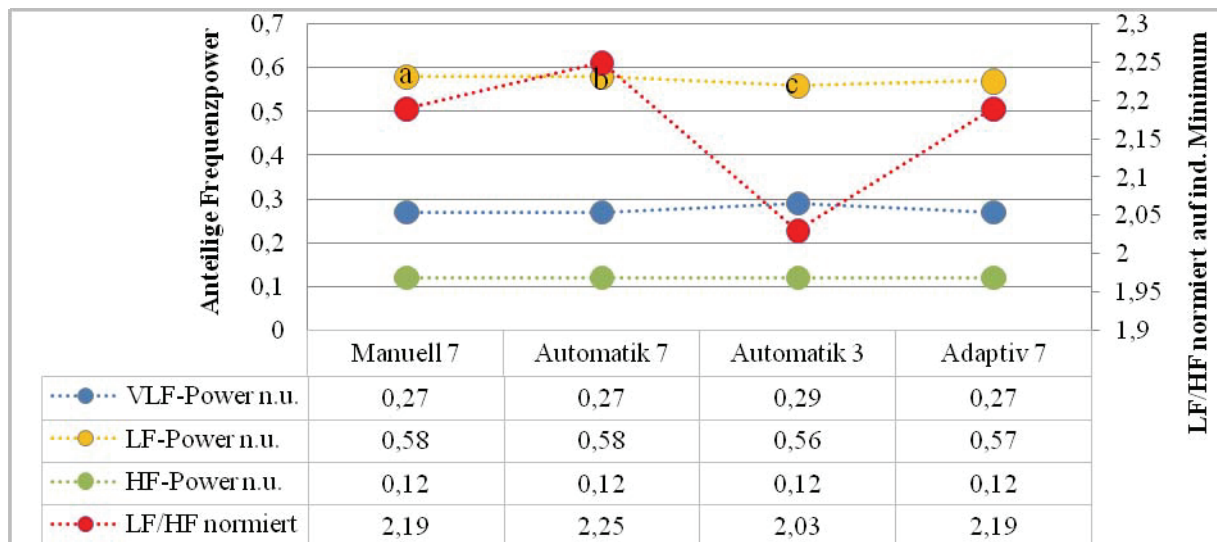


Abbildung 2.6-12: Mediane der anteiligen Varianzen in den drei Frequenzbereichen VLF, LF und HF des HRV-Spektrums sowie des LF/HF Quotienten (in Relation zur individuellen Baseline) bei den einzelnen Versuchen. Signifikante Unterschiede zeigen sich nur für die LF-Power n.u. (a = nicht signifikant ($p=0,061$) verschieden von *Automatik 3*, b = signifikant verschieden von *Automatik 3*, c = signifikant verschieden von *Adaptiv 7*; $p < 0,05$; Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben, $N = 41$).

2.6.4 Diskussion

Generell zeigen sich nur niedrige bis mittlere Korrelationskoeffizienten zwischen den physiologischen Parametern und der subjektiven Einschätzung der Beanspruchung als auch den primären und sekundären Leistungsmaßen. Die Ergebnisse bestätigen die auch in der Literatur häufig beschriebene Diskrepanz zwischen subjektiven und physiologischen Messungen. Bei der von uns verwendeten ATC-Simulation korrelierte die anteilige LF-Power, als Zeichen sympathischer Aktivierung, am ehesten mit psychischen Indikatoren. Die Teilung der männlichen Untersuchungspopulation in zwei Gruppen mit hoher ($\geq 45 \text{ ml/min} \cdot \text{kg}$) und niedriger relativer VO_2max zeigt, dass die „Trainierten“ bei dem Versuch mit den objektiv und subjektiv geringsten Anforderungen (*Automatik 3*) die Beanspruchung geringer einschätzen. Dies korreliert außerdem mit geringeren „physiologischen Kosten“ im Vergleich zu den „Untrainierten“. Diese weisen, trotz gleichwertiger Leistungserbringung (Primär und Sekundäraufgabe), eine stärkere sympathische Aktivierung auf und fühlen sich stärker beansprucht. Die Erbringung der leichten Aufgabe wird von ihnen mit einem höheren, möglicherweise inadäquaten physiologischen Aufwand realisiert.

Ein Clustering der Population hinsichtlich der Regulationsweite der anteiligen LF- und HF-Power zeigt eine signifikant unterschiedliche Geschlechterverteilung. Dabei weist der Cluster mit einer höheren Regelbreite der vagal modulierten anteiligen HF-Power signifikant mehr Frauen, der Cluster mit einer höheren sympathischen Regelbreite (LF-Power n.u.) dagegen

mehr Männer auf (z. B. 188). Auch Untersuchungen von Allen und Mitarbeitern legen nahe, dass es geschlechtsspezifische kardiovaskuläre Reaktionen zur Bewältigung geistig fordernden Laboraufgaben (Kopfrechnen, Stroop-Test etc.) gibt. Dabei zeigen Frauen vorwiegend kardiale Reaktionen („*cardiac reactors*“), Männer dagegen vorwiegend vaskuläre Antwortreaktionen („*vascular reactors*“) auf die genannten Stressoren (512, vgl. auch 513). Eine Zweiteilung der Untersuchungspopulation in eine Gruppe mit höherer und niedriger subjektiver Beanspruchung zeigt, dass die physiologischen Parameter HSF und HRV diese unterschiedliche Bewertung abbilden können. Es finden sich höhere Herzschlagfrequenzen, eine höhere anteilige LF-Power und eine geringere anteilige HF-Power bei den stärker Beanspruchten. Dabei dient der erhöhte physiologische Aufwand einer gleichwertigen Leistungserbringung, denn Sekundär- und Primärleistung differieren zwischen den Gruppen nur geringfügig und statistisch nicht signifikant. Diese Ergebnisse könnten vorsichtig in Richtung unterschiedlicher Leistungsvoraussetzungen zur Bewältigung der Aufgabe interpretiert werden, die sich letztendlich in höheren physiologischen Kosten widerspiegelt. Diese sind sowohl anhand der Herzschlagfrequenz als auch an HRV-Parametern der parasympathischen (HF-Power n.u.) und sympathischen Aktivierung (LF-Power n.u.) quantifizierbar.

Im Allgemeinen lassen sich mit Hilfe des Parameter HSF die Gruppenunterschiede bezüglich der einzelnen subjektiven Beanspruchungsfaktoren besser darstellen als mit einem der HRV-Frequenzparameter. Jedoch sind einzelne HRV-Parameter der Herzfrequenzinformation in spezifischen Belastungssituationen und bei der Betrachtung einzelner Belastungsfaktoren (z. B. Zeitdruck) überlegen bzw. komplettieren sowohl das physiologische Abbild der subjektiven Beanspruchung als auch das objektiver Kriterien der Aufgabenanforderung. Grundsätzlich lassen sich bei unseren Untersuchungen in allen drei Frequenzbereichen Änderungen als Reaktion auf unterschiedliche Intensitäten (Anzahl der Flugzeuge auf dem Display) als auch auf unterschiedlich Modi (Grad der automatischen Unterstützung) nachweisen. In der Literatur werden die konsistentesten Änderungen im LF-Band beschrieben (223; 363; 365; 514). Für die anteilige Frequenzpower und den LF/HF-Quotienten zeigen sich dagegen keine bzw. keine signifikanten Änderungen. Einzig für die LF-Power n.u. gibt es signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchen. Ein Problem bei der Bewertung von Herzaktivitätsänderungen in Folge psychomentaler Belastungen sind die individual- und stimulusspezifischen Reaktionsmuster (387; 515-518) sowie die natürlich Variation, z. B. aufgrund unterschiedlicher genetischer Ausstattung, des Alters, Geschlechts und physischer Fitness. Darüber hinaus ist das kardiovaskuläre System überaus reaktiv gegenüber konfundierenden externen Stimuli. Mechanische Einflüsse, Lageveränderungen, akustische oder thermische Reize

sowie metabolische Varianzen sind nur einige mögliche Stimuli, welche die sympatho-vagale Interaktion über die eigentliche Aufgabe hinaus beeinflussen können (39; 171; 365; 519).

Die Ergebnisse der linearen Statistik bestätigten teilweise die in der Literatur häufig dargestellten geringen Kovariationen von physiologischen und psychischen Indikatoren. Dennoch ergänzten die HRV-Frequenzparameter die Informationen der Herzschlagfrequenz bezüglich der Belastungsdifferenzierung in der durchgeführten ATC-Simulation. Eine Normierung der ermittelten HRV-Daten auf individuelle Bezugswerte und Homogenisierung der Untersuchungspopulation kann die Aussagekraft des Indikators erhöhen. Die während der Simulation ermittelten Maximalwerte bzw. Minimalwerte widerspiegeln im Gruppenmittel die subjektiven Parameter gut, insbesondere bei höherer Aufgabenschwierigkeit. Methoden des Clustering von HRV-Daten aus Untersuchungspopulationen mit komplexen Kovariaten und intelligente Fuzzy-Filterung können helfen, generalisierende Aussagen zur Beanspruchung mit Hilfe von HRV-Daten zu machen (392; 425; 520). So ermöglichen sie eine einfach interpretierbare Darstellung verschiedener physiologischer Daten und der subjektiven Beanspruchung durch Elimination von Unsicherheiten (z. B. durch Störvariablen), die für die schwachen linearen Zusammenhänge zwischen psychischen und physiologischen Indikatoren in nicht unerheblichem Maße verantwortlich sind.

2.7 Verhalten der Herzratenvariabilität bei standardisierten psychomentalen Belastungen

Arbeits- und Produktionsbedingungen haben sich in den letzten Jahrzehnten durch das Auftreten neuer Technik, veränderter Arbeitsinhalte und Aufgaben am Arbeitsplatz entscheidend geändert. Laut einer Repräsentativumfrage der Bundesanstalt für Arbeit benutzten bereits im Jahre 1998/99 zwei Drittel aller Berufstätigen zumindest teilweise computergesteuerte Geräte (521). Die Tendenz ist steigend. Im Gegensatz zu den 1970er Jahren, in denen man einen zunehmenden Automatisierungsgrad mit dem Absinken der physischen und psychischen Arbeitsbelastung gleichsetzte, betrachtet man die Entwicklung der modernen Arbeitswelt heute differenzierter (522; 523). Je höher der Automatisierungsgrad, desto länger sind die Perioden der physischen Inaktivität, je komplexer die Aufgabe und je geringer der Handlungsspielraum, desto höher ist der Grad der psychischen Beanspruchung (524). Typische Folgen vollautomatisierter Arbeitsplätze können z. B. psychische Ermüdung, psychische Sättigung und herabgesetzte Vigilanz bei eintönigen Arbeiten und abwechslungsarmen Umgebungsbedingungen sein. Auch die zunehmend informatorisch-mentale Belastung am Arbeitsplatz kann sich negativ auf die Arbeitssicherheit, die Gesundheit und das Wohlbefinden der Arbeitnehmer auswirken (525-528). Bei psychischer Ermüdung entstehen zeitweilige Funktions-, Befindens- und Leistungsbeeinträchtigungen auf der Grundlage einer Destabilisierung zentralnervöser Regulationsvorgänge (529; 530). Diese können nicht nur zur Verschlechterung der Arbeitsqualität, sondern auch zur Verminderung sicheren Verhaltens und in der Konsequenz zu erhöhter Unfallgefahr führen. Die Minimierung von Bewegung können in der Folge zu somatischen Beschwerden wie Muskel- und Skeletterkrankungen durch einseitige Sitzhaltung, Fehllhaltung der Wirbelsäule etc., Adipositas und Belastungen des Herz-Kreislauf-Systems führen. Berufsbedingte psychische Belastungsfaktoren wie beispielsweise hohe Arbeitsanforderungen, Zeitdruck, geringe Arbeitsplatzsicherheit, inkonsistente Anforderungen, geringer Handlungsspielraum oder fehlende soziale Unterstützung (u. a. 531-542) aber auch organisatorische, wie z. B. Schichtarbeit (u. a. 237; 543-545) erhöhen zusätzlich das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bewegungsarmer Lebensstil und psychosoziale Stressoren sind assoziiert mit einem autonomen Ungleichgewicht und einer Absenkung des parasympathischen Tonus (293; 303; 546). Eine Verschiebung der autonomen Balance in Richtung einer sympathischen Aktivierung als Reaktion auf Belastungsfaktoren ist zunächst ein Zeichen für die Regulationsfähigkeit des Organismus. Pathologisch wird diese Auslenkung nur, wenn sie dauerhaft und nicht adäquat ist. Die einhergehende exzessive sympathoadrenale Aktivierung moduliert Blutdruck, Herzschlagfrequenz, Sekretion von Katecholaminen und die Freisetzung

von Glucose und Lipiden ins Blut (547). Ein Ausgangspunkt für präventive Ansätze ist die Untersuchung unmittelbarer Auswirkungen von Belastungsfaktoren an modernen Arbeitsplätzen mit Überwachungs-, Steuer- und Kontrollaufgaben innerhalb eines automatisierten Produktionsprozesses, die vom Arbeitnehmer primär Aufnahme, Verarbeitung sowie Umsetzung von Informationen verlangen.

Psychische Beanspruchung (am Arbeitsplatz) umfasst die unmittelbaren Veränderungen im Individuum als Reaktion auf alle äußeren psychischen Belastungen bzw. Einwirkungen⁴. Dabei sind diese Reaktionen immer in Abhängigkeit von den individuellen überdauernden und aktuellen Voraussetzungen, einschließlich der persönlichen Bewältigungsstrategien, zu sehen (siehe auch 548).

Die Erfassung psychischer Beanspruchung kann nur auf einem Mehrebenen-Konzept beruhen, welches die Erfassung von Leistungsparametern, subjektivem Befinden und objektiven physiologischen Parametern ermöglicht (492; 493; 530). Schon relativ früh nutzte die psychophysiologische Forschung dabei auch den Parameter HRV (u. a. 518; 549). Problematisch bei multiparametrischen Beanspruchungsanalysen sind die oftmals geringen Kovariationen von psychischen und physiologischen Indikatoren. Diese erschweren es, die Reaktionen auf den beiden Ebenen in einem logischen Konzept zu vereinen.

Während innerhalb der Medizin über die Befunderhebung und Erfassung vorrangig physiologischer Beanspruchungsgrößen das Ziel der Erhaltung körperlicher Gesundheit verfolgt wird, stehen in der Arbeitspsychologie Tätigkeitsanalysen und die Erfassung des subjektiven Beanspruchungserlebens mit dem Ziel der Wahrung der seelischen Gesundheit im Vordergrund. Als Teil präventivmedizinischer Forschungsfelder sind Arbeitsphysiologie und Arbeitspsychologie bei Belastungs-Beanspruchungsanalysen am modernen Arbeitsplatz untrennbar verbunden.

2.7.1 Problem- und Zielstellung

Die nachfolgenden Laborexperimente verfolgten das Ziel, anhand standardisierter naturalistischer Aufgaben mit Teil- und Kombinationsbelastungen die Eignung von HRV-Parametern als spezifischer Beanspruchungsindikator zu untersuchen. Außerdem sollten die Beziehungen der HRV-Frequenzparameter zu psychischen Indikatoren geklärt werden. Diese Vorstudien dienten dem Einsatz der HRV für Untersuchungen von Belastungs-Beanspruchungsreaktionen am realen Arbeitsplatz.

⁴ *Belastung* ist im Rahmen der Belastungs-Beanspruchungs-Konzeption zunächst als wertfreier Begriff aufzufassen.

2.7.2 Methodik

Untersuchungspopulation

Es wurden 20 gesunde Probanden (13 Frauen, 7 Männer) im Alter von 22-40 Jahren ($MW \pm SD$: 26,2 \pm 5,46 Jahre) bei verschiedenen Belastungsformen und -intensitäten am Wiener Test System untersucht.

Untersuchungsgeräte/-verfahren

Die Erfassung des subjektiven Erlebens erfolgte mit Hilfe des NASA-Task Load Index nach jedem Test.

Determinationstest (DT):

Beim Determinationstest (Version 31.00 des WTS, Anhang 5.3) handelt es sich um ein Verfahren zur Messung sensorisch-motorischer Funktionen bei Wahlreaktionsaufgaben. Es eignet sich zur Erfassung reaktiver Belastbarkeit und geteilter Aufmerksamkeit. Unser Versuchsdesign beinhaltete die Verwendung der beiden Formen „Rostock“ (DT-HRO) und „Hannover“ (DT-H). Dabei erfolgt die Darbietung optischer und akustischer Reize bei der Rostocker Form in freier Bearbeitungszeit (Modus „Aktion“) und bei der Hannoverschen Form unter fester Darbietungsdauer (Modus „Reaktion“). Die dargebotenen Reize müssen durch das Betätigen von festgelegten Tasten auf einem vor der Untersuchungsperson liegenden Panel bzw. durch das Betätigen von Fußpedalen beantwortet werden. Im Modus Reaktion erfolgt die Bearbeitung unter Zeitdruck. Der Proband wird dabei bis an seine Leistungsgrenze gebracht. Ermittelt wird die Art der Reaktion (falsch, richtig, ausgelassen, verspätet) sowie die mittlere Reaktionszeit und deren Streuung für jedes Intervall und jeden Subtest. Die Durchführungsdauer beträgt etwa 10 Minuten. Für den Determinationstest „Hannover“ wurde anschließend der NASA-TLX erhoben.

Vigilanztest (VT):

Vigilanz ist die Fähigkeit, auf seltene und zufällig auftretende Reize in monotonen, lang andauernden Situationen adäquat zu reagieren. Von den computergestützten Untersuchungsverfahren zur Aufmerksamkeitsleistung bei Dauerbeanspruchung wurde der Vigilanztest nach Quatember und Maly (Version 25.00 des WTS) ausgewählt. Der Proband muss einen hell aufleuchtenden Punkt entlang einer Kreisbahn verfolgen und auf einen Doppelsprung mit einem Tastendruck reagieren. Die Standardform Quatember-Maly zeigt einen hell aufleuchtenden Punkt auf einer Kreisbahn, der sich in kleinen Sprüngen weiterbewegt. Sobald der Punkt einen Doppelsprung vollzieht, muss der Proband durch Drücken einer Taste darauf reagieren. Registriert werden die Reaktionsgeschwindigkeit, sowie die Anzahl richtig erkannter Signale. Die Dauer des Tests betrug etwa 30 Minuten.

Linienverfolgungstest (LVT):

Der Linienverfolgungstest ist ein Verfahren, welches die selektive Aufmerksamkeit und Orientierungsleistung im visuellen Bereich prüft. Da das Bearbeitungs tempo vom Probanden frei gewählt werden kann, steht die Testperson nicht unter Zeitdruck. Die Dauer des Tests betrug ungefähr 6 Minuten.

Simultankapazitätstest (Simkap):

Beim Simkap handelt es sich um einen Simultankapazitätstest, der durch die parallele Durchführung von Routineaufgaben und kognitiven Aufgaben (Problemlösungsaufgaben) den Probanden unter starken mentalen Stress setzt. Der Simkap besteht aus fünf Untertests. In den ersten drei Tests wird die Wahrnehmungsschnelligkeit und -genauigkeit durch Präsentation von verschiedenen Ziffern-, Buchstaben- und Figurenkombinationen gemessen. Im vierten Subtest sind einfache intellektuelle Aufgaben zu lösen. Der fünfte Subtest stellt den eigentlichen Simultankapazitätstest dar, da er die vorherigen Einzeltests miteinander verbindet und zusätzlich Aufgaben stellt (z. B. Aufnahme und Verarbeitung visueller und auditiver Informationen, einfache Kopfrechenaufgaben). Als Variablen werden die Stresstoleranz, d. h. die Differenz zwischen der Leistung unter Normalbedingungen und der Leistung unter Stressbedingungen, die Simultankapazität, d. h. die Leistung, die man bei paralleler Durchführung von Routine- und kognitiven Aufgaben erfüllt, Wahrnehmungsschnelligkeit und die Wahrnehmungsgenauigkeit gemessen. Die Testdauer betrug etwa 40 Minuten.

Tabelle 2.7-1: Versuchsablauf.

Abschnitt	Geräte/ Materialien	Dauer
Tag 1: Einweisung		ca. 5 min
Anlegen des Herzfrequenzmonitors und 5min-Ruhemessung im Sitzen	S 810i Polar	ca. 15 min
DT/LVT	WTS	ca. 20 min
Ruhephase		15 min
VT/Simkap	WTS	ca. 30 min
Ruhephase		15min
Tag 2: Einweisung		5 min
Anlegen des Herzfrequenzmonitors und 5min-Ruhemessung im Sitzen	S 810i Polar	15 min
LVT/ DT	WTS	ca. 20 min
Ruhephase		15 min
Simkap/ VT	WTS	30 min
Ruhephase		15 min

Die Tests wurden randomisiert an zwei aufeinander folgenden Tagen zur gleichen Tageszeit und von einem Untersucher angeleitet, um untersucherbedingte und tagesrhythmische Einflussvariablen zu minimieren (Tabelle 2.7-1). Die Einweisung in die einzelnen Testverfahren

erfolgt automatisiert durch das verwendete Testsystem. Die Herzschlagfrequenz wurde vor und während der Testphasen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach jedem Test folgte eine 15-minütige Ruhephase. Die Ermittlung einer individuellen Baseline für die Normierung von Herzschlagfrequenz und HRV-Frequenzparametern erfolgte nach Analyse eines repräsentativen dreiminütigen Abschnitts innerhalb einer 15minütigen Ruheaufzeichnung in sitzender Position. Bezüglich der angewendeten Untersuchungen hat eine Baseline in sitzender Position während einer Wachphase den Vorteil, dass metabolische und orthostatische Varianzen geringer ausfallen.

2.7.3 Ergebnisse

2.7.3.1 Korrelationen Gesamtversuch

Die Korrelationsanalyse nach Spearman zeigt nur geringe lineare Zusammenhänge zwischen der subjektiven Beanspruchung und den physiologischen Daten (Tabelle 2.7-2).

Die farbcodierte Darstellung der HRV-Parameter und der auf individuelle Ruhewerte bezogenen Herzschlagfrequenz in so genannten *Self Organizing Maps* (SOMs) verdeutlicht die konvergierenden Reaktionsmuster von physiologischen und subjektiven Daten (Abbildung 2.7-1). Die Zugehörigkeit der verschiedenen Daten wird dabei durch ihre Lage im zweidimensionalen Raum der SOMs bestimmt. Bereiche niedriger Beanspruchung (blaue Hexagone der linken oberen Darstellung von Abbildung 2.7-1) sind assoziiert mit niedrigen Herzfrequenzanstiegen (blaue Hexagone in der rechten unteren Darstellung von Abbildung 2.7-1). Für den Bereich höherer subjektiver Beanspruchungen können dagegen die unterschiedlichen Frequenzparameter zusätzliche Informationen liefern. So finden sich im Bereich höherer subjektiver Beanspruchung größere Anteile hochfrequenter Fluktuationen der Herzschlagfolge (HF-Power n.u., linke untere Grafik in Abbildung 2.7-1)

Tabelle 2.7-2: Korrelationen zwischen ausgewählten Variablen bei allen durchgeführten WTS-Versuchen.

Korrelierte Variablen	Korrelationskoeffizient (r) nach Spearman	Signifikanz (2-seitig)	N
geistige Anforderungen und HSF _{normiert auf Ruhe}	0,261	P<0,05	80
geistige Anforderungen und VLF/TP	-0,314	P<0,01	80
Körperliche Anforderungen und LF/TP	0,428	P<0,001	80
Zeitliche Anforderungen LF/TP	0,270	P<0,05	80
Anstrengung und LF/HF	-0,285	P<0,05	80
Gesamtbeanspruchung und VLF/TP	-0,240	P<0,05	80

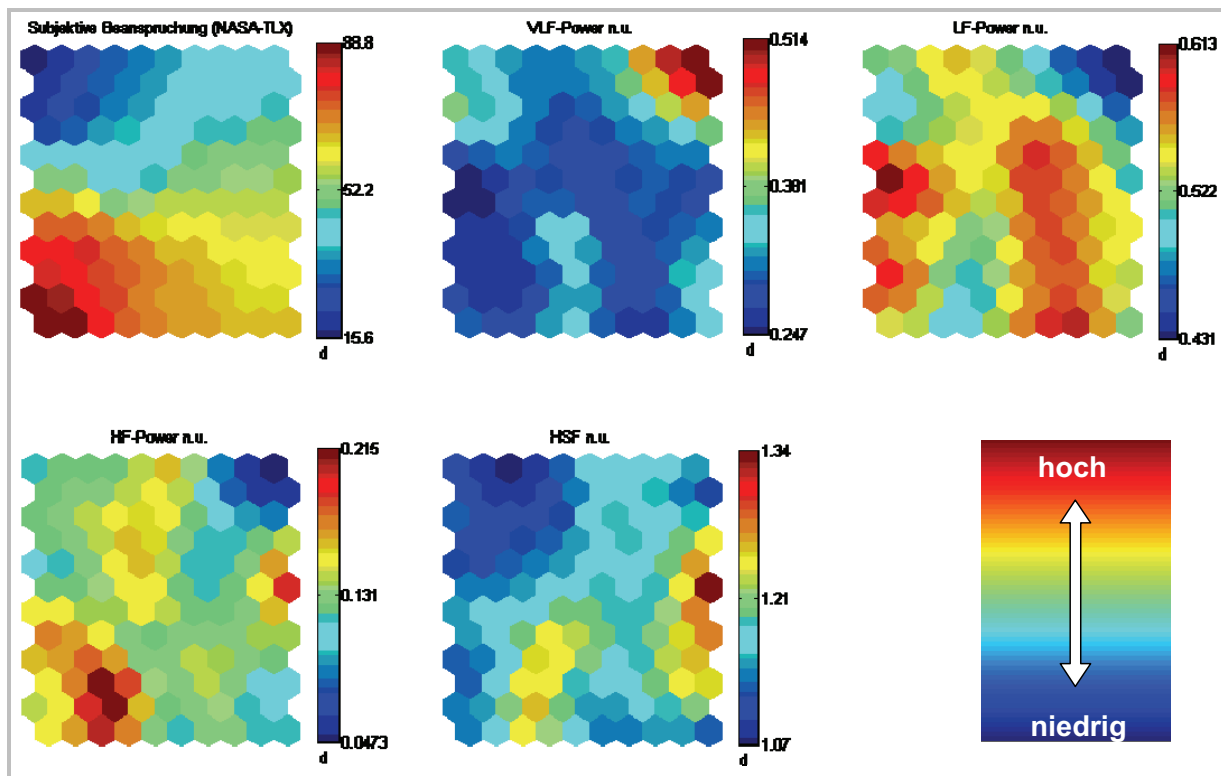


Abbildung 2.7-1: Self-Organizing-Map (SOM) verschiedener Variablen bei allen durchgeführten WTS-Versuchen.

2.7.3.2 Mittelwertunterschiede Gesamtversuch

Vergleicht man die während des Linienverfolgungstests und während des Vigilanztest wahrgenommenen Beanspruchung (NASA-TLX) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Alle anderen Versuche waren hinsichtlich dieses Parameters untereinander signifikant verschieden (Abbildung 2.7-3). Die statistische Analyse erbrachte signifikante bis hochsignifikante Unterschiede der gepaarten Herzschlagfrequenzen für alle Versuche ausgenommen die Paarungen *DT „Rostock“* vs. *DT „Hannover“* und *LVT* vs. *Simkap* ($p=0,079$). Auch für die Leistung in den HRV-Frequenzbändern ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Belastungstests (Abbildung 2.7-2). Beide Determinationstests wiesen die geringste, Ruhe und Simultankapazitätstest die höchste Ausprägung der absoluten HF-Power auf. Dabei finden sich zwischen Linienverfolgungstest, Vigilanztest und Simultankapazitätstest keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieses Parameters. Ähnliches widerspiegelt die Auswertung der absoluten LF-Power.

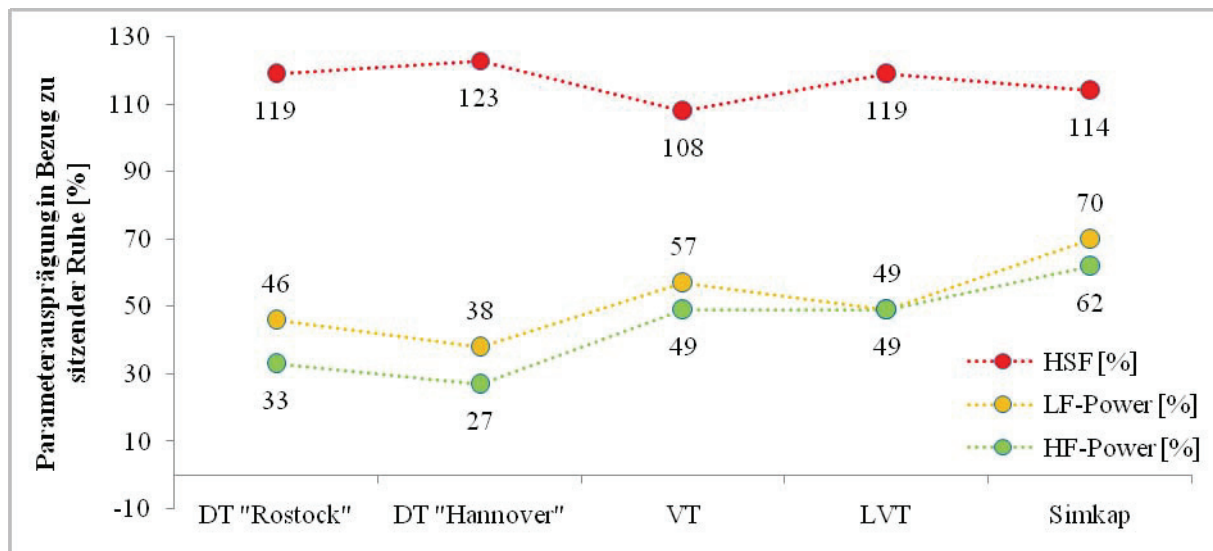


Abbildung 2.7-2: Mediane von HSF, LF-, und HF-Power bezogen auf die individuelle sitzende Ruhe während der verschiedenen Versuche. Signifikanz:

HSF: DT „Rostock“ vs. DT „Hannover“ n.s., DT „Rostock“ vs. VT $p < 0,001$, DT „Rostock“ vs. LVT n.s., DT „Rostock“ vs. Simkap $p < 0,05$, DT „Rostock“ vs. Ruhe $p < 0,001$, DT „Hannover“ vs. VT $p < 0,001$, DT „Hannover“ vs. LVT $p < 0,01$, DT „Hannover“ vs. Simkap $p < 0,01$, DT „Hannover“ vs. Ruhe $p < 0,001$, VT vs. LVT $p < 0,001$, VT vs. Simkap $p < 0,01$, VT vs. Ruhe $p < 0,001$, LVT vs. Simkap n.s. $p = 0,079$, LVT vs. Ruhe $p < 0,001$, Simkap vs. Ruhe $p < 0,001$.

LF-Power DT „Rostock“ vs. DT „Hannover“ n.s. ($p = 0,086$); DT „Rostock“ vs. VT $p < 0,01$, DT „Rostock“ vs. LVT $p < 0,01$; DT „Rostock“ vs. Simkap $p < 0,01$; DT „Rostock“ vs. Ruhe $p < 0,001$; DT „Hannover“ vs. VT $p < 0,01$, DT „Hannover“ vs. LVT $p < 0,01$, DT „Hannover“ vs. Simkap $p < 0,01$, DT „Hannover“ vs. Ruhe $p < 0,01$, VT vs. LVT $p < 0,01$; VT vs. Simkap n.s.; VT vs. Ruhe $p < 0,05$, LVT vs. Simkap n.s. ($p = 0,062$); LVT vs. Ruhe $p < 0,01$, Simkap vs. Ruhe $p < 0,05$.

HF-Power DT „Rostock“ vs. DT „Hannover“ n.s.; DT „Rostock“ vs. VT $p < 0,01$, DT „Rostock“ vs. LVT $p < 0,01$; DT „Rostock“ vs. Simkap $p < 0,01$; DT „Rostock“ vs. Ruhe $p < 0,001$, DT „Hannover“ vs. VT $p < 0,01$, DT „Hannover“ vs. LVT $p < 0,01$, DT „Hannover“ vs. Simkap $p < 0,01$, DT „Hannover“ vs. Ruhe $p < 0,001$, VT vs. LVT n.s.; VT vs. Simkap n.s.; VT vs. Ruhe $p < 0,01$, LVT vs. Simkap n.s. $p = 0,079$, LVT vs. Ruhe $p < 0,05$, Simkap vs. Ruhe $p < 0,05$.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchen bezüglich der anteiligen HF-Power waren im Median oft sehr gering und nur in wenigen Fällen statistisch signifikant. Die anteilige LF-Power widerspiegelt das Bild der subjektiven Beanspruchung am ehesten. Im Determinationstest „Hannover“ finden sich die höchsten, in Ruhe und während des Vigilanztest die niedrigsten Ausprägungen des sympathische Aktivierung reflektierenden Parameters. Die anteilige LF-Power zeigt für den Determinationstest „Hannover“ und den Simkap-Test eine ähnlich hohe Ausprägung (Abbildung 2.7-3).

Die zeitlichen Anforderungen der Aufgabe wurden beim Simkap und beim Determinationstest nicht signifikant unterschiedlich bewertet (aber mit einer Tendenz für höhere zeitliche Anforder-

derungen beim Simkap, $p=0,067$), was für einen stärkeren Einfluss der motorischen Komponente (Garde et al. 2002) oder des Aufgabentyps auf Herzschlagfrequenz und anteilige LF-Power (LF/TP Simkap: $0,55\pm0,069$ vs. LF/TP DT: $0,59\pm0,079$; $p<0,05$) spricht. Keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Simkap und dem DT ergaben sich dagegen bei der LF/HF-Ratio und der anteiligen hochfrequenten HRV (HF-Power n.u.). Die verwendeten Testformen „Hannover“ und „Rostock“ ließen eine Differenzierung bezüglich des emotionalen Belastungsfaktors *Zeitdruck* zu. Dabei zeigten sich die gepaarten Mittelwerte der Herzschlagfrequenz nicht verschieden ($p=0,279$) wohingegen die anteiligen und absoluten Varianzen im LF-Bereich sowie die Gesamtvarianz (Total Power) eine Diskrimination hinsichtlich der zeitlichen Anforderungen ermöglichten. Unter Zeitdruck verringerte sich die Varianz im Gesamtspektrum (Total Power [ms^2] *DT-HRO* vs. *DT-H*: $1034,7\pm797,5$ vs. $850,6\pm633$; $p=0,023$). Gleichzeitig nahm der Anteil der LF-Power zu (LF-Power n.u.: $0,54\pm0,09$ vs. $0,59\pm0,08$, $p=0,012$). Einschränkend muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass bei der Hannoverschen Form des Determinationstest im Gegensatz zur Rostocker Form eine Betätigung der Fußpedale erfolgt. Der Einfluss der Muskelaktivität der unteren Extremitäten auf das Verhalten der Frequenzparameter kann somit nicht ausgeschlossen werden.

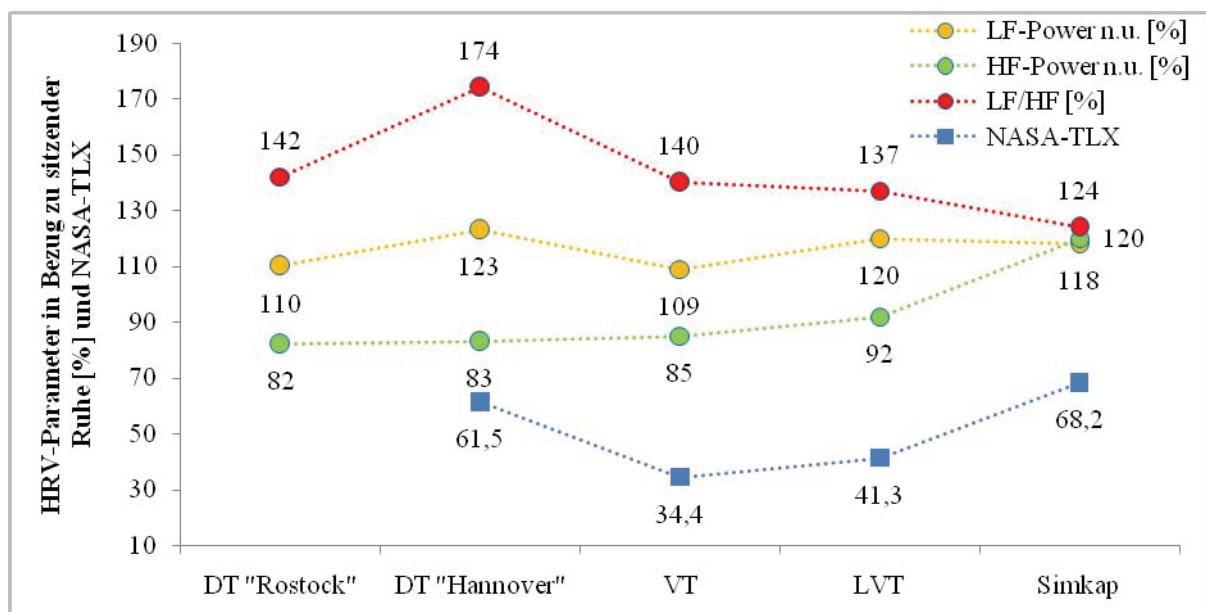


Abbildung 2.7-3: Mediane von NASA-TLX, LF-, und HF-Power n.u., sowie LF/HF-Quotient bezogen auf die individuelle sitzende Ruhe während der verschiedenen Versuche am Wiener Testsystem.

LF-Power n.u.: DT „Rostock“ vs. DT „Hannover“ $p<0,05$; DT „Rostock“ vs. VT $p<0,01$, DT „Rostock“ vs. LVT n.s.; DT „Rostock“ vs. Simkap n.s. $p=0,067$, DT „Rostock“ vs. Ruhe n.s.; DT „Hannover“ vs. VT $p<0,001$, DT „Hannover“ vs. LVT $p<0,01$, DT „Hannover“ vs. Simkap n.s.; DT „Hannover“ vs. Ruhe $p<0,01$, VT vs. LVT $p<0,05$, VT vs. Simkap $p<0,01$, VT vs. Ruhe n.s.; LVT vs. Simkap n.s. $p=0,062$, LVT vs. Ruhe $p<0,05$, Simkap vs. Ruhe $p<0,05$

HF-Power n.u.: DT „Rostock“ vs. Simkap $p < 0,01$; DT „Rostock“ vs. Ruhe $p < 0,05$; VT vs. Simkap $p < 0,05$; alle anderen Differenzen n.s.

LF/HF: DT „Rostock“ vs. DT „Hannover“ n.s.; DT „Rostock“ vs. VT n.s., DT „Rostock“ vs. LVT $p < 0,05$; DT „Rostock“ vs. Simkap n.s. $p = 0,05$, DT „Rostock“ vs. Ruhe $p < 0,01$; DT „Hannover“ vs. VT n.s., DT „Hannover“ vs. LVT $p < 0,05$, DT „Hannover“ vs. Simkap n.s.; DT „Hannover“ vs. Ruhe $p < 0,05$, VT vs. LVT $p = 0,093$ VT vs. Simkap $p = 0,086$; VT vs. Ruhe $p < 0,05$; LVT vs. Simkap n.s. $p = 0,062$, LVT vs. Ruhe $p < 0,05$, Simkap vs. Ruhe n.s.

NASA-TLX: DT „Hannover“ vs. LVT $p < 0,01$; DT „Hannover“ vs. Simkap $p < 0,05$; VT vs. LVT n.s., Differenzen aller anderen Paarungen hoch signifikant ($p < 0,001$).

2.7.3.3 Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der Ruhe-HRV

Studien, die den Zusammenhang zwischen der Ruhe-HRV und psychomotorischen/ kognitiven Leistungen untersuchten, konnten zeigen, dass Versuchspersonen mit einer hohen Ruhe-HRV bessere Leistungen (z. B. schnellere mittlere Reaktionszeiten, weniger Fehler und mehr korrekte Antworten) während Daueraufmerksamkeitstests erbrachten als Personen mit einer niedrigen Ruhe-HRV (379; 380). Vor diesem Hintergrund wurde die Untersuchungspopulation mittels Median-Split bezüglich der Total Power in Ruhe geteilt. Dabei zeigten sich den oben erwähnten Studien widersprechende Ergebnisse. So ergaben sich für die eigene Teilpopulation mit einer hohen Ruhe-HRV längere Reaktionszeiten, weniger richtige Antworten bzw. mehr verspätete und ausgelassene Reaktionen während des Determinationstests (Tabelle 2.7-3). Dagegen unterschieden sich die Anzahl falscher Antwortreaktionen beider Gruppen ebenso wenig wie die physiologischen oder subjektiven Messwerte *während* des Determinationstests. Die Differenzierung der Untersuchungspopulation hinsichtlich der Gesamtvariabilität (Total Power) in Ruhe ergab außerdem signifikante Leistungsunterschiede im Vigilanztest. Eine Differenzierung auf Grundlage der in Ruhe gemessenen sympathovagalen Balance (LF/HF-Quotient) erbrachte signifikant schnellere Reaktionen und mehr richtige Antwortreaktionen sowie weniger ausgelassene und verspätete Antwortreaktionen im Determinationstest „Rostock“ bei Personen mit einer niedrigen LF/HF-Ratio, welche als Zeichen einer eher vagal modulierten Tonuslage in Ruhe angesehen wird (Tabelle 2.7-4). Neben besseren Leistungen in den Determinationstests zeigten Personen mit einer niedrigen LF/HF-Ratio in Ruhe eine leicht höhere Simultankapazität im Simkap-Test (536 ± 13 vs. 518 ± 17 , $p < 0,05$).

Tabelle 2.7-3: Unterschiede in der Leistung beim Determinationstest zwischen Probanden mit hoher und niedriger Total Power in Ruhe.

Leistungen	<i>Versuchspersonen mit niedriger Ruhe-TP</i> (N=10) MW±SD der Leistungen	<i>Versuchspersonen mit hoher Ruhe-TP</i> (N=10) MW±SD der Leistungen	Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test)
Mittlere Reaktionszeit im DT „Rostock“ [s]	0,75±0,04	0,82±0,07	p<0,05
Anzahl richtiger Antwortreaktionen im DT „Rostock“	305±31	273±31	p<0,01
Mittlere Reaktionszeit im DT „Hannover“	0,68±0,03	0,78±0,07	p<0,001
Anzahl richtiger Antwortreaktionen im DT „Hannover“ Modus Aktion	381±24	346±29	p<0,01
Anzahl richtiger Antwortreaktionen im DT „Hannover“ Modus Reaktion	190±8	135±43	p<0,001
Anzahl verspäteter Antwortreaktionen im DT „Hannover“	35±5	61±23	p<0,01
Anzahl ausgelassener Antwortreaktionen im DT „Hannover“	11±7	37±23	p<0,01

Tabelle 2.7-4: Unterschiede in der Leistung beim Determinationstest zwischen Probanden mit hoher und niedriger LF/HF-Ratio in Ruhe.

Leistungen	Versuchspersonen mit niedrigem LF/HF-Quotienten in Ruhe (MW±SD: 2,49±0,84; N=10) MW±SD der Leistungen	Versuchspersonen mit hohem LF/HF-Quotienten in Ruhe (MW±SD: 6,7±3,2; N=10) MW±SD der Leistungen	Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test)
Mittlere Reaktionszeit im DT „Rostock“ [s]	0,74±0,03	0,82±0,07	p<0,01
Anzahl richtiger Antwortreaktionen im DT „Rostock“	301±31	277±22	p<0,01
Anzahl richtiger Antwortreaktionen im DT „Hannover“ Modus Aktion	386±24	341±20	p<0,01
Anzahl richtiger Antwortreaktionen im DT „Hannover“ Modus Reaktion	183±31	143±41	p<0,05
Anzahl verspäteter Antwortreaktionen im DT „Hannover“	37±9	59±23	p<0,05
Anzahl ausgelassener Antwortreaktionen im DT „Hannover“	16±20	33±20	P<0,05

2.7.3.4 Differenzierte Analyse Vigilanztest

2.7.3.4.1 Korrelationen zwischen psychischen und physiologischen Indikatoren

Abbildung 2.7-4 verdeutlicht die Zusammenhänge zwischen Leistungsdaten (Anstieg der Reaktionszeit), subjektiver Beanspruchung (NASA-TLX), der HSF und den HRV-Frequenzparametern. Dabei ist:

- ein hoher Anstieg der Reaktionszeit ist im allgemeinen mit einem höheren Beanspruchungswert verknüpft (rote Farbe in den SOMs) und
- ein hoher Anstieg der Reaktionszeit geht in den meisten Fällen mit einem Anstieg der LF-Power einher. Zudem sind
- höhere Beanspruchungswerte in der Regel mit höheren HSF-Anstiegen assoziiert und
- Anstiege der Herzschlagfrequenz mit einem Abfall der HF-Power verknüpft.

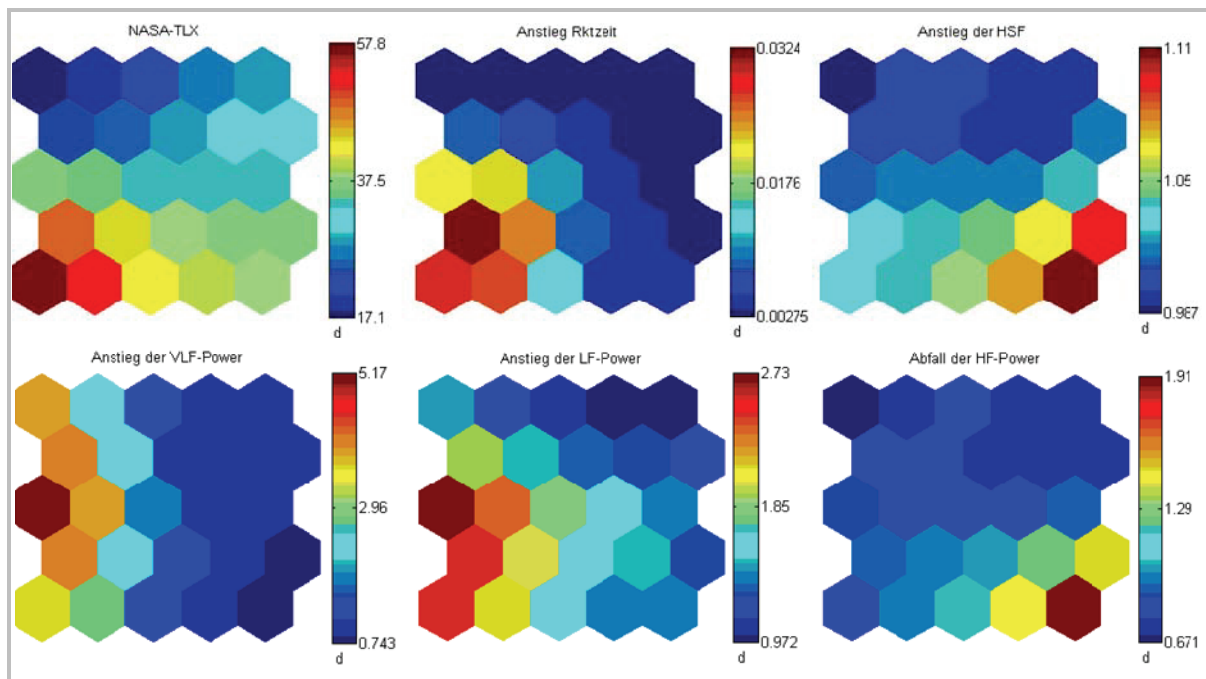


Abbildung 2.7-4: Self-Organizing-Map (SOM) verschiedener Variablen beim Vigilanztest.

2.7.3.4.2 Homogenisierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der subjektiven Anstrengung

Die Homogenisierung hinsichtlich der aufgewendeten Anstrengung hat den Zweck Einflüsse auf die Untersuchungsergebnisse, die z. B. durch eine unterschiedliche Motivation und Auseinandersetzung der Probanden mit der gestellten Aufgabe entstehen, abzumildern. Bei der Betrachtung der aufgewendeten Anstrengung war auffällig, dass eine Teilpopulation (N=7) einen Anstrengungsindex von ≤ 35 angab, während der restliche Teil (N=13) die aufgewendete Anstrengung mit einem Index von ≥ 50 belegte. Aufgrund dieser Diskrepanz in der Bewertung der Beanspruchung wurde eine Zweiteilung der Gruppe vorgenommen. In den Teilpopulationen waren die Bewertungen homogener verteilt. Nachfolgend wird der Teil der Untersuchungspopulation (N=13) mit einbezogen, dessen Teilnehmer einen Anstrengungsindex von ≥ 50 auf der NASA-TLX-Skala angaben („*high effort*“-Gruppe). Die restlichen Probanden (N=7) bewerteten die aufgewendete Anstrengung mit einem Index von 35 oder weniger und wurden bei der Korrelationsanalyse nicht berücksichtigt. Die Korrelationen zwischen den HRV in Ruhe bzw. unter Belastung und den Leistungskennziffern des Vigilanztests sowie den individuell angegebenen zeitlichen Anforderungen zeigt Tabelle 2.7-5.

Tabelle 2.7-5: Korrelationen zwischen Gesamtvariabilität (Total Power) bzw. Herzschlagfrequenz und Leistungskennziffern bzw. subjektiver Beanspruchung im Vigilanztest in der „high effort“-Gruppe.

Korrelierte Variablen	Korrelationskoeffizient (r) nach Spearman	Signifikanz (2-seitig)	N
Reaktionszeit und Ruhe-TP	0,9	P<0,001	13
Reaktionszeit und TP	0,6	P<0,05	13
Reaktionszeit und HSF	0,6	P<0,05	13
Anzahl richtiger Antwortreaktionen und TP	-0,6	P<0,05	13
Anzahl richtiger Antwortreaktionen und Ruhe-HSF	0,7	P<0,05	13
Zeitliche Anforderungen und TP	0,6	P<0,05	13
Zeitliche Anforderungen und HSF	0,6	P<0,05	13
Zeitliche Anforderungen und Ruhe-HSF	0,7	P<0,01	13
Zeitliche Anforderungen und TP	0,6	P<0,05	13
Anstrengung und TP	0,7	P<0,05	13

2.7.3.4.3 Differenzierung der Untersuchungspopulation auf Grundlage der subjektiven Gesamtbeanspruchung

Der Vigilanztest wurde von den meisten Probanden als am wenigsten beanspruchend empfunden. Sinnvoll bei der Betrachtung von Vigilanzaufgaben ist die Analyse sowohl des Verlaufs objektiver Leistungsparameter wie Reaktionsgeschwindigkeit oder Fehlerhäufigkeit als auch des Verlaufs physiologischer Parameter. Eine Differenzierung der Untersuchungspopulation erfolgte auf Grundlage der subjektiv bewerteten Gesamtbeanspruchung (NASA-TLX). Dabei diente der Gruppenmittelwert (34,2) als Trennlinie. Eine Zweiteilung der Gruppe in hoch beanspruchte Personen (MW±SD des NASA-TLX: 22,9±8,5) bzw. niedrig beanspruchte Personen: (45,6±12,3, jeweils N=10) erbrachte keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der kardialen Beanspruchungsindikatoren. Weder zu Beginn noch am Ende des Vigilanztests unterschieden sich die zentralen Tendenzen der absoluten Parameter der subjektiv hoch und niedrig beanspruchten Versuchspersonen. Eine individuelle Verlaufsdiagnostik wies jedoch auf signifikante Unterschiede im Verhalten der physiologischen Kennwerte bei unterschiedlich beanspruchten Untersuchungsteilnehmern hin (Abbildung 2.7-5). Die Untersuchungspersonen, die angaben vergleichsweise hoch beansprucht zu sein, zeigten im Verlauf des Tests einen signifikanten Herzfrequenzanstieg ($p=0,017$) und einen Anstieg der LF-Power (n. s., $p=0,074$), wohingegen sich die subjektiv niedriger beanspruchten Teilnehmer durch einen (nicht signifikanten) Abfall der Herzschlagfrequenz und einen sehr signifikanten Anstieg der absoluten HF-Power ($p<0,01$) bei gleichzeitigem Abfall des LF/HF-Verhältnisses ($p<0,05$) auszeichneten. Unterschiede ergaben sich darüber hinaus im Anstieg der Reaktions-

zeit. Bei den Untersuchungspersonen, die angaben höher beansprucht gewesen zu sein, stieg die Reaktionszeit im Testverlauf stärker an, was für eine abnehmende Vigilanz spricht.

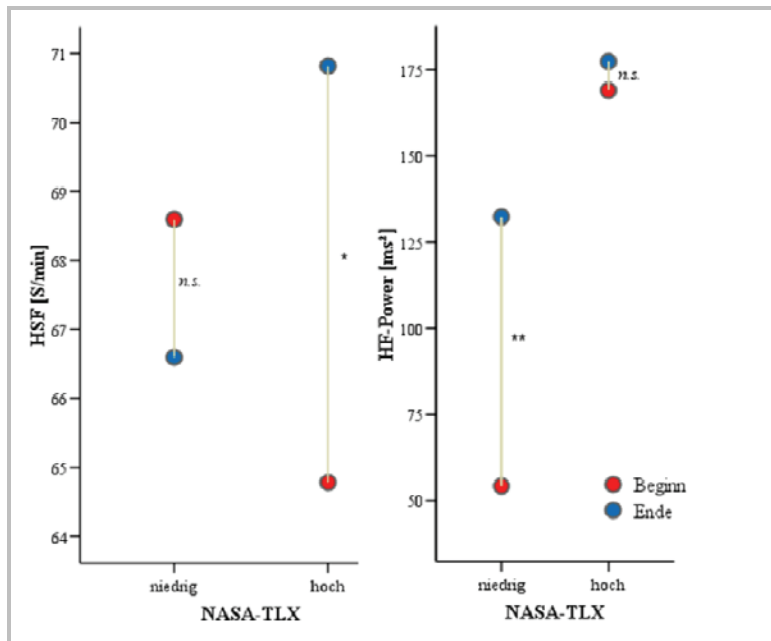


Abbildung 2.7-5: Median der Herzschlagfrequenzen (links) und der HF-Power (rechts) am Beginn und Ende des Vigilanztests, differenziert nach subjektiver Beanspruchung (jeweils N=10, * $p = 0,017$; ** $p = 0,009$; Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben).

Die Herzschlagfrequenz und die Frequenzparameter der HRV widerspiegeln somit die subjektiven Angaben und die objektivierten Leistungsdaten. Dabei differenziert der Verlauf der HF-Power - aufgrund der größeren Reaktionsamplitude – die subjektive Beanspruchung besser, als der Verlauf der Herzschlagfrequenz.

Die statistische Auswertung ergibt für die höher beanspruchten Untersuchungsteilnehmer eine hohe Korrelation zwischen der Reaktionszeit im Vigilanztest und der Ruhe-HRV (Total Power) (Spearman's $r=0,9$; $p<0,01$, Abbildung 2.7-6). Weiterhin wurden für die Gruppe der subjektiv höher beanspruchten Untersuchungspersonen folgende Zusammenhänge festgestellt:

- Je beanspruchender die zeitlichen Anforderungen bewertet werden, desto höher war die Herzschlagfrequenz ($r=0,7$; $p<0,05$).
- Je beanspruchender die zeitlichen Anforderungen bewertet wurden, desto geringer war die Gesamtvariabilität ausgeprägt ($r=-0,8$; $p<0,01$).
- Je stärker die sympathische Aktivierung (LF-Power n.u.), desto geringer war die Anzahl der richtigen Reaktionen ($r=-0,7$; $p<0,05$)

Bei der Gruppe der subjektiv weniger Beanspruchten zeigten sich folgende Zusammenhänge:

- Je höher die sympathische Aktivierung (LF-Power n.u.) desto weniger richtige Antwortreaktionen ($r=-0,7$; $p<0,05$) wurden gemessen.
- Je höher die Frustration während des Versuchs bewertet wird, desto stärker zeigt sich auch die individuelle sympathischen Aktivierung (LF-Power n.u.) im Vergleich zur Ruhesituation ($r=0,7$; $p<0,05$).

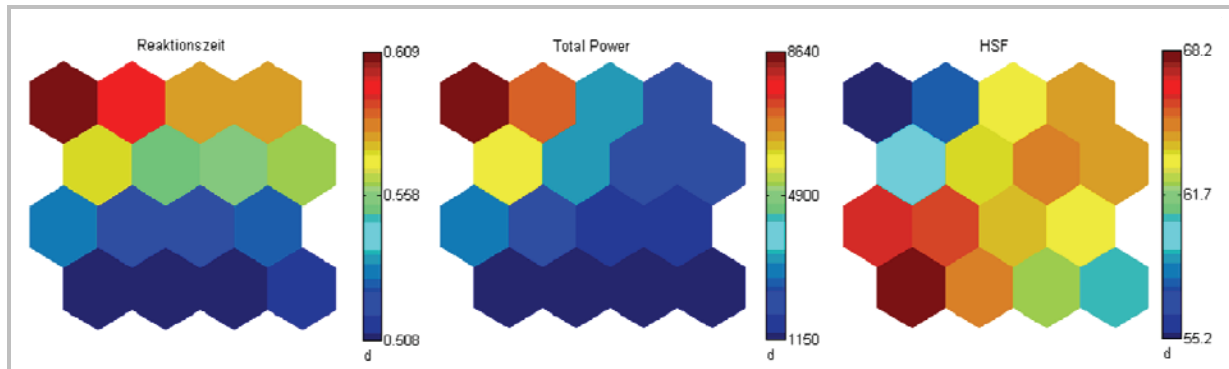


Abbildung 2.7-6: SOM der Gesamtvariabilität sowie der Herzschlagfrequenz in Ruhe und der Reaktionszeit im Vigilanztest bei den höher beanspruchten Untersuchungsteilnehmern.

2.7.4 Diskussion

2.7.4.1 Gesamtversuch

Ziel der Untersuchung war das Aufdecken von Zusammenhängen zwischen den physiologischen Indikatoren HSF und HRV sowie subjektiven und objektiven Maßen der Beanspruchung bei standardisierten psychometrischen Tests am Wiener Testsystem. Die verwendeten Laboraufgaben boten naturalistische Bedingungen, gleichzeitig wurde versucht den Einfluss von Confoundern wie orthostatische, zirkadiane, temperaturabhängige oder metabolische Varianzen oder das unterschiedliche Alter von Untersuchungspersonen zu begrenzen (Pfister et al. 2006). Generell erweist es sich als schwierig, lineare Korrelationen zwischen physiologischen Indikatoren und psychischen Variablen zu finden. Dies kann unterschiedliche Ursachen haben:

- Muskuläre Arbeit, die mit der Aufgabenbearbeitung einhergeht, beeinflusst die kardiovaskulären Variablen in einem größeren Ausmaß und überdeckt den Einfluss psychischer Belastungen (505).
- Das Belastungs-Beanspruchungsmodell und in Erweiterung die Auftrags-Auseinandersetzungskonzeption (550) weist auf eine weitere Schwierigkeit hin. Die Homogenisierung einer Gruppe bei psychischen Belastungstests bezüglich ihrer individuellen Leistungsvoraussetzungen, der emotionalen Grundgestimmtheit, ihrer Bewertung einer Aufgabe mit den daraus resultierenden emotionalen Dispositionen (Motivation etc.) und

Problemlösestrategien ist fast unmöglich. Daraus schlussfolgernd, können auch die physiologischen Reaktionen äußerst divers ausfallen.

- Verschiedene Tests erfordern unterschiedliche Modi der Informationsverarbeitung, eine Vermischung kann sich trotz ähnlicher subjektiver Beanspruchung in einer gegensätzlichen physiologischen Reaktion widerspiegeln.

Unter Ruhebedingungen finden sich die niedrigsten Herzschlagfrequenzen und die höchsten Ausprägungen der HF-Power, was auf den dominierenden vagalen Einfluss zurückzuführen ist. Während der Testphasen kommt es dagegen zu signifikanten Herzfrequenzerhöhungen. Beim sehr komplexen und im Mittel subjektiv beanspruchendsten Simkap-Test sind sie verglichen mit dem Determinationstests (signifikant) und dem Linienverfolgungstest (mit $p=0,079$ an der Signifikanzgrenze) geringer ausgeprägt. Bezogen auf den Gesamtversuch zeigen sich im Mittel außerdem die höchsten Werte der anteiligen und absoluten HF-Power. Dieser scheinbare Widerspruch zwischen dem Herzfrequenzverhalten und der subjektiven Bewertung kann verschiedene Ursachen haben.

Zum einen mag eine unterschiedliche muskuläre Aktivität während der jeweiligen Tests zu diesen Ergebnissen beigetragen haben. Allerdings sind die Anforderungen an die Extremitätenmuskulatur für alle Testverfahren sehr niedrig einzuschätzen. Inwieweit dennoch minimal variierende Anforderungen an den Stoffwechsel und/oder zentrale Mechanismen ursächlich sind, kann nicht abschließend bewertet werden.

Zum anderen kann unter spezifischer psychischer Belastung, wie zum Beispiel bei Kopfrechenaufgaben, in denen eine Abschirmung gegen Außenreize erforderlich ist, um eine möglichst hohe Leistung zu erzielen, kann es zu einer Herzfrequenzsteigerung und einer Absenkung der Herzschlagvariabilität kommen (551-553). Diese ist nicht durch einen erhöhten metabolischen Bedarf des Gehirns verursacht, sondern bewirkt vielmehr über eine vermehrte Stimulierung der Barorezeptoren (über eine Herzfrequenzerhöhung) eine Hemmung der kortikalen Reizverarbeitung. Umgekehrt findet sich bei aktiver Reizaufnahme eine Orientierungsreaktion die sich u.a. in Form schneller, vagal vermittelter Herzfrequenzabsenkungen zeigt. Dabei kehrt die Herzfrequenz allerdings wieder sehr schnell in die Ausgangslage zurück, so dass Effekte der Orientierungsreaktion auf die mittlere Herzfrequenz allenfalls gering, die Auswirkungen auf die HRV-Frequenzbänder dagegen deutlicher sein sollten. Lacey schreibt bei Betrachtung der Beziehung zwischen der „*Cardiac Deceleration*“ und kognitiver Leistungen (insbesondere bei sensomotorischen Anforderungen) der Herzrate eine Rolle bei der afferenten Kontrolle von zentralnervösen Prozessen zu. Allerdings ist dieser Standpunkt der „*Intake/Rejection*“-Theorie auch immer wieder in die Kritik geraten (554-556). Obrist sieht

die Modulation der kardialen Aktivität als Begleiterscheinung bzw. periphere Manifestation von zentralnervösen Steuervorgängen bei Aufmerksamkeitsprozessen („*Cardio-Somatic Coupling*“). Dabei geht die Beendigung somatischer Ereignisse mit entsprechenden Absenkungen der viszeralen Aktivität, z. B. einer Reduzierung der Herzschlagfrequenz, einher. Die Herzfrequenzabsenkungen resultieren aus der erhöhten vagalen efferenten Aktivität ebenso wie die gleichzeitige Abnahme der somatomotorischen Aktivität. Die Hemmung irrelevanter körperlicher Aktivität einhergehend mit einer Herzfrequenzabsenkung aufgrund des niedrigeren metabolischen Bedarfs begünstigt aufmerksamsfordernde Leistungen (557).

Wölk und Velden (558-560) modifizierten Lacey's Barorezeptorenhypothese dahingehend, dass nicht der Blutdruck, sondern die Herzfrequenz die entscheidende Variable für die Modulation der kortikalen Funktion darstellt. Hintergrund ist eine Synchronisation von elektrischer Hirnaktivität (EEG) und Herzschlag, die über die pulsierende Aktivität der Barorezeptoren vermittelt wird, und die zu einem Abfall der Hirnaktivität führt. Je geringer die Herzschlagvariabilität, desto eher erfolgt eine Synchronisation von HSF und EEG und umso negativer werden Reizaufnahme und -verarbeitung beeinflusst („*Cardiac Driving*“). Ein schneller, über den Vagus vermittelter Abfall der Herzschlagfrequenz bewirkt dagegen eine Desynchronisation und hebt die elektrische Hirnaktivität auf ein höheres Niveau. Reizaufnahme und Reizverarbeitung werden so grundsätzlich erleichtert.

Verschiedene Studien berichten von einer Herzfrequenzabsenkung bzw. einer Zunahme schneller Herzfrequenzänderungen als Zeichen eines erhöhten vagalen Anteils an der Herzfrequenzsteuerung auf aversive visuelle Stimuli oder auch angenehme verbalisierte Stimuli (561-563). Diese Absenkung der Herzschlagfrequenz ist ebenso als Orientierungsreaktion zu sehen, die auch bei einer Verarbeitung externer, als aversiv attribuerter Reize oder in einer als angenehm beurteilten Situation eintritt (552; 564). Dabei wurden allerdings immer wieder individual- oder geschlechtsspezifische Reaktionsmuster auf die verschiedenen emotionalen und kognitiven Belastungen ausgemacht (565-568). Der Simkap-Test erfordert die schnelle, konzentrierte Erfassung und Verarbeitung von visuell dargebotenen Mustern. Eine Erhöhung der vagalen Anteile an der Herzfrequenzmodulation mit der Folge einer Dissoziation von EEG und Herzschlag nach Wölk & Velden bzw. nach Lacey's *Intake/Rejection*-Theorie könnte bei dieser komplexen Aufgabenstellung leistungsfördernd wirken. So zeigten sich im Vergleich zum Vigilanztest mit geringer Ereignisfrequenz zwar signifikant höhere Herzschlagfrequenzen, dafür aber signifikant größere Werte für die anteilige HF-Power als Marker der vagalen Herzfrequenzmodulation. Hinsichtlich der muskulären Aktivität sind die beiden Testverfahren vergleichbar. Demgegenüber finden sich bei den Determinationstests zwar senso-

motorischen Anforderungen, die theoriekonform mit phasischen Herzfrequenzabsenkungen einhergehen könnten. Jedoch findet sich bei diesen Testverfahren ein anderes motorisches Anforderungsprofil. Das gesamte Untersuchungsdesign ließ eine Auswertung hinsichtlich einer direkten Kopplung von dargebotenem Reiz und der unmittelbar darauffolgenden Herzfrequenzreaktion nicht zu.

Bereits frühere Studien belegten den kardio-respiratorischen Einfluss auf die kognitive Leistung. Engel & Hildebrandt und andere (569-572) fanden eine inspiratorische Verkürzung und eine expiratorische Verlängerung der Reaktionszeit, wobei die Amplitude der Reaktionszeit-schwankung individuell stark variierte. Außerdem stellten sie bei Untersuchungen zum Einfluss des Menstruationszyklus auf die Reaktionszeit fest, dass diese in der ersten Hälfte des Zyklus (Follikelphase) sinkt, während sie in der zweiten Phase des Zyklus (Lutealphase) ansteigt. Interessant ist die Tatsache, dass die mittlere Herzfrequenz den Verlauf der Reaktionszeit in diesem Zeitraum widerspiegelt. Bei schnelleren Reaktionen befindet sie sich auf einem niedrigen Niveau, in der Phase langsamerer Reaktionen dagegen auf einem erhöhten Niveau. Der positive Effekt einer tonischen Herzschlagfrequenzabsenkung (vermutlich assoziiert mit einer HRV-Erhöhung) auf die Reaktionszeit ist in diesem Falle spekulativ, möglicherweise handelt es sich auch hier um ein begleitendes und nicht um ein kausales Phänomen. Belegt ist eine Assoziation von hoher Herzschlagvariabilität und besseren kognitiven Leistungen in einigen Studien (379; 380; 382). Unsere Studie liefert diesbezüglich konträre Ergebnisse: hohe Ausprägungen der absoluten Ruhe-HRV sind eher mit schlechteren kognitiven Leistungen verknüpft. Bei einem anderen Untersuchungsdesign fanden Zimmer et al. (573) vergleichbare Ergebnisse bei Reaktionszeitaufgaben in der Weise, dass Personen mit einer Ruhe-HSF unterhalb des Gruppenmedians (und einer nichtspezifischen elektrodermalen Ruhe-Aktivität oberhalb des Medians) langsamere Reaktionszeiten aufwiesen.

Betrachtet man jedoch die relativen Beiträge der einzelnen Frequenzbänder, zeigt sich eine eher vagal modulierte autonome Balance (niedriger LF/HF-Quotient) in Ruhe mit besseren Leistungen während verschiedener Tests assoziiert.

Eine differenzierte Betrachtung hinsichtlich der muskulären Beanspruchung der Tests kann weitere Ansatzpunkte für das zum Teil inkonsistente Verhalten von subjektiver Beanspruchung, Aufgabenkomplexität und physiologischen Parametern geben. Grundsätzlich ist die muskuläre Aktivität für das Bewältigen der verschiedenen Tests auf kleine Muskelgruppen beschränkt und meist dynamischer Natur. Bei der Bewältigung des Simkap wird im Gegensatz zu allen anderen Testformen, bei denen das Panel des Testsystems genutzt wird, nur eine Computer-Maus genutzt. Mit der Bedienung waren alle Probanden bereits vorher vertraut, die

Benutzung des Panels erforderte neben größeren Bewegungsamplituden möglicherweise auch ein höheres Maß an Aufmerksamkeit. Garde und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie belegen, dass die eigentliche, geistig herausfordernde Aufgabe keinen zusätzlichen Effekt auf die HRV-Parameter besaß. Als Referenzaufgabe diente eine Belastung, die ausschließlich muskuläre Belastungen durch Maus- bzw. Tastaturnutzung bedeutete. Auch die Variation von Maus- oder Tastatur hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die HRV oder HSF. Die Autoren bezweifeln die Aussagekraft der HRV-Frequenzparameter aufgrund des über die motorische Komponente der Aufgabenstellung hinaus nur geringen Einflusses mentaler Aufgaben auf das Frequenzspektrum (505). Bei unseren Untersuchungen ließen sich Interferenzen zwischen muskulär und mental bedingten HRV-Änderungen nicht ausschließen.

Ganz generell zeigen sich bei unseren Untersuchungen im Vergleich zur sitzenden Ruhe ein Anstieg der Herzschlagfrequenz, eine Absenkung der absoluten LF- und HF-Power, sowie Anstiege der LF-Power n.u. sowie des LF/HF-Quotienten. Ausgenommen den Simkap-Test finden sich in allen anderen Versuchen im Median Absenkungen der anteiligen HF-Power. Übereinstimmende Ergebnisse finden sich auch in der Literatur (188; 223; 373; 379).

2.7.4.2 Vigilanztest

Um den spezifischen Belastungsfaktor Daueraufmerksamkeit auch auf physiologischer Ebene erfassen zu können, wurde für den Vigilanztest eine Verlaufsdiagnostik der kardiovaskulären Parameter durchgeführt. In einem Testdesign mit niedriger kritischer Ereignisfrequenz liefert die klassische Aufmerksamkeitstheorie schlüssige Erklärungen für das Verhalten der Herzschlagfrequenz und ihrer Variabilität. Sie besagt, dass durch einen Mangel an Stimuli die tonische Aktivierung (*alertness*) abnimmt, was wiederum die generelle Bereitschaft zur Antwortreaktion senkt (574 zitiert in 575). Dabei lässt sich das „Vigilanz-Dekrement“, also der Abfall der Vigilanzleistung (meist nach etwa 15 Minuten), nicht bei allen Personen nachweisen. Abgesehen von der Art der Vigilanzaufgabe, die natürlicherweise einen Einfluss auf Sensitivitäts- und Leistungsdekrement (Übersicht dazu bei 576) besitzt, kann durch ein Aufwenden bzw. Beibehalten von geistiger Anstrengung (*mental effort*) als einem übergeordneten Mechanismus (577; 578) einem Leistungsabfall entgegengewirkt werden. Dabei widerspiegelt sich der mentale Effort in kardiovaskulären Parametern wie der Herzschlagfrequenz, ist aber auch Selbstberichten (NASA-TLX) zugänglich. Eine Absenkung der Herzschlagfrequenz im Verlauf kann auf einen Verlust der Aktivierung und der Kompensationsmöglichkeiten hinweisen (579). Besonders unter monotonen Bedingungen und Ermüdung findet sich ein HSF-Abfall (580; 581). HRV-Maße können diese Informationen aufgrund größerer Amplituden und anderer Reaktionsmuster noch erweitern, da die durch mentale Belastung hervorgerufene

Änderung der mittleren Herzschlagfrequenz im Allgemeinen nur drei bis sechs Schläge/Minute beträgt (582) und weitere Faktoren wie Muskularbeit (u. a. 361; 365; 583), emotionale Belastung, Umgebungstemperaturen (579) als Störvariablen auf die Herzfrequenzregulation Einfluss nehmen können. In unserer Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Abfall der Signalentdeckungsrate. Dieses Sensitivitätsdekrement war bei einer visuellen 30-minütigen *low-event-rate* Aufgabe nicht zu erwarten und bestätigt frühere Studien (576). Ein Anstieg der Reaktionszeit während des Vigilanztests (z. B. 584) als ein Leistungsdekrement, kann im Allgemeinen als Zeichen höherer Beanspruchung des Probanden interpretiert werden. Dies deckt sich bei unserer Studie mit der subjektiven Einschätzung und dem Verhalten der physiologischen Parameter – Personen mit höherer Beanspruchung zeigten einen höheren Anstieg der Reaktionszeit und der Herzschlagfrequenz sowie einen stärkeren Abfall der HRV. Die wahrgenommene Gefahr für die Aufrechterhaltung der Vigilanzleistung resultiert in einem verstärkten mentalen Effort, sichtbar in einem Abfall der HF-Power, einem Anstieg der HSF (n.s.), einer subjektiv höheren Beanspruchung und Einschätzung aufgewendeter Anstrengung.

Verschiedene Studien untersuchten den Einfluss des Trainingszustands (kardiopulmonale Leistungsfähigkeit; VO_2max) und der Ruhe-HRV auf kognitive Leistungen. Dabei fanden sich z. B. bessere Reaktionszeitleistungen bei Individuen mit ausgeprägter Ruhe-HRV (173; 379; 585; 586). Richards konnte bei Säuglingen mit ausgeprägter HRV geringere Ablenkung durch periphere Reize in Aufmerksamkeitssituationen feststellen als bei Säuglingen mit geringerer Baseline-HRV (587; 588). Die außerdem festgestellten Absenkungen der HSF und Anstiege der HRV (Respiratorische Sinusarrhythmie) während Daueraufmerksamkeitssituationen bei Kleinkindern sind konsistent mit einem Modell, demzufolge das vagale „firing“ während dauernder Aufmerksamkeit zu- und nach dem Ende der Aufmerksamkeitsaufgabe abnimmt (587-590). Suess und Mitarbeiter (591) fanden größere Absenkungen der respiratorischen Sinusarrhythmie assoziiert mit schlechteren Leistungen während Daueraufmerksamkeitsaufgaben bei 7-12jährigen Jungen, die im Mutterleib gegenüber Opiaten und Alkohol exponiert waren. Verschiedene Untersucher wiesen positive Assoziationen zwischen kognitiven Leistungen (z. B. schnellere mittlere Reaktionszeiten, weniger Fehler und mehr korrekte Antworten) während eines Daueraufmerksamkeitstests und einer hohen Ruhe-HRV nach (379; 380; 382). Die Ergebnisse stehen für einen positiven Effekt ausgeprägter Herzschlagvariabilität bei der Bewältigung von Aufgaben, die mit exekutiven Funktionen verknüpft sind (303; 379). Eine Zerteilung unserer Untersuchungspopulation bezüglich der Gesamtvariabilität im Frequenzbereich (Total Power) kann diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen. Statt-

dessen finden sich tendenziell zwar subjektiv geringere Beanspruchungen ($40,0 \pm 12,5$ vs. $28,5 \pm 16,7$; $p=0,089$) aber auch längere Reaktionszeiten ($0,51 \pm 0,04$ Sekunden vs. $0,55 \pm 0,07$ Sekunden, $p=0,089$) bei den Probanden mit ausgeprägter Ruhe-HRV. Andere signifikante Unterschiede ließen sich nicht feststellen. Bei einer Homogenisierung der Untersuchungsgruppe bezüglich der subjektiv wahrgenommenen Beanspruchung erbrachte die statistische Analyse Ergebnisse, die zunächst im Widerspruch zu den Ergebnissen von (379; 380; 382). So weisen Ruhe-HRV und Reaktionszeit im Vigilanztest starke Korrelationen in der Weise auf, dass mit zunehmender Ruheaussprägung der absoluten HRV-Frequenzparameter auch längere Zeit bis zur motorischen Antwort auf das kritische Signal verging. Das gilt allerdings nur für die stärker beanspruchten Probanden bzw. diejenigen, die angeben sich bei der Bewältigung der Aufgabe mehr angestrengt (Effort) zu haben. Außerdem erfolgten mehr richtige Antwortreaktionen, je höher die gemessene Ruheherzfrequenz der Probanden war. In anderen Studien wurde kein Effekt der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit und der Ruhe-HRV auf die Leistung in Reaktionszeitaufgaben festgestellt (348; 592). Bei unseren Untersuchungen wurde eine sehr leichte, „unterfordernde“ Form des Vigilanztests mit geringer kritischer Ereignisfrequenz gewählt und ist somit nicht ohne weiteres mit den angeführten Studien vergleichbar. Eine Absenkung der HRV, zum Teil assoziiert mit einer erhöhten HSF, ist in dieser Situation als ein Ausdruck allgemein gesteigerter Aktivierung zu sehen. Diese ist Basis für das Aufrechterhalten der Leistung und kann als kompensatorischer Mechanismus in reizarmen, monotonen Belastungssituationen interpretiert werden. Es scheint, zumindest bei differenzierter Betrachtung homogener Untersuchungsgruppen (hinsichtlich des aufgewendeten Efforts bzw. der subjektiven Gesamtbeanspruchung), für Probanden mit einer niedrigen absoluten HRV in Ruhe einfacher, den für die Bewältigung „unterfordernder“ Vigilanzaufgaben notwendigen psychophysischen Aktivitätszustand zu erreichen. Zwei Arbeitsgruppen verglichen Aufmerksamkeits- bzw. Reaktionsleistungen (u. a. während eines Daueraufmerksamkeitstests) und die Herzschlagvariabilität bei normal entwickelten und geistig retardierten Personen mit dem Ergebnis, dass bessere Leistungen bei den nicht retardierten mit einer als biologische Adjustierung interpretierten abgesenkten HRV während des Tests assoziiert war (593; 594). Bei den geistig retardierten Untersuchungspersonen kam es dagegen sogar zu einer Anhebung der HRV mit gleichzeitig schlechteren Leistungen bei visuellen Daueraufmerksamkeitstests oder einfachen Reaktionszeitaufgaben. Eine Interpretation unserer Ergebnisse hinsichtlich der HRV-Absenkung als biologische Adjustierung, die bei Personen mit geringerer Ruhe-HRV in den von uns angewendeten spezifischen Aufgaben leichter vollzogen werden kann, bedarf aber einer genaueren Untersuchung. Allgemein finden sich Absenkungen der

HRV und Anstiege der anteiligen LF-Power (595 u.a.) während aufmerksamkeitsfordernden Reaktionszeittests verglichen mit Ruhebedingungen. Insbesondere Unterdrückungen der absoluten LF-Komponente sind dabei die konsistentesten Manifestation vagalen Rückzugs und sympathischer Aktivierung. Diese regulativen Veränderungen werden in Situationen deutlich, in denen der Operateur angespannt ist und/oder mentaler Effort aufgewendet werden muss (356; 596-598).

Für die kurze, wenig fordernde Vigilanzaufgabe mit niedriger kritischer Ereignisfrequenz zeigten sich bei unserer Untersuchungsgruppe bezüglich Leistung und subjektiver Beanspruchung keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern. In der Literatur finden sich zu geschlechtsspezifischen Leistungsunterschieden unterschiedliche Ergebnisse. So konnten einige Untersucher keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Reaktionszeiten bei einer komplexen Flugführungssimulation oder der Leistung bei auditiven Vigilanzaufgaben feststellen (599; 600). Blatter und Mitarbeiter (601) hingegen untersuchten Personen unter Schlafdeprivation und fanden signifikant schnellere Reaktionszeiten bei Männern und tendenziell weniger Fehler bei Frauen bei einer psychomotorischen Vigilanzaufgabe. Auch andere Autoren berichten in Abhängigkeit von der Art der Vigilanzaufgabe Unterschiede in Leistung und subjektiver Beanspruchung (NASA-TLX) zwischen Frauen und Männern (602; 603).

2.7.4.3 Determinationstest

Bei der Bewältigung des Determinationstest ist das schnelle Reagieren auf visuelle und akustische Signale vonnöten. Mit den kognitiven Teilleistungen, wie dem Diskriminieren von Farben und Tönen, dem begrifflichen Fixieren relevanter Merkmale von Reizkonfiguration, Zuordnungsregeln und Bedienelementen und dem Auswählen relevanter Reaktionen nach instruierten oder im Testverlauf erlernten Regeln, konfundiert bei der Hannoverschen Form der emotionale Belastungsfaktor Zeitdruck. Der Einfluss motorischer Aktivität (Tasten- und Fußpedaldruck) auf das Frequenzspektrum und die HSF kann ebenfalls nicht gänzlich ausgeschlossen werden. So finden sich bei Konzentrationsleistungstests muskulär bedingte Herzfrequenzerhöhungen von zwei bis vier Schlägen/Minute (582). Wenige Studien thematisieren den Einfluss leichter körperlicher Aktivität bei der Bewältigung psycho-mentaler Belastungen auf die HRV. Boutcher und Boutcher (583) fanden bei gleicher subjektiv eingeschätzter Schwierigkeit und Aufmerksamkeit im Stroop-Test signifikant erhöhte HSF bei sprachlicher Formulierung der Antworten im Gegensatz zum Stroop-Test ohne verbale Antwortreaktionen. Ähnliche Befunde beim Stroop-Test bzw. Kopfrechnen liefern z. B. (604-606). Die Arbeitsgruppe um Sloan wies nach, dass bei Rechenaufgaben die Vokalisierung der Ergebnisse im Gegensatz zur reinen mentalen Ergebnisformulierung keine Auswirkungen auf die Herz-

schlagfrequenz hat, jedoch im HF-Band Interferenzen durch das Sprechen auftreten, die eine Absenkung der HF-Power verhindern (227). Auf dieser Basis sind zwei Interpretationen möglich. Zum einen können das Sprechen und damit die Aktivierung sympathischer Zentren zum Zwecke der metabolischen Unterstützung der fazialen Muskulatur einen signifikanten Einfluss auf die kardiovaskuläre Reaktivität haben. Zum anderen wirkt ein verändertes Atemmuster möglicherweise modulierend auf die HRV-Frequenzparameter.

Garde et al. fanden beim Vergleich einer Kombinationsaufgabe (mentale Belastung mittels Stroop-Test mit Nutzung von Computermouse bzw. -tastatur) versus einer Referenzaufgabe (nur physische Belastung durch äquivalente Maus- oder Tastaturbenutzung) am PC keinen signifikanten Effekt der zusätzlichen mentalen Belastung auf die HRV-Parameter (505). Allerdings zeigten sich bei der Benutzung der Maus – gekennzeichnet durch permanente Anforderungen an die Auge-Hand-Koordination – zumindest ein Trend für höhere anteilige LF-Power und für eine abgesenkte anteilige HF-Power bei der Kombinationsbelastung verglichen mit der Referenzaufgabe (nur Mausbenutzung ohne Stroop-Task). Berücksichtigt werden muss außerdem die kleine Untersuchungsgruppe von nur 10 Probanden, die die Verallgemeinerung der Ergebnisse bei kleinen Reaktionsamplituden generell erschweren. Die Auswertung des Modus „Tastatur“ erbrachte keinen Trend. Jedoch kann – im Gegensatz zur Maus-Nutzung – eine Automatisierung der Aufgabenbearbeitung einsetzen und besonders in der Referenzaufgabe, ohne zusätzliche geistige Anforderungen, zu konfundierenden Effekten führen. Dies erschwert die Interpretation der Daten. Lee und Park fanden bei einem Anstieg der mentalen Belastung einen Abfall der Sinusarrhythmie ohne Zunahme der Herzschlagfrequenz, wohingegen ein Anstieg der physischen Belastung zu einem signifikanten Abfall der Sinusarrhythmie und der HSF führte (361). Statische und dynamische *handgrip*-Übungen mit 25% der maximal möglichen Kraft besitzen keinen signifikanten Einfluss auf die mittlere R-R-Dauer. Jedoch steigen die anteiligen niedrigfrequenten Fluktuationen (LF-Power n.u.) um 13 Prozent. Diese Zunahme ist allerdings nur für statische Belastungen gut erkennbar (607). Die Änderungen für dynamische Arbeit kleiner Muskelgruppen wie bei unserer Untersuchung fallen deutlich geringer aus. Auch die Ergebnisse von Bergfors et al. (608) sprechen - basierend auf der HRV-Analyse - für eine signifikante Erhöhung der sympathischen Aktivierung bei wiederholter Armarbeit mit hohen statischen Anteilen. Bei unseren Untersuchungen nutzten wir zwei ähnliche Formen des Determinationstests mit dem Unterschied der (1) Aktivität kleiner Muskelgruppen der unteren Extremitäten (insbesondere *M. tibialis ant.*, *M. extensor hallucis longus*, *M. extensor digitorum longus*, *M. peroneus tertius*) und (2) dem erhöhtem Zeitdruck beim DT „Hannover“.

Die signifikanten Unterschiede im HRV zwischen „Rostock“ und „Hannover“ Ergebnisse aus dem Determinationsversuch lassen die Hypothesen zu, dass (1) der Einsatz kleiner Muskelgruppen der unteren Extremität keine Änderung der HSF, aber Änderungen im Frequenzspektrum bewirkt und/oder (2) der Belastungsfaktor Zeitdruck das HRV-Frequenzspektrum beeinflusst, nicht aber die mittlere HSF.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Lee und Park (361) finden sich keine relevanten und signifikanten HSF-Steigerungen in der Testsituation mit zusätzlicher Aktivität kleiner Muskelgruppen. Backs und Mitarbeiter (367) wiesen nach, dass bei der Bearbeitung von Trackingaufgaben mit variierender perzeptiver und motorischer Belastung, die Bewältigung der motorischen Komponente eher über Änderungen der parasympathischen Aktivität, die Beanspruchung reizverarbeitender kognitiver Prozesse dagegen eher über die sympathische Achse der autonomen Regulation beansprucht wird. Folgt man diesen Ansätzen, könnte die Situation „Zeitdruck“ eine signifikante Zunahme der anteiligen LF-Power, was als relative Zunahme der sympathischen Herzfrequenzmodulation gedeutet werden kann.

2.7.4.4 Linienverfolgungstest

Der LVT erfasst Aspekte der visuellen Orientierungsleistung bei der Verfolgung einfacher optischer Strukturen in einem komplexen Umfeld. Diese müssen zielgerichtet und unbeeinflusst von Störungen unter Zeitdruck verfolgt werden (selektive Aufmerksamkeit). Es kann vermutet werden, dass trotz aktiver Reizaufnahme eine Abschirmung gegen nicht relevante Reize über eine Herzfrequenzsteigerung, die ja gewissermaßen einen Störfaktor bei der aktiven Reizverarbeitung darstellt, in dieser Situation Vorteile bringt. Wahrscheinlicher ist jedoch eine andere Erklärung für die hohen Herzschlagfrequenzen im Vergleich zu anderen Testformen. Beim LVT finden sich leichte muskuläre Belastungen der oberen Extremitäten und des Schultergürtels mit vermehrten statischen Anteilen. Gonzalez-Camarena et al. (645) wiesen nach, dass es im Vergleich zur Ruhe bzw. zu dynamischen Belastungen auf dem Fahrradergometer (bei 30 bzw. 60% der VO_2max) bei statischen Belastungen der unteren Extremität mit 30% der willkürlichen Maximalkraft zu einer signifikanten Zunahmen der Total- und LF-Power kommen kann. Gleichzeitig stieg, gemessen an der Ruhebedingung, die HSF im Mittel um 12 S/min, wohingegen die absolute und anteilige HF-Power verglichen mit der Ruhebedingung keine signifikanten Änderungen aufwies.

Die Durchführung des LVT war neben den Anforderungen an die gezielte visuelle Wahrnehmung durch immer wieder unterbrochene Haltearbeit der oberen Extremitäten und des Schultergürtels mit weit weniger als 30 Prozent der maximal willkürlichen Kontraktion der beanspruchten Muskulatur gekennzeichnet. Es zeigten sich gegenüber Simkap und dem DT „Han-

nover“ trotz geringerer subjektiver Beanspruchung vergleichsweise hohe Herzschlagfrequenzen, mit gleichzeitig hohen Werten für die Total Power. Dies könnte den Einfluss der Haltearbeit widerspiegeln. Auch Princi et al. (609) fanden eine differenzierte sympatho-vagale Herzfrequenzmodulation bei unterschiedlichen Arbeitsweisen. Trotz vergleichbarer Herzschlagfrequenzen waren die Werte für LF und die LF/HF-Ratio bei statischen Muskelbelastungen höher als bei dynamischen.

2.7.4.5 Simultankapazitätstest

Demgegenüber finden sich beim Simultankapazitätstest ein – verglichen mit dem Linienverfolgungstest und dem Determinationstest sowie im scheinbaren Widerspruch zur subjektiv hohen Beanspruchung – ein Absinken der Herzfrequenz und ein Anstieg der HF-Power. Das Absinken der Herzschlagfrequenz und der Anstieg der HF-Power, als Indiz für schnelle vagal vermittelte Herzfrequenzänderungen, kann jedoch durch Entkopplung der kardiovaskulären von der elektrischen kortikalen Aktivität mit einer verbesserten Reizaufnahme- und Verarbeitung assoziiert sein. Dies ist beim Simkap, der zum überwiegenden Teil Anforderungen an Wahrnehmungsgenauigkeit und -schnelligkeit stellt, vorteilhaft. Die Nutzung einer Computermouse, im Gegensatz zur Nutzung des WTS-Paneels ist möglicherweise mit einer geringeren muskulären Aktivität verbunden und kann als Störvariable nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass die kardiovaskulären Parameter Herzschlagfrequenz und ihre Variabilität in der Lage sind unterschiedliche Belastungen am Wiener Test System abzubilden, auch wenn lineare Korrelationen mit den subjektiven Beanspruchungsmaßen und den objektiven Leistungsdaten nur bei sehr differenzierter Betrachtung herstellbar sind. Weitere Untersuchungen sowohl zum Einfluss geringer muskulärer Belastungen auf das HRV-Spektrum als auch hinsichtlich des Werts der Ruhe-HRV als Prädiktor für kognitive Leistungen erscheinen sinnvoll.

2.8 Beanspruchungsmodellierung bei standardisierten psychischen Belastungen auf Grundlage der HRV-Analyse

2.8.1 Problem und Zielstellung

Die im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Experimente waren die Grundlage für eine weitergehende Datenanalyse mit Methoden der künstlichen Intelligenz. Die mit der linearen Statistik ermittelten Zusammenhänge zwischen psychischen Indikatoren und den physiologischen Messdaten waren bei einer undifferenzierten Betrachtung der gesamten Untersuchungspopulation nur gering. Diese Tatsache widerspiegelt ein grundsätzliches Problem der psycho-

physiologischen Forschung. Insbesondere bei komplexen Aufgabenstellungen mit begrenzter Kontrolle konfundierender Einflüsse zeigen sich oft nur geringe Kovariationen zwischen physiologischen und psychischen Indikatoren. Bis heute gibt es keine Goldstandard-Methode zur Erfassung der psychischen Beanspruchung (353; 354; 610). Resultierend aus unterschiedlichen Belastungssituationen, individuellen Reaktionsmustern und -amplituden sowie unterschiedlich wahrgenommener und eingeschätzter Beanspruchung lassen sich oft nur schwerlich allgemeingültige Aussagen bezüglich der psychischen Beanspruchung treffen. Die Modellierung von einfach verständlichen Zusammenhängen zwischen peripher-physiologischen (z. B. HRV) und psychischen Indikatoren (z. B. subjektive Beanspruchung) lässt sich jedoch mit modernen Analyseverfahren erleichtern, wenn diese in der Lage sind, Unsicherheiten zu eliminieren. Ziel der Fuzzy-Modellierung war sowohl die Darstellung des Zusammenhangs zwischen Belastung, Leistung, subjektiver Beanspruchung und physiologischen Parametern, als auch die Entwicklung eines Modells zur Beanspruchungsschätzung auf Grundlage der Erfassung von Herzschlagfrequenz und -variabilität.

2.8.2 Methode

Es wird davon ausgegangen, dass die verwendeten komplexen Aufgabenanforderungen verschiedene Funktionsbereiche unterschiedlich stark beanspruchen. Diese Beanspruchung wird vom Subjekt teilweise wahrgenommen. Ebenso sollten diese Anforderungen - und weitere nicht erfasste bzw. unbekannte Einflüsse - Änderungen der autonomen Regulation bewirken und mittels HRV-Analyse nachweisbar sein. Sowohl bei der subjektiven Bewertung durch die untersuchte Person als auch bei der Messung physiologischer Indikatoren sind „Fehler“ zu erwarten. Mit „Fehlern“ sind beispielsweise Unsicherheiten gemeint, die durch unterschiedliche Motivationen, Einstellungen, Antworttendenzen oder durch physiologische Confounder, wie orthostatische und metabolische Varianzen bzw. individualspezifische Reaktionsmuster hervorgerufen werden. Im konkreten Fall wurden die auf individuelle Ruhewerte normierten Herzschlagfrequenzen und HRV-Parameter mit den Angaben über die subjektive Beanspruchung in den verschiedenen Anforderungskategorien des NASA-Task Load Index (individuell gewichtet, w_1 bis w_6) kombiniert und ein allgemeingültiges Modell für die Interpretation der physiologischen Daten entwickelt. Unsicherheiten (z. B. die spezifische Belastungssituation oder individuelle Besonderheiten wie Alter und Geschlecht, die unterschiedliche starke Indikatorsausprägung in Ruhe etc.) wurden zunächst eliminiert werden. Für eine individuelle Beanspruchungsschätzung werden diese Informationen im Nachgang wieder hinzugefügt. Der Ausgabewert resultiert in der individuellen Beanspruchung („Stress“) auf einer Skala von 0 bis 100 (orientiert am NASA-TLX).

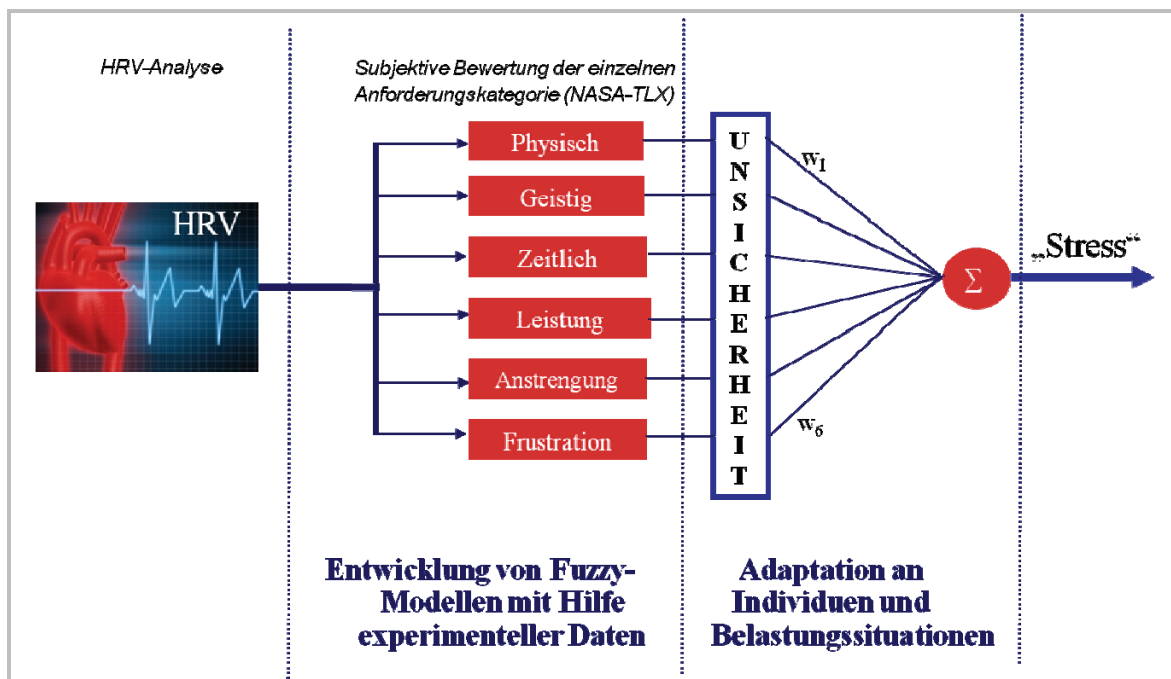


Abbildung 2.8-1: Ansatz der Fuzzy-Modellierung für die Schätzung der subjektiven Beanspruchung.

2.8.3 Ergebnis

Es wurde ein Modell entwickelt, dass als Eingabeparameter den individuellen Anstieg der HSF und HRV-Frequenzparameter unter standardisierter psychomentaler Belastung nutzt. Als Ausgabewert ergibt sich ein individueller Beanspruchungsindex skaliert zwischen 0 und 1, der sich an der subjektiven Bewertung der geistigen Anforderungen (NASA-TLX Subskala) orientiert. Auf der linken Seite von Abbildung 2.8-2 findet sich eine ungefilterte Darstellung der auf individuelle Ruhewerte normierten Herzschlagfrequenz, verschiedener HRV-Parameter und der geistigen Anforderungen (subjektiv bewertete geistige Anforderungen). Dabei lässt sich noch kein konsistentes Muster für die Interpretation der physiologischen Daten hinsichtlich der geistigen Beanspruchung der Untersuchungspersonen erkennen. Nach einer Filterung der Daten mittels Fuzzy-Logiken (392; 398; 520) kann eine Interpretation der Daten vorgenommen werden (Abbildung 2.8-2, rechts). So finden sich in Bereichen geringer geistiger Beanspruchung hohe Ausprägungen der normierten VLF-Power, in Bereichen hoher geistiger Beanspruchung zeigt sich ein Anstieg der LF-Power und der Herzschlagfrequenz. Die Kombination aller gefilterten HRV- und HSF-Parameter ermöglicht die eindeutige Zuordnung der subjektiven Beanspruchung über den gesamten Intensitätsbereich. Die entwickelten Fuzzy-Modelle sind selbst lernende System, die in der Regel umso genauer prognostizieren, je mehr experimentelle Daten eingespeist werden. Für die Entwicklung und das Training des Modells wurden die Hälfte der experimentellen Daten (HSF, HRV und NASA-TLX) ge-

nutzt. Eine Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit des Modells erfolgte mit der anderen, dem System nicht bekannten Hälfte der Daten. Abbildung 2.8-3 belegt die Güte des entwickelten Fuzzy-Modells für die untersuchte Population, denn fast alle vorhergesagten Beanspruchungswerte (Skala von 0-1, entspricht der NASA-TLX Skala 0-100) liegen auf bzw. in unmittelbarer Nähe der blauen Identitätslinie (=100%ige Übereinstimmung zwischen Vorhersage- und realem Messwert).

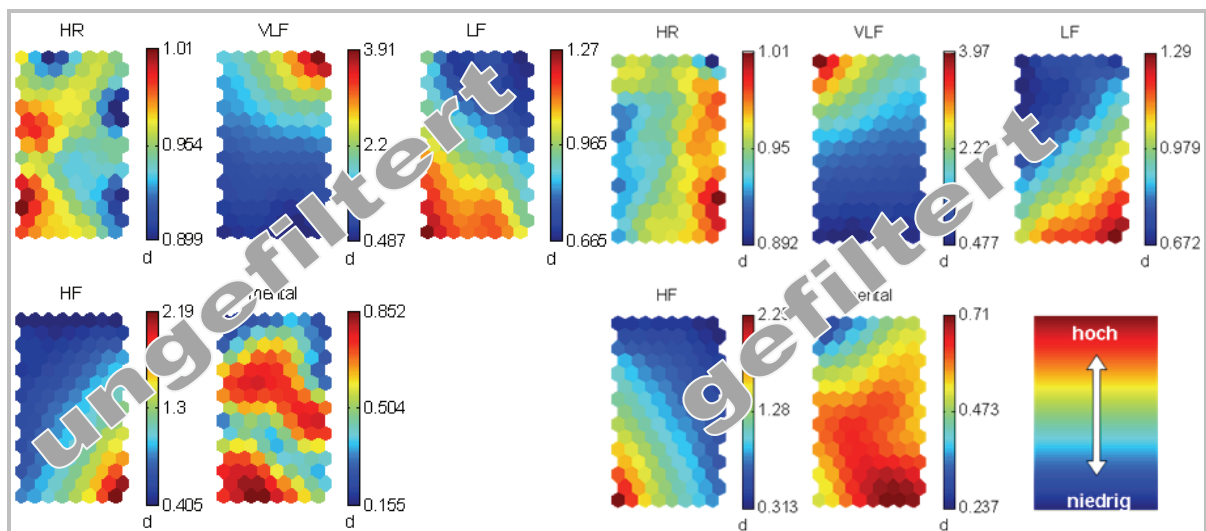


Abbildung 2.8-2: Self-Organizing-Map (SOM) der auf individuelle Baselines normierten HSF und HRV-Variablen neben der subjektiven geistigen Anforderung (NASA-TLX-Subkategorie) bei allen durchgeführten WTS-Versuchen vor der Fuzzy-Filterung (linke Seite) und nach der Fuzzy-Filterung (rechte Seite).

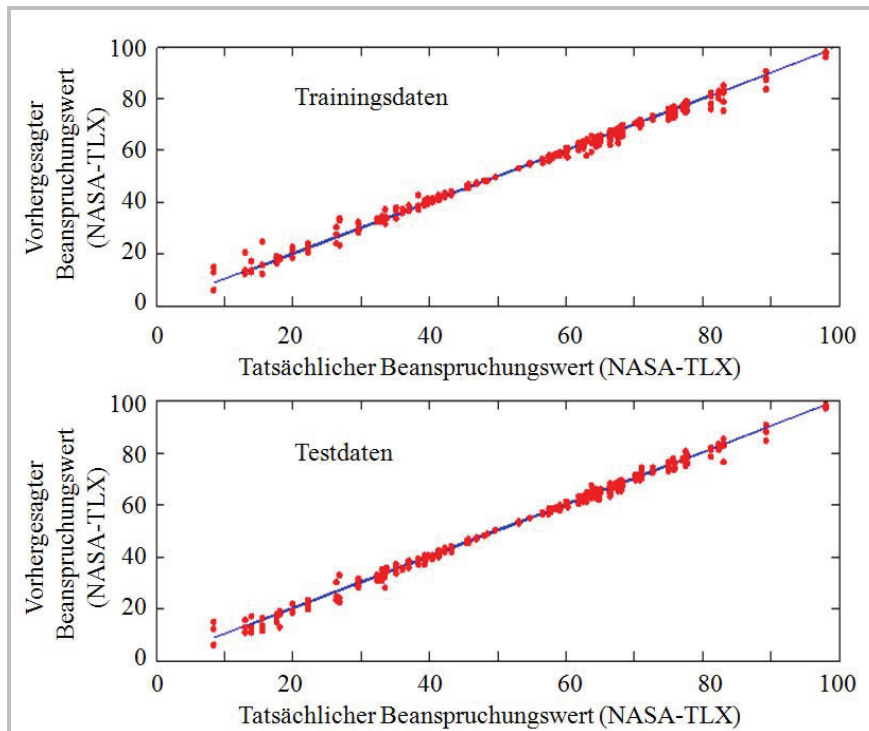


Abbildung 2.8-3: Vorhersagegenauigkeit des entwickelten Fuzzy-Modells für die Trainingsdaten (oben) und die Testdaten (unten), blaue Linie = Identitätslinie (entspricht 100%iger Übereinstimmung der vorhergesagten mit den im Experiment gewonnenen Beanspruchungsdaten).

2.8.4 Diskussion

Mit Hilfe der Fuzzy-Techniken lassen sich interpretierbare, allgemeingültige Zusammenhänge zwischen subjektiver Beanspruchung und Herzschlagfrequenz sowie ausgewählten HRV-Frequenzparametern bei standardisierten psychometrischen Laboruntersuchungen darstellen (vgl. 392; 520). Die Schätzung der subjektiven Beanspruchung der untersuchten Population auf Grundlage der HRV- und HSF-Analyse in Kombination mit Fuzzy-Techniken ist mit hoher Genauigkeit möglich.

2.9 Vergleichende Untersuchungen – Herzratenvariabilität bei unterschiedlichen Belastungsformen

Das nichtinvasive, mobile Monitoring physiologischer Größen wird bei verschiedensten Fragestellungen eingesetzt. Im Folgenden wurde untersucht, ob es mit Hilfe der HRV-Analyse gelingt, unterschiedliche Formen der Belastung gegeneinander abzugrenzen.

2.9.1 Problem- und Zielstellung

Um dieser Frage nachzugehen wurden die physiologischen Parameter der Herzaktivität (HSF und HRV) in Ruhe, bei leichter bis moderater körperlicher Belastung, bei standardisierten psychischen Belastungen und während orthostatischer Belastung (Kipptisch) verglichen.

2.9.2 Methodik

Versuchspersonen

20 Probanden (7 Männer, 13 Frauen, $26,2 \pm 5,46$ Jahre) absolvierten ein standardisiertes Testprotokoll, verteilt auf mehrere Untersuchungstage.

Sitzende Ruhe

Die 5-minütigen Ruhemessungen erfolgten im Sitzen und wurden vor, zwischen und nach den psychischen Belastungstests durchgeführt. Aus diesen zur Verfügung stehenden R-R-Datensätzen wurde letztendlich derjenige 3-Minuten Abschnitt ausgewählt, welche die niedrigste durchschnittliche Herzschlagfrequenz aufwies. Dieser diente dann weiterhin für die HRV-Frequenzanalyse. Ruhemessungen, die zeitnah zu den Belastungstests durchgeführt werden, unterliegen mitunter deren reaktiven Einflüssen. Durch eine gewisse Erwartungshaltung hinsichtlich einer folgenden Aufgabe, können Baselinewerte höher ausfallen. Aber auch Ruhemessungen im Anschluss an ein Experiment können durch ein individuell unterschiedliches Erholungsverhalten nicht repräsentativ sein. Eine Übersicht zur Problematik adäquater Baseline-Level findet sich z. B. bei (611). In der vorliegenden Studie wurde der Ruheabschnitt mit der geringsten Herzschlagfrequenz ausgewählt, ausgehend von der Vermutung, dass in diesem die geringste Aktivierung und damit die größte Näherung an eine adäquate Baseline vorlagen.

Liegende und stehende Ruhe (Kipptischuntersuchungen)

Alle Versuchspersonen absolvierten eine standardisierte Kipptischuntersuchung. Die Messung der R-R-Intervalle erfolgte über jeweils 10 Minuten im Liegen und nach dem passiven Kippen in die aufrechte 70°-Position. Die erste Minute eines jeden Abschnittes wurde von der HRV-Analyse ausgeschlossen. In die Auswertung gingen ausschließlich die Mittelwerte der drei

aufeinander folgenden 3-Minuten-Abschnitte einer jeden Phase ein. Im Folgenden werden diese Untersuchungsabschnitte als Kategorien 'Liegende Ruhe' bzw. 'Stehende Ruhe' bezeichnet.

Psychische Belastungen (WTS)

An zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungstagen wurden insgesamt 5 verschiedene Testverfahren am Wiener Testsystem absolviert, welche ein breites Spektrum an kognitiven Fähigkeiten überprüfen. Dabei wurden vorwiegend sensomotorische Leistungen bei Einfach- und Mehrfachwahlreaktionsaufgaben, bei einer Vigilanz- und einer Linienverfolgungsaufgabe geprüft. Nur in einem Testverfahren wich das Belastungsschema teilweise von diesen Belastungsschemata ab. Im Simultankapazitätstest mussten zeitweise einfache Rechenaufgaben gelöst und Gedächtnisinhalte memoriert werden. Von jeder Versuchsperson wurde jeweils ein Wert für die verwendeten physiologischen Indikatoren ermittelt, der sich aus der Mittelung dieses Indikators über alle Testverfahren ergab. Für die Analyse und Auswertung wurden diese Werte undifferenziert der Kategorie „Psychische Belastung“ zugeordnet.

Physische Belastung (Spiroergometrie)

Sie umfasste einen stufenförmigen Belastungstest auf einem dem Fahrradergometer (ER 900, Fa. Jäger). Es wurden permanent verschiedene Parameter des Gasaustauschs (z. B. Atemminutenvolumen, Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe etc.) und am Ende jeder Belastungsstufe die Blutlaktatkonzentration aus dem hyperämisierten Ohrläppchen bestimmt. Um den Einfluss von leichter körperlicher Belastung auf die sympathovagale Balance zu ermitteln, wurde als Anfangsbelastung eine 30 W gewählt. Der Belastungsanstieg betrug 30 W, die Stufendauer 5 Minuten und die Maximalbelastung 90 W. Aus den 5-minütigen R-R-Intervallaufzeichnungen wurden repräsentative 3-minütige Abschnitte für die Frequenzanalyse der R-R-Intervallzeitreihen ausgewählt.

2.9.3 Ergebnisse

Unter physischer Belastung erreichten die Untersuchungspersonen im Mittel die höchsten, während liegender und sitzender Ruhe die niedrigsten Herzschlagfrequenzen (Abbildung 2.9-1). Die Herzschlagfrequenzen bei psychischer Belastung sind mit denen in stehender Ruhe vergleichbar.

Beim spiroergometrischen Stufentest waren die von den Männern erreichten absoluten Maximalleistungen höher. Dem entsprechend zeigten die Frauen bereits auf niedrigen Belastungsstufen eine höhere kardiale Beanspruchung. Der Begriff „geschlechtsspezifisch“ wird im folgenden Kontext unter dem Vorbehalt verwendet, dass die Unterschiede primär durch eine

unterschiedliche Konstitution und physische Leistungsfähigkeit hervorgerufen werden. Der Unterschied im Herzfrequenzanstieg ist für alle drei Stufen (30, 60 und 90 W) sehr signifikant ($p < 0,01$). Hoch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern finden sich ebenfalls für den Abfall der Total Power und der absoluten LF- und HF-Power, allerdings erst bei Belastungen von 60 und 90 W. Bezogen auf individuelle Ruhewerte weist die anteilige HF-Power (HF-Power n.u.) sowohl bei physischer als Belastung, als auch bei allen anderen Formen keine Geschlechterspezifität auf.

Verglichen mit sitzender Ruhe zeigt sich unter der psychischen Belastung für die Männer ein Anstieg im Median um 12,7 S/min (1. Quartil: 10,9 S/min, 3. Quartil: 14,1 S/min), für die Frauen um 14,6 (1. Quartil 10,1 S/min, 2. Quartil: 17,9 S/min). Dieser Geschlechterunterschied ist statistisch nicht signifikant.

Betrachtet man den Verlauf der Total Power findet sich ein der Herzschlagfrequenz entgegengerichteter Trend. Mit zunehmender körperlicher Belastung erfolgt eine deutliche Abnahme der Gesamtvariabilität (Abbildung 2.9-2). Die Total Power zeigt während sitzender Ruhe die höchsten Werte. In liegender Ruhe, während psychischer Belastungen und bei stehender Ruhe erfolgt im Median eine Abnahme auf ca. 60% der Baselinewerte (= Werte bei sitzender Ruhe). Allerdings ist der Unterschied zwischen sitzender und liegender Ruhe statistisch nicht signifikant ($p = 0,093$). Im untersuchten Kollektiv geht die stufenförmig progressive Belastung durch die Fahrradergometrie mit einer überproportionalen Verminderung der Gesamtvariabilität einher (Abbildung 2.9-2).

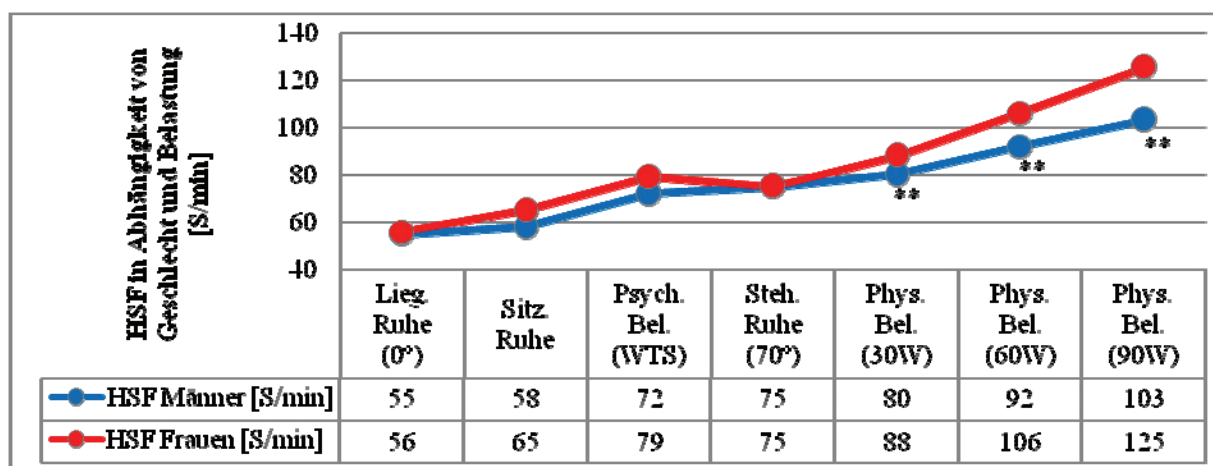


Abbildung 2.9-1: Herzschlagfrequenzverhalten bei unterschiedlicher Belastung differenziert nach Geschlecht (hochsignifikante Geschlechtsunterschiede mit ** gekennzeichnet)

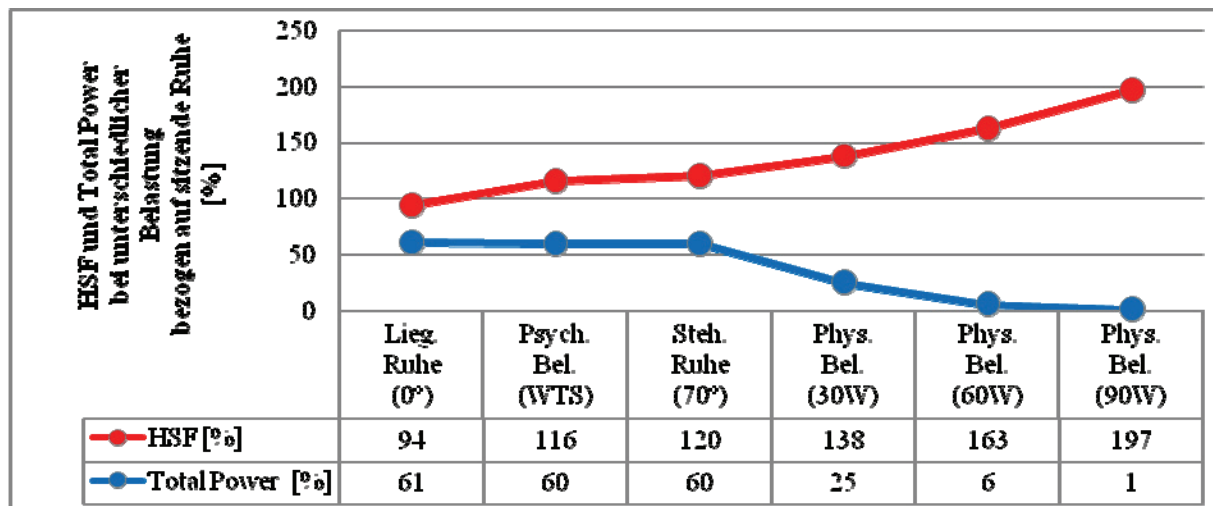


Abbildung 2.9-2: Mediane der prozentualen Herzschlagfrequenz und der Total Power bei unterschiedlicher Belastung, jeweils bezogen auf individuelle Ruhewerte im Sitzen (N=20). Herzschlagfrequenz nicht signifikant verschieden bei Psychischer Belastung vs. Stehende Ruhe und Liegende Ruhe vs. Sitzende Ruhe. Alle anderen Paarungen hoch signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). Signifikante Unterschiede der Total Power: Psychische Belastung vs. Liegende Ruhe ($p = 0,052$), vs. Stehende Ruhe ($p = 0,086$), Stehende Ruhe vs. Liegende Ruhe ($p = 0,062$) Sitzende Ruhe vs. Liegende Ruhe ($p = 0,093$), vs. Stehende Ruhe ($p < 0,05$), alle anderen Paarungen: $p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$.

Analog dem Verlauf der Total Power zeigen sich signifikante Unterschiede in der Ausprägung der absoluten HF-Power zwischen den einzelnen Belastungen. In liegender und sitzender Ruhe finden sich in der Regel die höchsten Ausprägungen der HF-Power, bei dynamischer Beinarbeit mit 90 W die niedrigsten. Für eine Belastung von 30 W und psychische Belastungen finden sich für die Frauen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der absoluten HF-Power, bei den Männern ist diese tendenziell höher bei physischer Belastung ($p = 0,063$). Für die anteilige HF-Power finden sich die höchsten Werte bei leichter physischer Belastung (30 W) und im Liegen. Diese beiden Belastungskategorien unterschieden sich dabei signifikant von allen anderen (Ausnahme: liegende Ruhe vs. physische Belastung mit 60 W, $p = 0,073$ und physische Belastung mit 30 W vs. sitzende Ruhe). Die LF/HF-Ratio verhält sich zur anteiligen HF-Power n.u. annähernd reziprok. Im Median finden sich noch etwas stärkere Auslenkungen des Parameters (Abbildung 2.9-3).

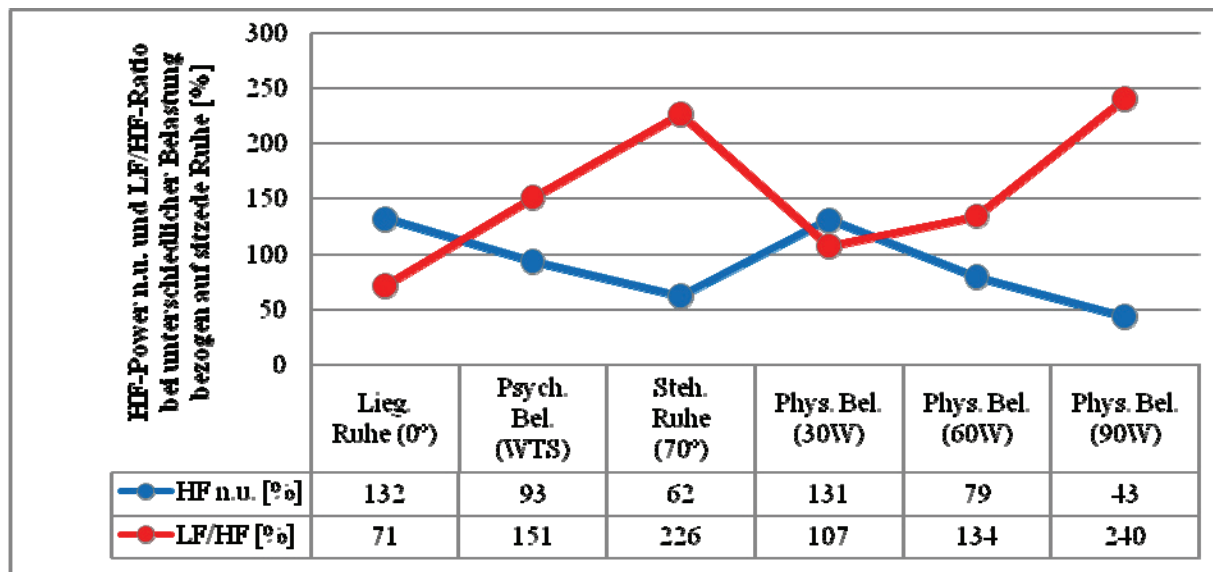


Abbildung 2.9-3: Mediane der prozentualen anteiligen HF-Power und LF/HF-Ratio bei unterschiedlicher Belastung, jeweils bezogen auf individuelle Ruhewerte im Sitzen (N=20). Signifikante Unterschiede der HF-Power n.u.: Psychische Belastung vs. Liegende Ruhe ($p<0,01$), vs. Stehende Ruhe ($p<0,05$), vs. Physische Belastung mit 30 W ($p<0,05$). Liegende Ruhe vs. Stehende Ruhe ($p<0,001$), vs. Sitzende Ruhe ($p<0,01$). Stehende Ruhe vs. Physische Belastungen mit 30 bzw. 60 W ($p<0,01$ bzw. $0,05$), vs. Sitzende Ruhe ($p<0,05$). Sitzende Ruhe vs. Physische Belastung bei 90 W ($p<0,05$). Physische Belastung mit 30 vs. 60 W ($p<0,05$), 30 vs. 90 W ($p<0,01$) und 60 vs. 90 W ($p<0,01$). Signifikante Unterschiede der LF/HF-Ratio: Sitzende Ruhe vs. Liegende Ruhe (n. s.), vs. Physische Belastung mit 30, 60, 90 W (n. s.), Psychische Belastungen vs. 30, 60 W (n. s.) und Liegende Ruhe vs. Physische Belastung mit 30 W (n.s.). Alle anderen Paarungen signifikant bzw. sehr signifikant verschieden (Friedman-Test und Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben).

2.9.4 Diskussion

Die höhere Herzschlagfrequenz unter körperlicher Belastung ist als Indiz für den höheren metabolischen Bedarf des Organismus verglichen mit Ruhewerten und bei psychischer Belastung zu sehen. Sie widerspiegelt die tonischen Änderungen der autonomen Herzfrequenzmodulation. Auch die Power im HF-Band bzw. die Respiratorische Sinusarrhythmie werden als Index des vagalen Herztonus gesehen. Darüber hinaus finden sich auch Änderungen in der RSA-Amplitude, die nicht durch Änderungen des vagalen Tonus hervorgerufen werden. So können beispielsweise Variationen von Atemzugvolumen und Atemfrequenz Änderungen der RSA-Amplitude bewirken (98; 121). Unter leichter körperlicher Belastung (30W) ist der Anteil dieser hochfrequenten Änderungen höher als bei psychischer Belastung, in sitzender oder stehender Ruhe bzw. bei höheren physischen Anforderungen und erreicht Werte, die denen in liegender Ruhe vergleichbar sind. Hintergrund ist möglicherweise die bewusstere und damit vertiefte Atmung bei physischen Belastungen, welche zu einer proportionalen Erhöhung der RSA führen kann. Auch die Verwendung einer Gesichtsmaske, notwendig für die Gasanalytik bei der Spiroergometrie, kann zum einen zu einer mehr bewussten Atemweise beigetragen

haben und zum anderen durch die Erhöhung des Totraumvolumens einen weiteren Reiz zur Ökonomisierung von Ventilation und Perfusion darstellen. Furutani et al (643) fanden ähnliche Ergebnisse, indem sie zeigen konnten, dass der LF/HF-Quotient beim Übergang vom Liegen zum Sitzen zunahm, allerdings bei der Verwendung einer Gesichtsmaske wieder mit den Liegend-Werten vergleichbar war.

Die fast bei allen Wirbeltieren zu findende respiratorische Sinusarrhythmie (612) bewirkt einen effektiveren Gasaustausch in der Lunge, indem Durchblutung und Ventilation einander angepasst werden. Unnötige Herzschläge während der Expiration werden unterdrückt (Abnahme der HSF in der Ausatemphase), wohingegen es während der Inspiration zu einer Zunahme von Herzschlagfrequenz und rechtsventrikulärem Auswurfvolumen bei gleichzeitiger Erhöhung des Lungenvolumens kommt (135; 612-615). Somit erfolgt zum Zeitpunkt einer starken Lungenfüllung eine stärkere Durchblutung der Alveolen. Von einigen Untersuchern wird die RSA vorwiegend als Ruhefunktion des kardiopulmonalen Systems beschrieben, die nur indirekt mit dem vagalen Tonus verbunden ist (99). So kann ein Anstieg der RSA unabhängig vom Atemmuster und autonomer Balance als physiologische Antwortreaktion auf Hyperkapnie gesehen werden kann (615). Auch bei unseren Untersuchungen waren die höchsten Werte in liegender Position zu verzeichnen. Tullpo et al. (615; 616) stellten unter leichter körperlicher Belastung (Gehen mit 4 km/h) eine Abnahme der absoluten Frequenzpower verglichen mit liegender Ruhe fest. Die anteilige HF-Power war unter dieser Belastung ebenfalls niedriger, zeigte jedoch verglichen mit Werten ermittelt in 60° aufrechter Position (Kipptischuntersuchung) tendenziell eine Erhöhung. Die eigenen Studien zeichneten sich durch einen starken und hochsignifikanten Anstieg der HF-Power n.u. von der aufrechten 70°-Position zu leichter körperlicher Belastung (30W) aus. Ursache können zum einen der höhere Kippwinkel (vgl. Tullpo et al.: 60°) sowie die geringere orthostatische Belastung durch die sitzende Position auf dem Fahrrad (vgl. Tullpo et al.: Gehen auf dem Laufband) und der bereits angesprochen Effekt eines modifizierten Atemmusters sein. Dem schnellen exponentiellen Abfall der absoluten HF-Power geschuldet, nahm die HF-Power n.u. dagegen bei höheren Belastungsintensitäten wieder ab.

Interessanterweise fanden Perini und Mitarbeiter (478) bei einem älteren Probandenkollektiv (mittleres Alter: 74 Jahre) eine Zunahme der HF-Power n.u. bei ansteigender metabolischer Belastung. Sie folgern, dass die anteilige Frequenzpower die autonome Regulation unter physischer Belastung nicht widerspiegeln kann. Auch bei unseren Untersuchungen zeichnete sich die anteilige HF-Power durch einen Anstieg aus, der allerdings erst bei Intensitäten über 80% der individuellen maximalen Sauerstoffaufnahme auftrat. Die Ursache liegt vermutlich in ei-

ner Entkopplung von hochfrequenten Herzfrequenzvariationen und autonomer Dynamik in Folge einer verstärkten Atemmechanik (siehe auch Kapitel 1.2.4.4 und 2.4).

Die von Fagraeus und Linnarsson (617) berichteten Ergebnisse weisen auf einen weiteren Mechanismus hin, der das Powerspektrum auf der ersten Belastungsstufe in Richtung einer verstärkten anteiligen HF-Power beeinflussen könnte. Genannte Arbeitsgruppe führte Blockadeversuche (autonome sympathische Blockade mit Propranolol, parasympathische Blockade mit Atropin) bei leichter dynamischer Arbeit durch. Nur unter β -adrenerger Blockade, nicht aber unter Atropin-Gabe prägte sich ein typisches Muster des Herzfrequenzverlaufs aus. Diese Herzfrequenzfluktuationen erklärten sie folgendermaßen: direkt nach dem Beginn einer leichten körperlichen Belastung kommt es zu einem schnellen vagalen Rückzug, gekennzeichnet durch einen Anstieg der Herzschlagfrequenz (HSF \uparrow) der von einem vorübergehenden Anstieg des vagalen Tonus (HSF \downarrow) gefolgt wird. Erst nach 60-90 Sekunden erreicht der vagale Effekt wieder ein stabil niedriges Niveau (HSF \downarrow). Aufgrund einer kurzen ca. 45 Sekunden dauernden Referenzphase vor dem eigentlichen Test könnte ein solcher transienter Wiederanstieg der vagalen Erregung in den Bereich der 30W-Stufe bei der Fahrradergometrie fallen.

Die Ausprägungen der LF/HF-Ratio verlaufen zu denen der anteiligen HF-Power n.u. in etwa reziprok. Allerdings sind die Auslenkungen des Parameters stärker ausgeprägt.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen folgende Schlüsse zu: Leichte körperliche Belastung bei dynamischer Arbeitsweise könnte positive Effekte im Sinne einer mehr vagal modulierten Herzfrequenzsteuerung hervorrufen. Eine Verlagerung der sympatho-vagalen Balance in Richtung einer stärker vagal modulierten Regulation ist dabei zunächst als ein Steuermechanismus zu verstehen, der eine Ökonomisierung von Ventilation und Perfusion bewirkt. Unter psychomentalen- und emotionalen Belastungen besteht ein vergleichsweise geringer metabolischer Bedarf, eine Abstimmung der Atem- und Herzfunktionen erscheint dabei nicht notwendig bzw. die in Ruhe als ressourcensparender Mechanismus angesehene respiratorische Sinusarrhythmie wird durch emotionale und kognitive Reaktionen, mit einem abnehmenden parasympathischen und einem zunehmenden sympathischen Effekt, in ihrer Höhe verändert. Die Anpassung an unterschiedliche Belastungen scheint eine differenzierte Aktivierung der autonomen Kontrollsysteme zu bewirken (361; 367). Vor dem Hintergrund des „autonomen Raums“ (370) können unterschiedliche Belastungen reziprok hemmende bzw. fördernde, koinhibierende oder koaktivierende Effekte auf die sympathisch-parasympathische Steuerung der Herzaktivität entfalten. Abbildung 2.9-4 stellt diese Interpretation der vorliegenden Ergebnisse schematisch dar.

Die Herzfrequenzerhöhung von sitzender Ruhe zu psychischer Belastung ist bei unseren Untersuchungen im Median vergleichbar mit derjenigen, die durch die orthostatische Belastung in stehender Ruhe ausgelöst wird. Die Analyse der Frequenzbänder kann zunächst einen unterschiedlichen autonomen Modus der Herzfrequenzmodulation bei diesen unterschiedlichen Belastungen nahelegen, die durch eine alleinige Analyse der mittleren Herzfrequenz nicht ersichtlich wird. So könnte die stärkere Ausprägung der anteiligen HF-Power während der psychischen Belastungen mit orientierenden Reaktionen begründet werden. Bei Darbietung neuer Reize finden sich schnelle, vagal kontrollierte Abnahmen der Herzfrequenz, die sich in einem Anstieg der HF-Power widerspiegelt. Allerdings ist im Verlauf ein Gewöhnungseffekt möglich. Das heißt, mit abnehmendem Neuheitswert der dargebotenen Reize geht auch eine geringere Auslenkung der Herzfrequenz einher (618). Darüberhinaus bewirken möglicherweise bereits geringe Differenzen hinsichtlich Art und Intensität der physischen Belastung, wie z. B. Lageänderungen oder leichte Beinbewegungen, deutliche Effekte auf HRV-Parameter, die fälschlicherweise als Änderungen der autonomen Kontrolle interpretiert werden könnten (98; 383).

Grundsätzlich ist die Interpretation der HRV-Frequenzparameter hinsichtlich der autonomen Regulation bei sehr unterschiedlichen Belastungen schwierig. Sowohl atmungsbedingte Einflüsse, als auch durch kleinste aktive Bewegungen ausgelöste Effekte auf das Frequenzspektrum sind aufgrund der angewendeten Methodik nicht gänzlich auszuschließen. Allerdings bezweifeln verschiedene Untersucher die Notwendigkeit der Atmungskontrolle insbesondere unter Bedingungen, bei denen es zu keiner starken physischen Belastung kommt (619). Unabhängig von diesen Diskussionen zeigt sich bei unseren Untersuchungen für die HRV jedoch aus statistischer Sicht ein Mehrwert gegenüber der reinen HSF-Analyse, wenn es darum geht, unterschiedliche Belastungen auf Grundlage physiologischer Kennwerte zu unterscheiden.

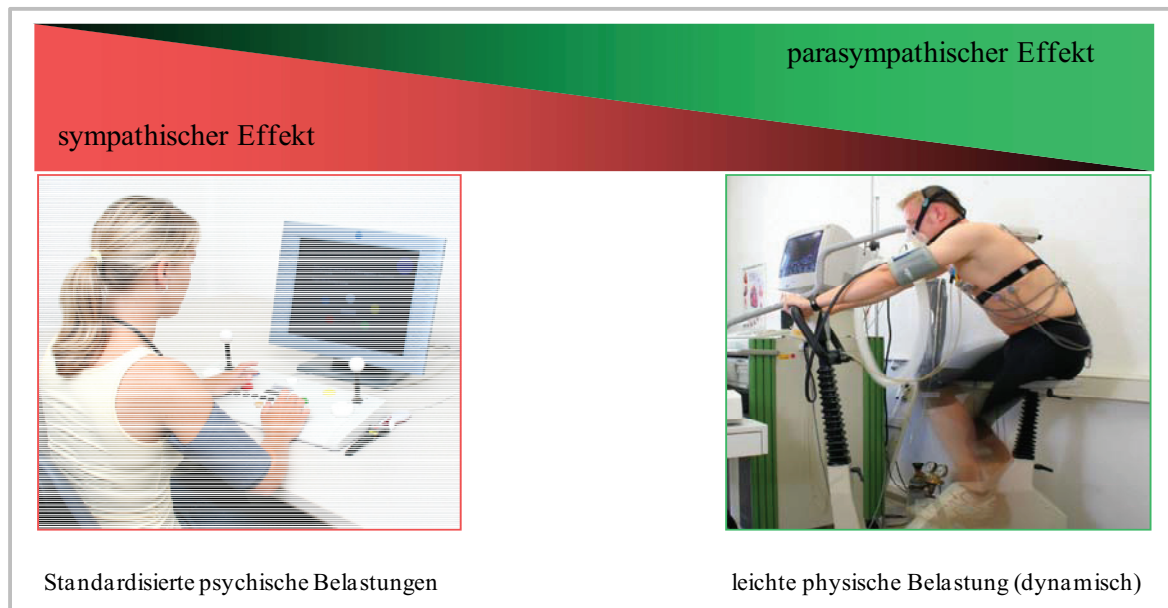


Abbildung 2.9-4: Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Herzfrequenzvariabilität bei unterschiedlichen Belastungsformen

2.10 HRV als Bindeglied zwischen Beanspruchungsermittlung und medizinischer Risikostratifizierung

Neben einer Absenkung der HRV als Antwort auf physische und psychische Belastungen wird eine reduzierte HRV in Ruhe auch mit schlechteren kognitiven Leistungen in Zusammenhang gebracht (z. B. 379; 380). Hintergründe sind die engen funktionellen Beziehungen zwischen autonomen Regelzentren und kortikalen Strukturen, die für Aufmerksamkeit, Motivation, Affekte und exekutive Funktionen verantwortlich sind (303; 381; 382). In der klinischen Medizin hat der Parameter Herzratenvariabilität vor allem prognostischen Wert bei Herzerkrankungen (z. B. 203; 243; 620-622). Viele Studien legen außerdem nahe, dass eine eingeschränkte HRV die Folge von chronischen Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder Adipositas ist (623). Allerdings wird auch vermehrt über die Rolle der HRV als Spiegel der parasympathischen Aktivität bei der Genese dieser Krankheiten diskutiert, weil eine verminderte HRV in Risikogruppen bereits vor der klinischen Manifestation auftreten kann (262; 265; 624; 625). Die psychobiologische Forschung versucht u. a. den Beitrag akuter und chronischer psychischer Belastungen bei der Pathogenese kardiovaskulärer Ereignisse zu untersuchen.

2.10.1 Problem- und Zielstellung

Insbesondere der Wandel in der Arbeitswelt vor dem Hintergrund der derzeitigen demografischen Entwicklung wird eine Zunahme psychischer Beanspruchungen bei gleichzeitiger Abnahme körperlicher Betätigung der Arbeitnehmer bewirken, was als eine Ursache für das gehäufte Auftreten von Hypertonie, Herzerkrankungen, aber auch Diabetes und Adipositas diskutiert wird.

Gleichwohl ist der Beitrag moderner Arbeitsplätze an diesem Geschehen schwierig abzuschätzen und darf grundsätzlich nicht isoliert betrachtet werden (531). Sicher ist jedoch, dass gesundheitlich relevante somatische Veränderungen durch eine chronische autonome Dysbalance im Zuge psychischer Herausforderungen auftreten können. Da in unserer Zeit die meisten Menschen psychischem Stress ausgesetzt sind, werden Instrumente benötigt, um die Art und Höhe kardiovaskulärer Reaktivität auf psychische Stressoren einfach abschätzen zu können. Der Parameter Herzratenvariabilität kann in diesem Kontext als Bindeglied zwischen aktueller Beanspruchungsforschung und medizinischer Risikostratifizierung gesehen werden. Mit dieser Studie sollte untersucht werden, ob signifikante Differenzen zwischen Gruppen mit unterschiedlicher sympatho-vagaler Balance sowohl hinsichtlich der physiologischen Antwort auf psychomentalen Stress als auch bezüglich des Auftretens klassischer kardiovaskulärer

Risikofaktoren nachweisbar sind. Der bei der Datenanalyse im Kapitel 2.7 ermittelte starke Zusammenhang zwischen der sympatho-vagalen Balance in Ruhe und der Leistung in unterschiedlichen psychomotorischen/kognitiven Belastungstests in einer kleinen Untersuchungsgruppe jüngerer Alters war ein weiterer Anstoß für die nachfolgende Studie. So sollte außerdem geklärt werden, ob in einer größeren Population mittleren Alters die erwähnten Zusammenhänge zwischen kognitiven Leistungen und der Ruhe-HRV zu finden sind.

2.10.2 Methodik

Die Analyse wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität Magdeburg durchgeführt. Am dortigen Institut wurden auf freiwilliger Basis insgesamt N= 248 klinisch unauffällige Probanden, 85 Frauen ($47,3 \pm 7,6$ Jahre) und 163 Männer ($47,5 \pm 6,7$ Jahre), untersucht. Für jeden Probanden wurden klassische Risikofaktoren für das Herz-Kreislauf-Erkrankungsrisiko ermittelt. Diese basierten auf dem PROCAM-Score (626) und wurden in dieser Studie modifiziert. Es wurden folgende Parameter ermittelt: Blutdruck $> 140/90$ mmHg, Nikotinabusus Ja/Nein, Blutglukose $\geq 7,0$ mmol/l, LDL-Cholesterin $\geq 4,92$ mmol/l, HDL-Cholesterin $\leq 0,88$ mmol/l, LDL-/HDL-Quotient ≥ 4 , Triglyceride $\geq 2,3$ mmol/l, pathologisches Ruhe-EKG Ja/Nein, BMI ≥ 25 kg/m², familiäre Familienanamnese hinsichtlich Herzinfarkt. Pro auffälligen Kennwert wurde 1 Punkt vergeben. Auf dieser Grundlage wurden die Probanden in eine Gruppe mit zwei und mehr klassischen Risikofaktoren (HK-Gruppe 1) und eine Gruppe mit weniger als zwei klassischen Risikofaktoren (HK-Gruppe 0) geteilt. Alle Probanden absolvierten eine psychophysiologische Testbatterie unter Verwendung des Wiener Testsystems (siehe Kapitel 2.7 und Anhang 5.3). Der Testablauf bestand aus: 1. 5-minütige HRV-Ruhemessung 2. Corsi-Block-Tapping, 3. Determinationstest, 4. Stroop-Test und 5. 5-minütige HRV-Erholungsmessung. Die Pausenzeiten zwischen den einzelnen Tests betrugen jeweils fünf Minuten in entspannter, sitzender Haltung. Die verwendeten psychischen Belastungen sind Testverfahren, die Anforderungen an die visuelle Informationsaufnahme und -verarbeitung und das Arbeitsgedächtnis stellen und nur eine geringe motorische Aktivität der Probanden erfordern. Sie wurden in vielen Studien für die Provokation kardiovaskulärer Reaktionen eingesetzt. Während der gesamten Untersuchung wurde für jeden Teilnehmer ein EKG mit Hilfe des mobilen Heart Scanner Biocom 1500 (Fa. Biocom Technologies, USA) mit einer Sampling Rate von 1kHz aufgezeichnet. Die anschließende HRV-Analyse der *beat-to-beat* Rohdaten erfolgte mit dem System Biocom (Fa. Biocom Technologies, USA). Es wurden neben Analysen der Herzschlagfrequenz (HSF) die HRV-Frequenzparameter HF- und LF-Power betrachtet. Die Ergebnisdarstellung beschränkt

sich zu großen Teilen auf die hochfrequenten Änderungen der Herzrate (logarithmierte absolute HF-Power = \ln HF-Power bzw. die anteilige HF-Power in % der Gesamtpower = HF%). Ein Clustering der Untersuchungspopulation wurde auf Grundlage der anteiligen Power im LF- und HF-Band vorgenommen. Ziel der Analyse war die Differenzierung hinsichtlich der autonomen Balance.

2.10.3 Ergebnisse

HRV und kognitive Leistungen

Eine Korrelationsanalyse erbrachte nur geringe lineare Zusammenhänge zwischen HRV-Parametern sowohl in Ruhe als auch unter Belastung und den Leistungen in den psychometrischen Tests (Spearman's $r < 0,3$).

HSF, HRV als Spiegel der psychischen Belastungen

Es zeigten sich im Median hoch signifikante Anstiege der Herzschlagfrequenz (HSF), der LF/HF-Ratio und Absenkungen der HF-Power als Reaktion auf die psychomentalen Belastungen. In der anschließenden Erholungsphase findet sich für die Herzschlagfrequenz/ die vagal modulierte HRV eine deutliche Rückbildung/ ausgeprägte Wiederherstellung, wohingegen der Parameter LF/HF weiterhin erhöht bleibt (Abbildungen 2.10-1 bis 2.10-3).

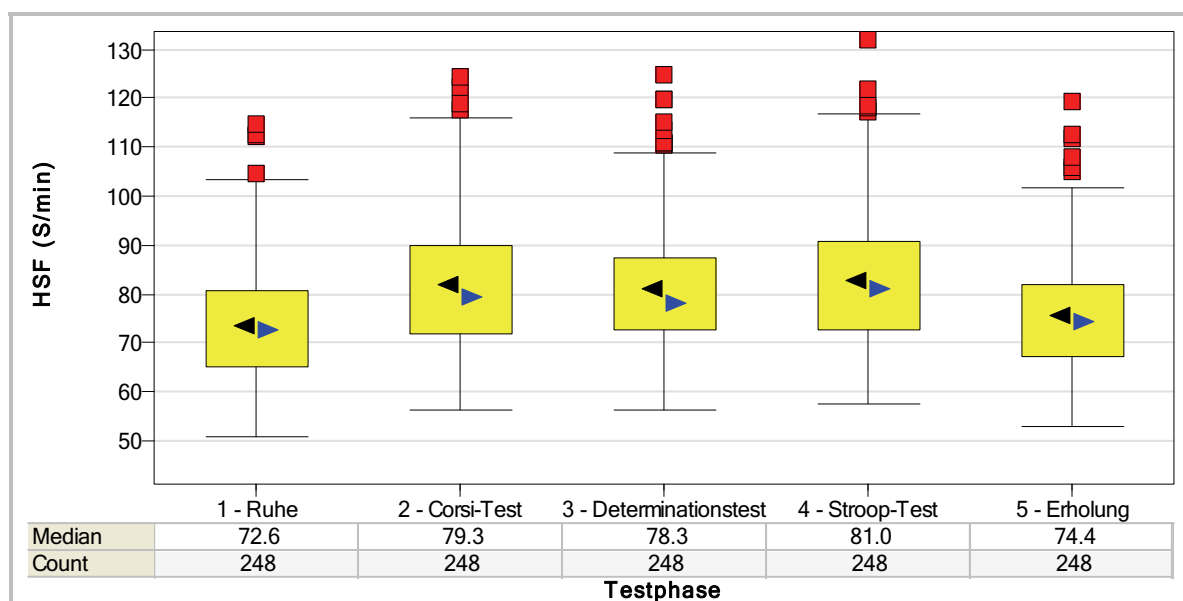


Abbildung 2.10-1: Verlauf der Herzschlagfrequenz für die gesamte Untersuchungspopulation (N=248). Alle Testabschnitte, außer Corsi- und Determinationstest ($p = 0,192$), hoch signifikant voneinander verschieden ($p < 0,001$; Friedman-Test bzw. Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben).

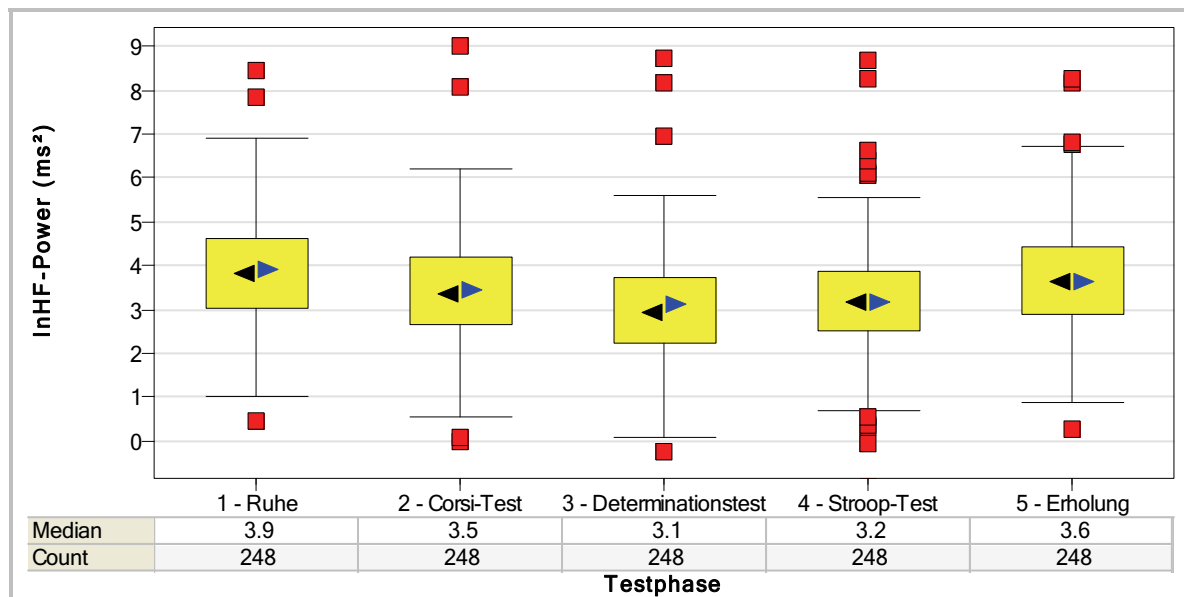


Abbildung 2.10-2: Verlauf der HF-Power (logarithmiert) für die gesamte Untersuchungspopulation (N=248). Alle Testabschnitte hoch signifikant voneinander verschieden ($p < 0,001$; Friedman- bzw. Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben).

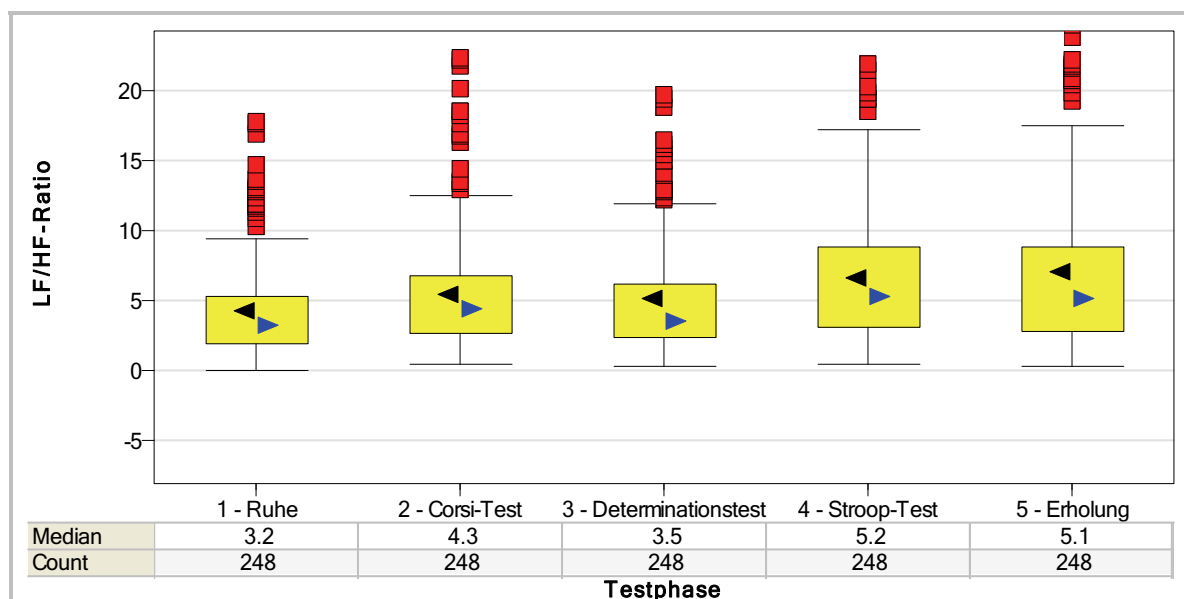


Abbildung 2.10-3: Verlauf der LF/HF-Ratio für die gesamte Untersuchungspopulation (N=248). Alle Testabschnitte hoch signifikant voneinander verschieden ($p < 0,001$), außer Corsi- und Determinationstest ($p < 0,05$) und Stroop-Test vs. Erholung (n.s.) (Friedman- bzw. Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben).

Clustering der Untersuchungspopulation hinsichtlich der autonomen Balance

Das K-Means Clustering bezüglich der anteiligen LF- (LF%) und HF-Power (HF%) während der Ruhephase ergab die folgenden Cluster (Abbildung 2.10-4): (1) LF%. niedrig bis mittel, HF% mittel bis hoch (*Cluster 1*, N=87) und (2) LF% mittel bis hoch, HF% niedrig bis mittel (*Cluster 2*, N=161). Die Abbildung 2.10-4 verdeutlicht, dass eine ausgeprägte anteilige LF-

Power, assoziiert mit einer niedrigen anteiligen HF-Power, nicht in jedem Fall mit einer hohen Herzschlagfrequenz während der Ruhephase einherging und vice versa. Dennoch fanden sich im Median signifikant unterschiedliche Ruheherzfrequenzen für die beiden Cluster (Abbildung 2.10-7).

Die Zugehörigkeit zum *Cluster 1* kann als eher parasympathische, die zum *Cluster 2* als eher sympathische Regulationslage interpretiert werden. Das Verhältnis Männer : Frauen betrug für die gesamte Untersuchungspopulation ca. 2 : 1. Männliche Untersuchungsteilnehmer waren im *Cluster 1* (48,2% der Frauen und 28,2% der Männer) unter- und im *Cluster 2* (51,8% der Frauen 71,8% der Männer) überrepräsentiert (Abbildung 2.10-5). Diese unterschiedliche Verteilung war statistisch hoch signifikant. Keine statistisch signifikanten Unterschiede wiesen die beiden Clustern hinsichtlich der Leistung in den psychometrischen Tests auf. Der Vergleich klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren (PROCAM-Score) ergab eine größere Anzahl von Personen mit zwei und mehr klassischen Risikofaktoren im Cluster 2. Das Verhältnis HK-Gruppe 0 (<2 klassische HKL-Risikofaktoren) zu HK-Gruppe 1 (≥ 2 klassische Risikofaktoren) beträgt für die gesamte Untersuchungspopulation ca. 1 : 3,5. Im HRV-Cluster 1 beträgt das Verhältnis 1:3, im HRV-Cluster 2 dagegen 1:4. Diese unterschiedliche relative Verteilung ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,286$, Chi-Quadrat nach Pearson, Abbildung 2.10-6).

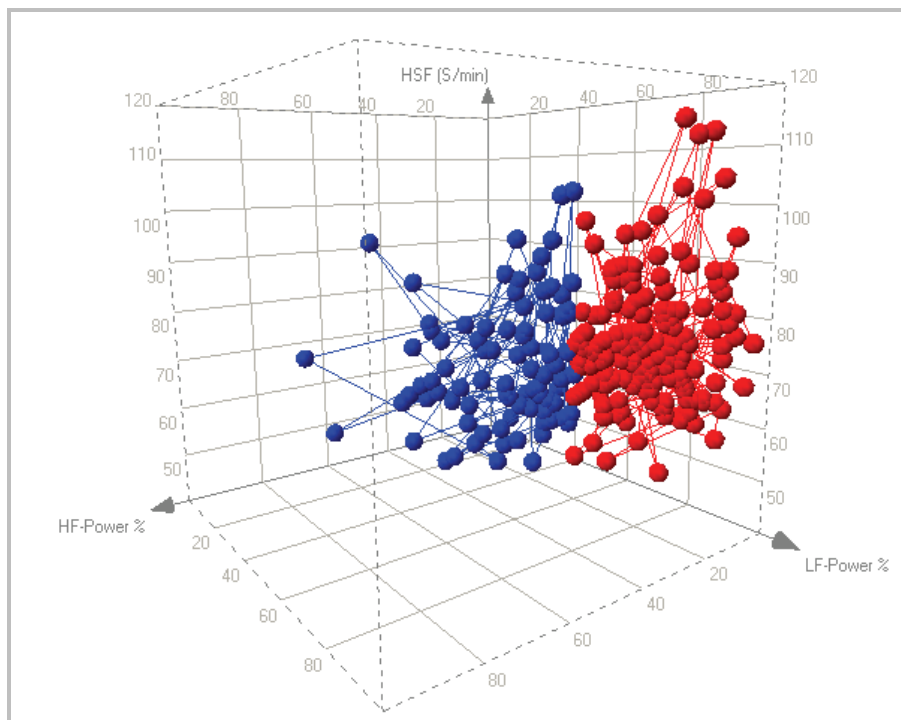


Abbildung 2.10-4: 3D-Plot von Herzschlagfrequenz, anteiliger LF- und HF-Power während der Ruhephase vor dem Test. Unterschiedliche Farben symbolisieren die Zugehörigkeit zu den verschiedenen Clustern: *Cluster 1* = blaue Datenpunkte (niedrige bis mittlere LF-Power n.u. und hohe bis mittlere HF-Power n.u.) *Cluster 2* = rote Datenpunkte (LF-Power n.u. mittel bis hoch, HF-Power n.u. niedrig bis mittel) Methode: K-Means Clustering (Cluster Initialisierung: Daten-Zentrum basierte Suche, Gleichheitsmaß: Euklidische Distanz).

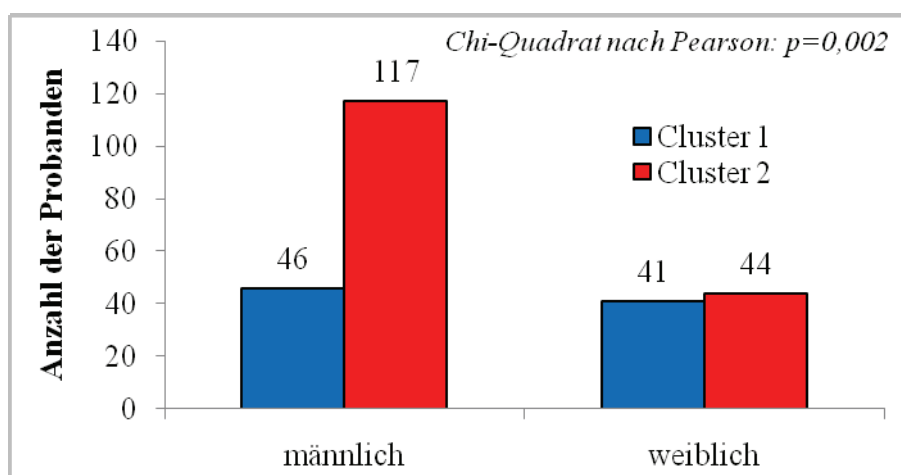


Abbildung 2.10-5: Absolute Verteilung der Geschlechter in den beiden Clustern.

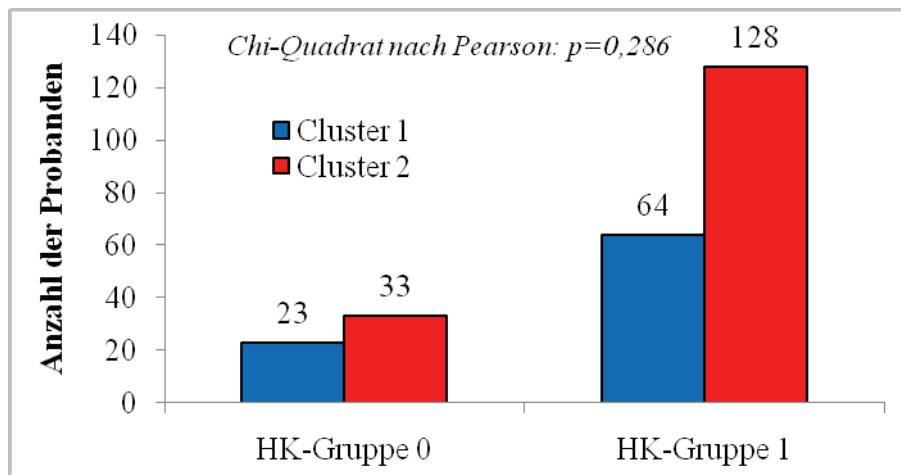


Abbildung 2.10-6: Absolute Verteilung der HK-Gruppen in den beiden Clustern.

Dagegen zeigten sich signifikante HSF-Unterschiede zwischen beiden Clustern, sowohl in Ruhe, während psychomentaler Belastung als auch in der Erholungsphase (Abbildung 2.10-7). Allerdings sind die Unterschiede in der relativen Auslenkung der HSF (Verhältnis Test/Ruhe bzw. Test/Erholung) nicht signifikant (Tabelle 2.10-1).

Betrachtet man die absolute Variabilität im Zeitbereich, zeigen sich für *Cluster 1* und 2 keine signifikanten Unterschiede für die Gesamtvariabilität (SDNN), aber signifikante Differenzen für den Kurzzeitvariabilitätsparameter rMSSD in allen Untersuchungsabschnitten. Analog dazu finden sich im Frequenzbereich keine Unterschiede für die Total Power, jedoch für die Power im HF-Band, die ebenso wie der Parameter rMSSD als Index der vagalen Aktivierung gilt. Diese Clusterunterschiede erscheinen zunächst logisch, da das Clustering auf Grundlage der LF-Power und HF-Power-Werte der Probanden erfolgte. Allerdings wurden dafür die anteiligen Werte (prozentualer Anteil der Bandpower an der Power des Gesamtspektrums) genutzt, was nicht zwangsläufig mit hohen absoluten Werten assoziiert sein muss, sondern eher die sympatho-vagale Balance kennzeichnet. Auffällig sind die Unterschiede in der relativen Reaktivität der vagal modulierten Herzratenvariation (HF-Power) (Abbildung 2.10-8, Tabelle 2.10-1). Dabei zeigen die zum *Cluster 1* gehörenden Probanden in der Regel eine stärkere Absenkung der hochfrequenten Variationen beim Wechsel von Ruhe zu psychomentaler Belastung und eine ausgeprägtere Zunahme beim Wechsel von der Belastungs- zur Erholungsphase. Das Clustering der Untersuchungspopulation auf Grundlage der anteiligen Werte des LF- und HF-Bereiches erklärt den absoluten Unterschied der LF/HF Ratio zwischen den beiden Clustern. Bei der Betrachtung von Richtung und Stärke der Auslenkung dieses Parameters zeigt sich, dass trotz Zunahme der vagal modulierten HF-Power in der Erholungsphase für beide Gruppen Stärke und Richtung der Reaktion der LF/HF-Ratio sehr unterschiedlich

ausfallen. Die LF/HF-Ratio des Clusters 2 erfährt insbesondere während des Stroop-Test und in der Erholungsphase eine stärkere Anhebung (Abbildung 2.10-9, Tabelle 2.10-1).

Tabelle 2.10-1: Relative Auslenkung der Herzschlagfrequenz, der HF-Power und der LF/HF-Ratio beim Belastungswechsel und Signifikanz des Auslenkungsunterschieds für die beiden Cluster.

	Median der relativen Auslenkung der HSF [%]		Median der relativen Auslenkung der HF-Power [%]		Median der relativen Auslenkung der LF/HF-Ratio [%]	
	<i>Ruhe → Corsi-Test</i>	<i>Stroop-Test → Erholung</i>	<i>Ruhe → Corsi-Test</i>	<i>Stroop-Test → Erholung</i>	<i>Ruhe → Corsi-Test</i>	<i>Stroop-Test → Erholung</i>
Cluster 1 (N=87)	+10%	-8%	-53%	+73%	+127%	-21%
Cluster 2 (N=161)	+9%	-8%	-27%	+47%	+13%	+12%
Sign. (2-seitig)	n. s.	n. s.	p < 0,001	p < 0,05	p < 0,001	p < 0,01

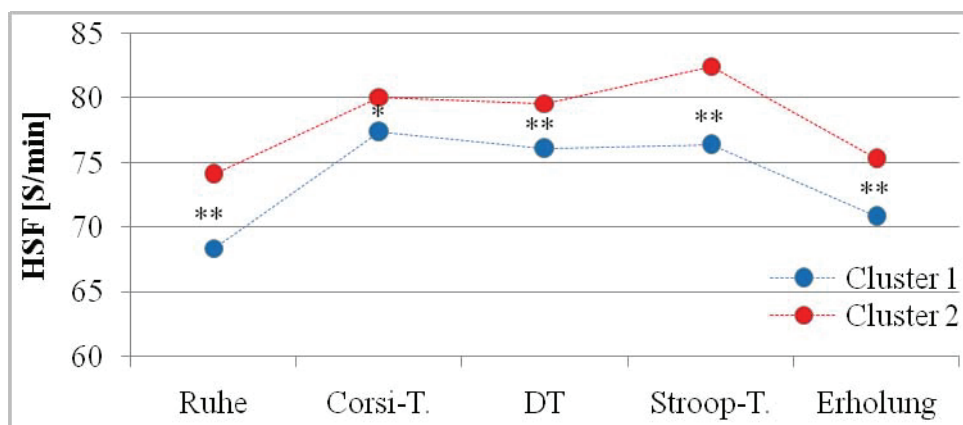


Abbildung 2.10-7: Mediane von Herzschlagfrequenz, HF-Power und LF/HF-Ratio im Untersuchungsverlauf, differenziert nach Clusterzugehörigkeit (signifikante Unterschiede zwischen den Clustern: * p < 0,05; ** p < 0,01).

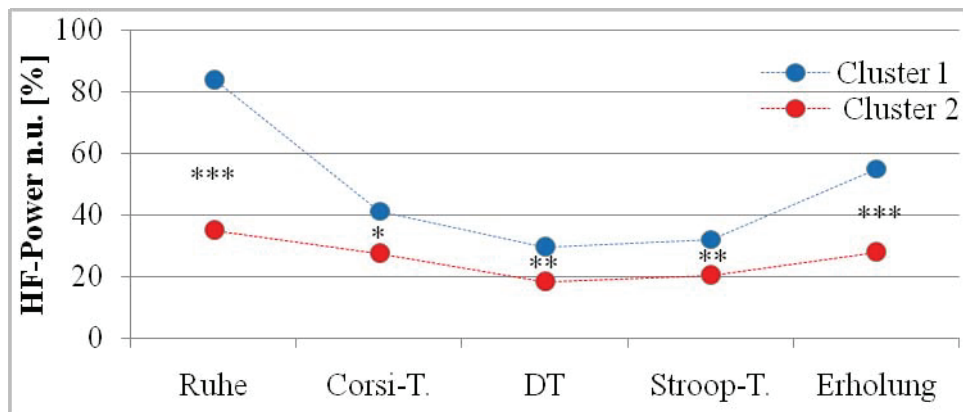


Abbildung 2.10-8: Mediane der anteiligen HF-Power im Untersuchungsverlauf, differenziert nach Clusterzugehörigkeit (signifikante Unterschiede zwischen den Clustern: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

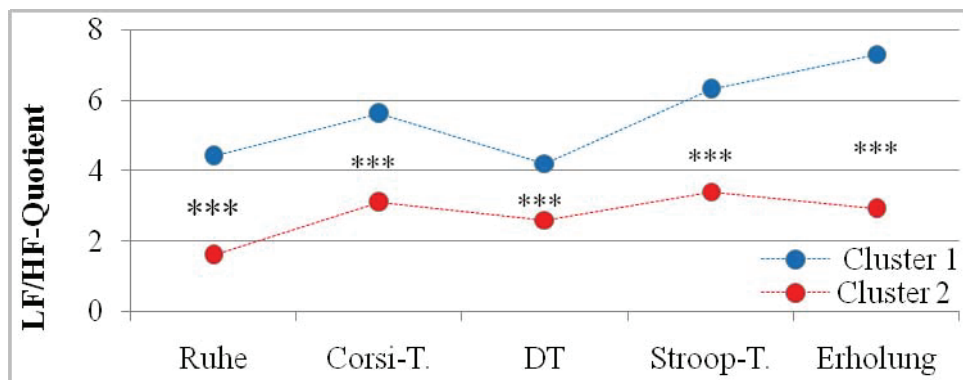


Abbildung 2.10-9: Mediane der LF/HF-Ratio im Untersuchungsverlauf, differenziert nach Clusterzugehörigkeit (signifikante Unterschiede zwischen den Clustern: *** $p < 0,001$).

2.10.4 Diskussion

Das autonome Nervensystem spielt eine bedeutende Rolle bei unterschiedlichen somatischen und psychischen Krankheiten. Es wird zum Beispiel als Bindeglied zwischen negativen Affekten und krankheitsförderlichen Zuständen angesehen.

Anatomisch und funktionell finden sich enge Verbindungen und Überlappungen zwischen dem zentralen Regelzentrum der autonomen Balance und Zentren, die exekutive, soziale und affektive Funktionen sowie Motivation und Aufmerksamkeit modulieren. Die autonome Balance bzw. der parasympathische Tonus lassen sich mittels Analyse der Herzratenvariabilität darstellen. Verschiedene Befunde belegen die Assoziation von verminderter Herzratenvariabilität in Ruhe mit einer ineffektiven Verteilung von Aufmerksamkeits- und kognitiven Ressourcen (303)

Porges & Humphrey (593) untersuchten das Verhalten kardiovaskulärer Parameter unter psychischer Belastung (Daueraufmerksamkeitstest) bei einer Population gesunder und einer Po-

pulation geistig retardierter Personen. Sie stellten dabei fest, dass die Gesunden mit einer Absenkung der Herzratenvariabilität reagierten, wohingegen bei geistig Retardierten schlechtere Leistungen in den absolvierten Tests mit einer inadäquaten Reaktion des autonomen Nervensystems, nämlich einer Anhebung der Herzratenvariabilität, einhergingen. Diese Ergebnisse lassen sich nicht ohne weiteres auf gesunde Populationen anwenden, können jedoch als frühe Belege für das enge Wechselspiel zwischen autonomer Regulation und adäquatem Einsatz von Aufmerksamkeitsressourcen angesehen werden.

Untersuchungen an Gesunden bei kognitiven Anforderungen mit exekutiven Funktionen (379), aber auch bei Daueraufmerksamkeitsleistungen (380), erbrachten bessere Leistungen bei Personen mit einer hohen Ruhe-HRV.

Bei unseren Untersuchungen ließ sich dagegen kein direkter Zusammenhang zwischen den Ruhe-HRV-Parametern und den am Wiener Testsystem ermittelten Leistungsdaten herstellen. Auch ein Clustering hinsichtlich der sympatho-vagalen Balance in Ruhe zeigte keine signifikanten Unterschiede bei der Bewältigung kognitiver Anforderungen. Der Wert der Ruhe-HRV als Prädiktor kognitiver Leistungen ist für die untersuchte, klinisch unauffällige Population mittleren Alters mit den verwendeten statistischen Verfahren daher nicht zu belegen.

Generell nahm unter psychischer Belastung die Herzfrequenz zu. Dagegen verringerte sich die parasympathisch modulierte hochfrequente Herzratenvariabilität ebenso wie die Power des LF-Bandes, welches sowohl sympathisch als auch parasympathisch beeinflusst ist. Die stärksten Auslenkungen der HRV-Frequenzparameter wurden durch den Determinationstest hervorgerufen, die der Herzschlagfrequenz dagegen durch den Stroop-Test. Der Stroop-Test misst die Fähigkeit zur selektiven Aufmerksamkeit. Die Probanden müssen auf die Farbe eines eingeblendeten Wortes reagieren und dabei die Bedeutung des Wortes außer Acht lassen (siehe auch Anhang). Insbesondere dann, wenn die Farbe des Wortes und seine Bedeutung nicht übereinstimmen (z. B. das mit roter Farbe geschriebene Wort „blau“), brauchen die Untersuchungsteilnehmer länger, um die Farbe des Wortes zu benennen. In vielen Laborstudien wird dieser Test genutzt, um kardiovaskuläre Reaktionen auf psychische Belastungen hervorzurufen. Dabei können noch Minuten nach Beendigung eines 2-minütigen Stroop-Tests erhöhte Herzfrequenz- und Blutdruckwerte nachgewiesen werden (627). Bei unseren Untersuchungen wiesen die Parameter der vagalen Aktivität eine stärkere Erholung auf, wohingegen der Parameter der sympathischen Aktivierung auch nach Beendigung des Stroop-Tests stark erhöht war. Die HSF näherte sich am schnellsten an die Vortestwerte an.

Der Anstieg der Herzschlagfrequenz unter psychischer Belastung ist bekannt. Eine Absenkung der absoluten Werte des LF- und HF-Bandes der HRV unter Belastung wird im Allge-

meinen mit einer Reduktion der vagalen Aktivität begründet (628). Verschiedene Untersucher fanden die stabilsten Veränderungen im LF-Band als Reaktion auf psychomentele Belastungen (223; 226; 363). Dabei soll das LF-Band die Höhe des aufgewendeten „*mental efforts*“ widerspiegeln – je stärker die Unterdrückung der LF-Komponente ist, desto größer ist die investierte Anstrengung. Auch bei unseren Untersuchungen nahm die Leistung in beiden HRV-Frequenzbändern ab. Dabei zeigte sich, dass insbesondere der HF-Bereich geeignet ist, nicht nur zwischen Belastung und Ruhe, sondern auch zwischen den unterschiedlichen Belastungskategorien zu unterscheiden. Bei unseren Untersuchungen war der LF-Bereich des Frequenzspektrums hinsichtlich der Diskriminationsfähigkeit für die verschiedenen Testabschnitte schlechter geeignet als die Herzschlagfrequenz. Als Abbild rein entspannungsbezogener Wirkungen des autonomen Nervensystems kann das LF-Band aufgrund der dualen Modulation durch Sympathikus und Parasympathikus nicht dienen, eine Interpretation des Verhaltens dieses Parameters ist somit schwieriger. Die anteilige Power (LF-Power n.u.) wird als Marker der sympathischen Aktivierung gesehen. Bei unseren Untersuchungen fanden sich für diesen Parameter Anstiege für den Corsi Block-Tapping Test, den Stroop-Test und die Erholungsphase (für alle $p < 0,01$ verglichen mit Ruhephase). Der Quotient LF/HF zeigt eine Zunahme bei sympathischer Aktivierung und parasympathischem Rückzug. Bei einem Orthostasemanoöver erfolgen beispielsweise stärkere Auslenkungen für diesen Quotienten als für die isolierten Frequenzparameter. Das LF/HF-Verhältnis erwies sich in verschiedenen Studien als geeignet, um psychomentele Belastungen abzubilden (373; 598). Auch in der eigenen Studie konnten hochsignifikante ($p < 0,001$) Unterschiede zwischen Ruhephase und Belastungsphasen in der erwarteten Weise nachgewiesen werden.

Betrachtet man die unterschiedlichen Cluster, unterschied sich das Verhalten des LF/HF-Quotienten insbesondere in der Nachbelastungsphase. Trotz eines Anstiegs der vagal modulierten HF-Power zeichnete sich der *Cluster 2* durch einen Anstieg der LF/HF-Ratio aus, was als gleichzeitige sympathische Aktivierung gedeutet werden kann. Die Koaktivierung von Sympathikus und Parasympathikus wird als ein Modus der autonomen Kontrolle angesehen, der ein gesundheitliches Risiko darstellen kann (370; 629). Signifikante Differenzen hinsichtlich der Herzfrequenzreaktion bestehen für die unterschiedlichen Cluster nicht.

Grundsätzlich zeigten beide Cluster eine unterschiedliche autonome Regulation als Antwort auf psychomentele Herausforderungen. Die Aktivierung der *Cluster 1*-Probanden erfolgte vorrangig über die Modulation der vagalen Achse, wohingegen bei den *Cluster 2*-Probanden sympathische Mechanismen überwiegen. Außerdem weisen die Probanden mit einer eher sympathischen autonomen Regulationslage in Ruhe (*Cluster 2*-Probanden) neben einer ver-

minderten vagalen Kontrolle unter Belastung eine starke sympathische Aktivierung in der Nachbelastungsphase auf. Der von uns als gesundheitsbegünstigend eingestufte *Cluster 1* zeigt stärkere Auslenkungen der vagal modulierten HRV beim Übergang von Ruhe zu psychomentaler Belastung.

Beim Vergleich von Personen mit angeboren bzw. trainingsbedingt hoher Ruhe-HRV und einer normalen Kontrollgruppe demonstrierten Personen mit hoher Ruhe-HRV beim Stroop-Test eine stärkere relative Absenkung der vagal modulierten Frequenzparameter. Allerdings konnte bezüglich der relativen HSF-Adaptation kein unterschiedliches Verhalten zwischen ausdauertrainierten und untrainierten Probanden festgestellt werden (193; 630). Ähnliches fanden Franks und Boutcher (631) beim Vergleich sportlich aktiver und inaktiver Jungen. Diese unterschieden sich neben der stärkeren Absenkung hochfrequenter HRV auch hinsichtlich einer stärkeren Reaktivität der Herzschlagfrequenz bei den sportlich Aktiven.

Eine unterschiedliche Modulation der Herzaktivität kann mit verschiedenen gesundheitlich relevanten endokrinen und immunologischen Reaktionen einhergehen (632). Dabei löst die Aktivierung der sympathischen Stressachse immunsuppressive Effekte aus (633; 634). Demgegenüber kann eine erhöhte vagale Kontrolle verschiedene protektive Mechanismen wie beispielsweise eine reduzierte Katecholaminausschüttung, eine ökonomischere Herzarbeit mit vermindertem Sauerstoffverbrauch oder eine abgemilderte inflammatorische Immunantwort bedingen (635).

Psychische Stressoren werden seit langem als Mediatoren bei der Pathogenese des Bluthochdrucks angesehen (515; 636). Die Reaktivitätshypothese besagt, dass insbesondere Personen, die stark ausgeprägte kardiovaskuläre Reaktionen auf psychischen Stress zeigen, einer besonderen Gefährdung hinsichtlich Herzkreislauferkrankungen unterliegen, da eine chronisch erhöhte Reaktivität zu pathologischen Gefäßveränderungen führen kann. So wurde beispielsweise eine erhöhte Reaktivität als Mittler zwischen Symptomen einer Depression und dem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gesehen (637). In anderen Studien wurden jedoch inverse Assoziationen in der Weise nachgewiesen, dass Personen mit stärkeren Depressionssymptomen eine geringere Reaktion von Herzschlagfrequenz und systolischem Blutdruck auf psychomentalen Laborbelastungen zeigten (641; 642). Verschiedene Autoren berichten von geschlechtsspezifischen kardiovaskuläre Reaktionen zur Bewältigung von mentalen Laboraufgaben, wie z. B. Kopfrechnen, oder Stroop-Test (512; 513). Dabei zeigten Frauen vorwiegend kardiale Reaktionen („*cardiac reactors*“), Männer dagegen vorwiegend vaskuläre Antwortreaktionen („*vascular reactors*“). Analog weist der eher sympathisch modulierende *Cluster 2* eine signifikant größere Anzahl an Männern auf als der gesundheitsbegünstigen-

de, parasympathisch modulierende *Cluster 1* unserer Untersuchungspopulation. Nicht zuletzt unterstützt diese überproportionale Zugehörigkeit von weiblichen Probanden zum *Cluster 1* verschiedene Studien, die ebenfalls eine niedrige LF/HF-Ratio bei Frauen bzw. eine höhere respiratorische Sinusarrhythmie bei Frauen feststellten (163; 187; 453; 638-640), welches mit dem niedrigeren Risiko von Frauen für kardiovaskuläre Erkrankungen in Zusammenhang gebracht wird.

Abschließend lässt sich feststellen, dass ein adäquates Monitoring der physiologischen Reaktivität auf psychischen Stress sympathisch und parasympathisch vermittelte Aktivitätsänderungen differenzierbar machen muss, denn nicht nur die Höhe, sondern insbesondere die Art der kardiovaskulären Reaktion spielt eine entscheidende Rolle. Eine sympathisch modulierte Antwort kann im Gegensatz zur vorwiegend parasympathischen Modulation eher gesundheitsschädliche Effekte entfalten, aber mit einem ähnlichen Anstieg der Herzschlagfrequenz verbunden sein.

Vor dem Hintergrund des Zusammenhangs zwischen sympathovagaler Dysbalance und kardiovaskulärer Mortalität/ Morbidität (262; 265; 624; 625; 636) ist die einfache, nichtinvasive und differenzierte Erfassung autonomer Kontrollprozesse bedeutsam. Die HRV-Analyse kann diesen differenzierten Einblick in Beanspruchungsprozesse ermöglichen.

In dem untersuchten Kollektiv wurde nachgewiesen, dass die Charakterisierung der autonomen Balance in Ruhe Hinweise auf die kardiovaskuläre Stressantwort geben kann. Ob die Zugehörigkeit zu einem Cluster mit eingeschränkter vagaler Regulationsfähigkeit bei psychomentalen Belastungen in dem untersuchten Probandenkollektiv prognostische Wertigkeit besitzt, soll durch weitere Längsschnittuntersuchungen geklärt werden.

3 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Zusammenfassend ergeben die vorliegenden Untersuchungen folgendes Bild:

1. Die Erfassung der Frequenzparameter der HRV ist mit Hilfe kostengünstiger Messgeräte einfach und nichtinvasiv möglich.
2. Die HRV-Frequenzanalyse von Kurzzeitaufzeichnungen ist anfällig für Artefakte. Bei auftretenden Artefakten ist die Fehlerbereinigung der R-R-Folgen unerlässlich und die Berechnung der Frequenzparameter bis zu einer ursprünglichen Artefakt-häufigkeit von etwa 5% vertretbar.
3. Von der Verwendung von Messgeräten mit unterschiedlicher zeitlicher Genauigkeit innerhalb einer Studie ist abzuraten. Die messtechnisch bedingten Einflüsse fallen insbesondere bei niedriger Gesamtvariabilität und bei der Betrachtung des HF-Bereiches ins Gewicht.
4. Unterschiedliche Analysemethoden bewirken selbst für die anteilige Frequenz-HRV z. T. größere Unterschiede. Die Anwendung der kontinuierlichen Wavelet-Transformation kann bei fehlerbehafteten Aufzeichnungen und in physiologischen Extrembereichen gegenüber der häufig verwendeten Fast Fourier-Transformation von Vorteil sein.
5. Unter Orthostasestress zeigt sich die verwendete kontinuierliche Wavelet-Transformation gut geeignet, Änderungen der sympatho-vagalen Herzfrequenzregulation abzubilden.
6. Bei ansteigender physischer Belastung lässt sich mittels der verwendeten Transformation ein typischer mehrphasiger Verlauf der Frequenz-HRV darstellen. Dies eröffnet die Möglichkeit einer online-Analyse mit der Perspektive einer individuellen HRV-basierten Steuerung der Belastungsintensität.
7. Die mathematische Beschreibung des HRV-Verhaltens mit Hilfe eines „Variabilitätsabnahme-Faktors“ unter ansteigender körperlicher Belastung erlaubt die Charakterisierung der Leistungsfähigkeit auch kleinerer Untersuchungspopulationen.
8. Bei der Untersuchung psychophysiologischer Fragestellungen ermöglicht die HRV-Frequenzanalyse in vielen Fällen eine Belastungsdifferenzierung und komplettiert das Beanspruchungsbild, welches die Analyse der Herzschlagfrequenz liefert. Allerdings finden sich unter den meisten Bedingungen nur mäßig starke bis

geringe Korrelationen zu psychischen Indikatoren, wie der subjektiven Beanspruchung. Die anteilige LF-Power zeigt sich in dieser Hinsicht noch am besten geeignet. Methoden der künstlichen Intelligenz können helfen, den Zusammenhang zwischen psychischer Belastung/Beanspruchung und dem peripher-physiologischen Parameter HRV darzustellen.

9. Für die Differenzierung von körperlicher und vorwiegend geistiger Tätigkeit ist der Parameter Herzschlagfrequenz besser geeignet. Jedoch ermöglicht die HRV-Analyse eine differenziertere Sichtweise auf die Beanspruchungsreaktionen; auch aus statistischer Sicht ergibt sich ein Mehrwert. Die Interpretation und der Vergleich der HRV-Frequenzparameter bei ganz unterschiedlichen Formen der Belastung in Hinblick auf die autonome Regulation sind schwierig und bedürfen der Berücksichtigung von Störvariablen wie der Atmung oder muskulärer und orthostatischer Einflüsse.
10. Die Erfassung der Frequenzparameter bei Kurzaufzeichnungen in Ruhe kann Aufschluss über die Art und das Ausmaß der kardiovaskulären Reaktion unter psychomentaler Belastung liefern.
11. Ein Zusammenhang zwischen Komponenten der kognitiven Leistungsfähigkeit und der unter Ruhebedingungen ermittelten Herzratenvariabilität ist für eine große Untersuchungsgruppe mittleren Alters nicht festzustellen.

Das potentielle Einsatzgebiet der HRV-Analyse erstreckt sich weit über Fragestellungen autonomer Dysfunktionen hinaus.

Die Frequenzparameter der HRV gehören zu den wenigen peripher-physiologischen Indikatoren, die einfach und kostengünstig, mobil, relativ robust und nichtinvasiv, sowie rückwirkungsarm über längere Zeiträume zu erfassen sind. Neben ihrer Aussagekraft für physische Belastungen werden sie auch seit längerem für psycho-physiologische Fragestellungen eingesetzt. Gleichzeitig ermöglichen neuere Verfahren und Geräte eine online-Analyse.

Allerdings ist unbedingt das Wirken von Confoundern wie muskulärer Aktivität und orthostatischer Einflüsse zu beachten, welche die Deutung von Belastungsreaktionen erschweren.

Werden diese kontrolliert und berücksichtigt, können der LF- und HF-Bereich bei leichter bis mittlerer körperlicher Belastung einen Einblick in die autonome Regulation liefern. Grundsätzlich darf bei der Interpretation zyklischer Herzfrequenzänderungen nicht außer acht gelassen werden, dass mit dem funktionellen Parameter HRV (nur) das Ergebnis des Wechselspiels

autonomer Efferenzen des Zielorgans „Herz“ erfasst werden. Das bedeutet, dass nicht zwangsläufig auf einen sogenannten globalen „autonomen Tonus“ geschlossen werden kann.

Der Parameter zeichnet sich zudem durch eine hohe interindividuelle und intraindividuelle Variation aus.

Bei der Rohdatenbehandlung (Filtern, Bereinigen), der Datenanalyse und der Auswertung kann solchen Unsicherheiten mit Hilfe innovativer Methoden (z. B. Fuzzy-Logiken) begegnet werden.

Zukünftig sollen die auf Grundlage standardisierter, realitätsnaher Laboruntersuchungen entwickelten Methoden und Modelle für die Feldforschung und praktische Anwendung eingesetzt werden. Perspektivisch ist eine nichtinvasive Beanspruchungserfassung und -steuerung am Arbeitsplatz oder bei der Gestaltung von Freizeitaktivitäten denkbar, mit der Möglichkeit Optimierung des Belastungs-Erholungs-Verhältnisses mit Hilfe der HRV-Analyse (644).

Der Parameter Herzratenvariabilität kann bei Einsatz geeigneter Methoden dafür genutzt werden, die individuellen Belastungs-Beanspruchungsreaktionen zu erfassen, Beanspruchungsfolgen zu ermitteln und entsprechende Präventionsmaßnahmen zu evaluieren oder zu steuern. Damit kann die Methode einen wesentlichen Beitrag in der medizinischen Prävention leisten.

4 LITERATURVERZEICHNIS

1. Campbell, N. A. (2003). *Biologie*. (6 ed.) Heidelberg: Spektrum.
2. Schmidt, R. F., Lang, F. und Thews, G. (2005). *Physiologie des Menschen*. (29 ed.) Heidelberg: Springer.
3. Klinke, R., Pape, H.-C. und Silbernagl, S. (2005). *Physiologie*. (5. ed.) Stuttgart: Thieme.
4. Piper, H. M. (2005). Herzerregung. In R.F.Schmidt, F. Lang, & G. Thews (Eds.), (pp. 553-574). Heidelberg: Springer.
5. Weineck, J. (2004). *Sportbiologie*. (9 ed.) Balingen: Spitta.
6. Esperer, H. D. (2004). Physiologische Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität. In K.Hottenrott (Ed.), *Herzfrequenzvariabilität im Fitness- und Gesundheitssport* (pp. 11-40). Hamburg: Czwalina.
7. Jose, A. D. & Collins, D. (1970). The normal range and determinants of intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res*, 4, 160-167.
8. Parati, G., Mancina, G., Di Rienzo M., & Castiglioni, P. (2006). Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J.Appl.Physiol*, 101, 676-678.
9. Berger, R. D., Saul, J. P., & Cohen, R. J. (1989). Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am.J.Physiol*, 256, 142-152.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 93, 1043-1065.
11. Parati, G., Saul, J. P., Di Rienzo, M., & Mancina, G. (1995). Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension*, 25, 1276-1286.
12. Aoyagi, N., Ohashi, K., & Yamamoto, Y. (2003). Frequency characteristics of long-term heart rate variability during constant-routine protocol. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol*, 285, R171-R176.
13. Scheer, F. A. J. L., Ter Horst, G. J., van der Vliet, J., & Buijs, R. M. (2001). Physiological and anatomic evidence for regulation of the heart by suprachiasmatic nucleus in rats. *AJP - Heart and Circulatory Physiology*, 280, H1391-H1399.
14. Singh, R. B., Cornelissen, G., Weydahl, A., Schwartzkopff, O., Katinas, G., Otsuka, K. et al. (2003). Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care. *Int.J.Cardiol.*, 87, 9-28.
15. Serrador, J. M., Finlayson, H. C., & Hughson, R. L. (1999). Physical activity is a major contributor to the ultra low frequency components of heart rate variability. *Heart*, 82, e9.
16. Burgess, H. J., Sletten, T., Savic, N., Gilbert, S. S., & Dawson, D. (2001). Effects of bright light and melatonin on sleep propensity, temperature, and cardiac activity at night. *Journal of Applied Physiology*, 91, 1214-1222.
17. Pang, C. S., Tang, P. L., Song, Y., Brown, G. M., & Panga, S. F. (1996). 2-[125I]Iodomelatonin binding sites in the quail heart: Characteristics, distribution and modulation by guanine nucleotides and cations. *Life Sciences*, 58, 1047-1057.
18. Chen, L. D., Tan, D. X., Reiter, R. J., Yaga, K., Poeggeler, B., Kumar, P. et al. (1993). In vivo and in vitro effects of the pineal gland and melatonin on $[Ca^{2+} + Mg^{2+}]$ -dependent ATPase in cardiac sarcolemma. *Journal of Pineal Research*, 14, 178-183.
19. Brown, S. A., Zumbunn, G., Fleury-Olela, F., Preitner, N., & Schibler, U. (2002). Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks. *Current Biology*, 12, 1574-1583.
20. Young, M. E. (2006). The circadian clock within the heart: Potential influence on myocardial gene expression, metabolism, and function. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 290, H1-H16.
21. Kräuchi, K. & Wirz-Justice, A. (1994). Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 267.
22. Damiola, F., Le Minli, N., Preitner, N., Kornmann, B., Fleury-Olela, F., & Schibler, U. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes and Development*, 14, 2950-2961.
23. Hara, R., Wan, K., Wakamatsu, H., Aida, R., Moriya, T., Akiyama, M. et al. (2001). Restricted feeding entrains liver clock without participation of the suprachiasmatic nucleus. *Genes to Cells*, 6, 269-278.
24. Sheward, W. J., Maywood, E. S., French, K. L., Horn, J. M., Hastings, M. H., Seck, J. R. et al. (2007). Entrainment to feeding but not to light: Circadian phenotype of VPAC 2 receptor-null mice. *Journal of Neuroscience*, 27, 4351-4358.

25. Stokkan, K. A., Yamazaki, S., Tei, H., Sakaki, Y., & Menaker, M. (2001). Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 291, 490-493.
26. Schibler, U., Ripperger, J., & Brown, S. A. (2003). Peripheral circadian oscillators in mammals: Time and food. *Journal of Biological Rhythms*, 18, 250-260.
27. Bray, M. S., Shaw, C. A., Moore, M. W. S., Garcia, R. A. P., Zanutta, M. M., Durgan, D. J. et al. (2008). Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 294.
28. Bray, M. S. & Young, M. E. (2008). Diurnal variations in myocardial metabolism. *Cardiovascular Research*, 79, 228-237.
29. Durgan, D. J., Hotze, M. A., Tomlin, T. M., Egbejimi, O., Graveleau, C., Abel, E. D. et al. (2005). The intrinsic circadian clock within the cardiomyocyte. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 289.
30. Gonçalves Braga, A. N., Da Silva Lemos, M., Roberto Da Silva, J., Peliky Fontes, W. R., & Souza Dos Santos, R. A. (2002). Effects of angiotensins on day-night fluctuations and stress-induced changes in blood pressure. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 282.
31. Young, M. E., Wilson, C. R., Razeghi, P., Guthrie, P. H., & Taegtmeier, H. (2002). Alterations of the circadian clock in the heart by streptozotocin-induced diabetes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 34, 223-231.
32. Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, M., Kamiya, T., Fujinami, T., Yokoyama, K. et al. (1990). Diurnal variations in vagal and sympathetic cardiac control. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 258.
33. Muller, J. E., Ludmer, P. L., & Willich, S. N. (1987). Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*, 75, 131-138.
34. Muller, J. E. (1999). Circadian variation and triggering of acute coronary events. *American Heart Journal*, 137.
35. Bigger, J., 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, 164-171.
36. Berntson, G. G., Bigger, J. T., Jr., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M. et al. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34, 623-648.
37. Pinna, G. D., Maestri, R., La Rovere, M. T., & Mortara, A. (1996). An oscillation of the respiratory control system accounts for most of the heart period variability of chronic heart failure patients. *Clinical Science*, 91, 89-91.
38. Tateishi, O., Shouda, T., Honda, Y., Sakai, T., Mochizuki, S., & Machida, K. (2002). Apnea-related heart rate variability and its clinical utility in congestive heart failure outpatients. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 7, 127-132.
39. Bernardi, L., Valle, F., Coco, M., Calciati, A., & Sleight, P. (1996). Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. *Cardiovascular Research*, 32, 234-237.
40. Hyndman, B. W., Kitney, R. I., & Sayers, B. M. (1971). Spontaneous rhythms in physiological control systems. *Nature*, 233, 339-341.
41. Taylor, J. A., Carr, D. L., Myers, C. W., & Eckberg, D. L. (1998). Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*, 98, 547-555.
42. Akselrod, S., Gordon, D., & Ubel, F. A. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213, 220-222.
43. Akselrod, S., Gordon, D., Madwed, J. B., Snidman, N. C., Shannon, D. C., & Cohen, R. J. (1985). Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *The American journal of physiology*, 249.
44. Brown, D. R., Yingling, J. D., Randall, D. C., Aral, H. M., Evans, J. M., Charles, J. B. et al. (1991). Angiotensin II does not contribute to rapid reflex control of arterial pressure. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 261.
45. Rimoldi, O., Pagani, M. R., Piazza, S., Pagani, M., & Malliani, A. (1994). Restraining effects of captopril on sympathetic excitatory responses in dogs: A spectral analysis approach. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 267.
46. di Rienzo, M., Castiglioni, P., Parati, G., Mancia, G., & Pedotti, A. (1996). Effects of sino-aortic denervation on spectral characteristics of blood pressure and pulse interval variability: A wide-band approach. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 34, 133-141.

47. Bonaduce, D., Marciano, F., Petretta, M., Migaux, M. L., Morgano, G., Bianchi, V. et al. (1994). Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 90, 108-113.
48. Townend, J. N., Al-Ani, M., West, J. N., Littler, W. A., & Coote, J. H. (1995). Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II. *Hypertension*, 25, 1270-1275.
49. Vaile, J. C., Fletcher, J., Littler, W. A., Coote, J. H., & Townend, J. N. (1998). Angiotensin II modulates cardiovascular autonomic control in the absence of baroreflex loading. *Heart*, 80, 127-133.
50. Campbell, B. C., Sturani, A., & Reid, J. L. (1985). Evidence of parasympathetic activity of the angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, in normotensive man. *Clinical Science*, 68, 49-56.
51. Osterziel, K. J., Dietz, R., Schmid, W., Mikulaschek, K., Manthey, J., & Kubler, W. (1990). ACE inhibition improves vagal reactivity in patients with heart failure. *American Heart Journal*, 120, 1120-1129.
52. Goldsmith, S. R. & Hasking, G. J. (1990). Subpressor angiotensin II infusions do not stimulate sympathetic activity in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 258.
53. Goldsmith, S. R. & Hasking, G. J. (1991). Effect of a pressor infusion of angiotensin II on sympathetic activity and heart rate in normal humans. *Circulation Research*, 68, 263-268.
54. Goldsmith, S. R. & Hasking, G. J. (1995). Angiotensin II inhibits the forearm vascular response to increased arterial pressure in humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 25, 246-250.
55. Fletcher, J., Buch, A. N., Routledge, H. C., Chowdhary, S., Coote, J. H., & Townend, J. N. (2004). Acute aldosterone antagonism improves cardiac vagal control in humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 43, 1270-1275.
56. Monahan, K. D., Leuenberger, U. A., & Ray, C. A. (2007). Aldosterone impairs baroreflex sensitivity in healthy adults. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 292.
57. Yee, K. M. & Struthers, A. D. (1998). Aldosterone blunts the baroreflex response in man. *Clinical Science*, 95, 687-692.
58. Bernardi, L. (1997). Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: Evidence for central autonomic control. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 273.
59. Eckberg, D. L., Nerhed, C., & Wallin, B. G. (1985). Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *Journal of Physiology*, VOL. 365, 181-196.
60. Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P. et al. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research*, 59, 178-193.
61. Pagani, M., Montano, N., Porta, A., Malliani, A., Abboud, F. M., Birkett, C. et al. (1997). Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*, 95, 1441-1448.
62. Sesay, M., Tauzin-Fin, P., Gosse, P., Ballanger, P., & Maurette, P. (2008). Real-time heart rate variability and its correlation with plasma catecholamines during laparoscopic adrenal pheochromocytoma surgery. *Anesth. Analg.*, 106, 164-70, table.
63. Lanfranchi, P. A. & Somers, V. K. (2002). Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: Interactions and implications. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 283.
64. Busse, R. (2005). Kreislauf. In R.F.Schmidt, F. Lang, & G. Thews (Eds.), *Physiologie des Menschen* (pp. 603-663). Heidelberg: Springer.
65. Eckberg, D. L. (2003). The human respiratory gate. *Journal of Physiology*, 548, 339-352.
66. van de Borne, P., Mezzetti, S., Montano, N., Narkiewicz, K., Degaute, J. P., & Somers, V. K. (2000). Hyperventilation alters arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 279.
67. Gallagher, K. M., Fadel, P. J., Smith, S. A., Strömstad, M., Ide, K., Secher, N. H. et al. (2006). The interaction of central command and the exercise pressor reflex in mediating baroreflex resetting during exercise in humans. *Experimental Physiology*, 91, 79-87.
68. Halliwill, J. R., Morgan, B. J., & Charkoudian, N. (2003). Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in humans. *Journal of Physiology*, 552, 295-302.
69. Potts, J. T. (2006). Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarius: Implications for baroreflex resetting during exercise. *Experimental Physiology*, 91, 59-72.
70. Williamson, J. W., Fadel, P. J., & Mitchell, J. H. (2006). New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: A central command update. *Experimental Physiology*, 91, 51-58.
71. di Rienzo, M., Parati, G., Castiglioni, P., Omboni, S., Ferrari, A. U., Ramirez, A. J. et al. (1991). Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 261.

72. Rimoldi, O., Pagani, M., Pagani, M. R., Baselli, G., & Malliani, A. (1990). Sympathetic activation during treadmill exercise in the conscious dog: Assessment with spectral analysis of heart period and systolic pressure variabilities. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 30.
73. Bertram, D., Barres, C., Cuisinaud, G., & Julien, C. (1998). The arterial baroreceptor reflex of the rat exhibits positive feedback properties at the frequency of Mayer waves. *Journal of Physiology*, 513, 251-261.
74. van de Borne, P., Rahnama, M., Mezzetti, S., Montano, N., Porta, A., Degaute, J. P. et al. (2001). Contrasting effects of phentolamine and nitroprusside on neural and cardiovascular variability. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 281.
75. Julien, C. (2006). The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovascular Research*, 70, 12-21.
76. van de Vooren, H., Gademan, M. G. J., Swenne, C. A., TenVoorde, B. J., Schali, M. J., & van der Wall, E. E. (2007). Baroreflex sensitivity, blood pressure buffering, and resonance: What are the links? Computer simulation of healthy subjects and heart failure patients. *Journal of Applied Physiology*, 102, 1348-1356.
77. Bernardi, L., Leuzzi, S., Radaelli, A., Passino, C., Johnston, J. A., & Sleight, P. (1994). Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: A baroreceptor or central phenomenon? *Clinical Science*, 87, 649-654.
78. Bernardi, L., Passino, C., Spadacini, G., Valle, F., Leuzzi, S., Piepoli, M. et al. (1997). Arterial Baroreceptors as determinants of 0.1Hz and Respiration-Related Changes in Blood Pressure and Heart Rate Spectra. In G.P.G.Z.A.Mancia (Ed.), *Frontiers of Blood Pressure and Heart Rate Analysis* (pp. 241-252). IOC Press Netherlands.
79. Cerutti, C., Barres, C., & Paultre, C. (1994). Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: Assessment by spectral analysis. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 266.
80. deBoer, R. W., Karemaker, J. M., & Strackee, J. (1987). Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: A beat-to-beat model. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 253.
81. Liu, H. K., Guild, S. J., Ringwood, J. V., Barrett, C. J., Leonard, B. L., Nguang, S. K. et al. (2002). Dynamic baroreflex control of blood pressure: Influence of the heart vs. peripheral resistance. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 283.
82. Borst, C., Karemaker, J. M., & Dunning, A. J. (1983). Frequency limitation in the human baroreceptor reflex. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 9, 381-397.
83. Burgess, D. E., Hundley, J. C., Sheng-Gang, L. I., Randall, D. C., & Brown, D. R. (1997). First-order differential-delay equation for the baroreflex predicts the 0.4-Hz blood pressure rhythm in rats. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 273.
84. Cavalcanti, S. & Belardinelli, E. (1996). Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 43, 982-989.
85. Madwed, J. B., Albrecht, P., Mark, R. G., & Cohen, R. J. (1989). Low-frequency oscillations in arterial pressure and heart rate: A simple computer model. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 256.
86. Saul, J. P., Berger, R. D., Albrecht, P., Stein, S. P., Chen, M. H., & Cohen, R. J. (1991). Transfer function analysis of the circulation: Unique insights into cardiovascular regulation. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 261.
87. Taylor, J. A. & Eckberg, D. L. (1996). Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. *Circulation*, 93, 1527-1532.
88. Silvani, A., Grimaldi, D., Vandi, S., Barletta, G., Vetrugno, R., Provini, F. et al. (2008). Sleep-dependent changes in the coupling between heart period and blood pressure in human subjects. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 294.
89. Pagani, M., Montano, N., Porta, A., Malliani, A., Abboud, F. M., Birkett, C. et al. (1997). Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*, 95, 1441-1448.
90. Montano, N., Gnechchi-Ruscone, T., Porta, A., Lombardi, F., Malliani, A., & Barman, S. M. (1996). Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 57, 116-122.
91. Cooley, R. L., Montano, N., Cogliati, C., van de Borne, P., Richenbacher, W., Oren, R. et al. (1998). Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR- interval variability. *Circulation*, 98, 556-561.
92. Passino, C., Sleight, P., Valle, F., Spadacini, G., Leuzzi, S., & Bernardi, L. (1997). Lack of peripheral modulation of cardiovascular central oscillatory autonomic activity during apnea in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 272.

93. Guzzetti, S., Cogliati, C., Broggi, C., Carozzi, C., Caldiroli, D., Lombardi, F. et al. (1994). Influences of neural mechanisms on heart period and arterial pressure variabilities in quadriplegic patients. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 266.
94. Saul, J. P., Rea, R. F., Eckberg, D. L., Berger, R. D., & Cohen, R. J. (1990). Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 258.
95. Cooke, W. H., Hoag, J. B., Crossman, A. A., Kuusela, T. A., Tahvanainen, K. U. O., & Eckberg, D. L. (1999). Human responses to upright tilt: A window on central autonomic integration. *Journal of Physiology*, 517, 617-628.
96. Koh, J., Brown, T. E., Beightol, L. A., Ha, C. Y., & Eckberg, D. L. (1994). Human autonomic rhythms: Vagal cardiac mechanisms in tetraplegic subjects. *Journal of Physiology*, 474, 483-495.
97. Grasso, R., Schena, F., Gulli, G., & Cevese, A. (1997). Does low-frequency variability of heart period reflect a specific parasympathetic mechanism? *Journal of the Autonomic Nervous System*, 63, 30-38.
98. Grossman, P. & Taylor, E. W. (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biological Psychology*, 74, 263-285.
99. Hayano, J. & Yasuma, F. (2003). Hypothesis: Respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system. *Cardiovascular Research*, 58, 1-9.
100. Taylor, E. W., Jordan, D., & Coote, J. H. (1999). Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiological Reviews*, 79, 855-916.
101. Hukuhara, Jr. T. (1980). Spontaneous activity pattern and anatomical distribution of brain stem reticular neurons showing correlations with phrenic and renal sympathetic nerve activity. In H.P.Koepchen, S. M. Hilton, & A. Trzebski (Eds.), *Central interaction between respiratory and cardio vascular control systems* (pp. 21). Berlin: Springer.
102. Koepchen, H. P., Langhorst, P., & Seller, H. (1975). The problem of identification of autonomic neurons in the lower brain stem. *Brain Research*, 87, 375-393.
103. Koepchen, H. P. (1983). Respiratory and Cardiovascular „Centres”: Functional Entity or Separate Structures? In M.E.Schläpke, H. P. Koepchen, & W. R. See (Eds.), *Central Neurone Environment* (pp. 221-237). Berlin: Springer.
104. Langhorst, P., Lambertz, M., & Schulz, G. (1981). Central control and interactions affecting sympathetic and parasympathetic activity. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 4, 149-163.
105. Richter, D. W. & Spyer, K. M. (1990). Cardiorespiratory Control. In A.D.Loewy & K. M. Spyer (Eds.), *Central Regulation of Autonomic Functions* (pp. 189-207).
106. Richter, D. W. (2005). Atemregulation. In R.F.Schmidt, F. Lang, & G. Thews (Eds.), *Physiologie des Menschen* (pp. 767-781). Heidelberg: Springer.
107. Bartels, H. (1985). Gaswechsel (Atmung). In W.D.Keidel (Ed.), *Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie* (Stuttgart: Thieme).
108. Marek, W., Prabhakar, N. R., & Mikulski, A. (1983). The Influence of Chemosensory, Laryngeal, and Vagal Afferents on Respiratory Phase-Switching Mechanisms and the Generation on In- and Expiratory Efferent Activities. In M.E.Schläpke, H. P. Koepchen, & W. R. See (Eds.), *Central Neurone Environment* (pp. 197-203). Berlin: Springer.
109. Scheid, P. (2005). Atmung. In R.Klinke, H.-C. Pape, & S. Silbernagl (Eds.), *Physiologie* (5. ed., pp. 255-305). Stuttgart: Thieme.
110. Davidson, N. S., Goldner, S., & McCloskey, D. I. (1976). Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate and cardiac vagal efferent nerve activity. *Journal of Physiology*, 259, 523-530.
111. Iellamo, F. (2001). Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. *Auton.Neurosci.*, 90, 66-75.
112. O'Leary, D. S. (1996). Heart rate control during exercise by baroreceptors and skeletal muscle afferents. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 28, 210-217.
113. O'Leary, D. S. (2006). Altered reflex cardiovascular control during exercise in heart failure: Animal studies. *Experimental Physiology*, 91, 73-77.
114. Smith, S. A., Mitchell, J. H., & Garry, M. G. (2006). The mammalian exercise pressor reflex in health and disease. *Experimental Physiology*, 91, 89-102.
115. Spyer, K. M. (1990). The Central Nervous System Organization of Reflex Circulatory Control. In A.D.Loewy & K. M. Spyer (Eds.), *Central Regulation of Autonomic Functions* (pp. 168-188). New York: Oxford University Press.
116. von Euler, C. (1983). On the Functional Organization of the Generators of Rhythmic Motor Synergy in Breathing. In M.E.Schläpke, H. P. Koepchen, & W. R. See (Eds.), *Central Neurone Environment* (pp. 157-160). Berlin: Springer.

117. Eckberg, D. L. & Orshan, C. R. (1977). Respiratory and baroreceptor reflex interactions in man. *Journal of Clinical Investigation*, 59, 780-785.
118. Haymet, B. T. & McCloskey, D. I. (1975). Baroreceptor and chemoreceptor influences on heart rate during the respiratory cycle in the dog. *Journal of Physiology*, 245, 699-712.
119. Badra, L. J., Cooke, W. H., Hoag, J. B., Crossman, A. A., Kuusela, T. A., Tahvanainen, K. U. O. et al. (2001). Respiratory modulation of human autonomic rhythms. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 280.
120. Eckberg, D. L. (1983). Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology*, 54, 961-966.
121. Hirsch, J. A. & Bishop, B. (1981). Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *The American journal of physiology*, 241.
122. Taylor, J. A., Myers, C. W., Halliwill, J. R., Seidel, H., & Eckberg, D. L. (2001). Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: Implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 280.
123. Dornhorst, A. C., Howard, P., & Leathart, G. L. (1952). Respiratory variations in blood pressure. *Circulation*, 6, 553-558.
124. Lee, C. M., Wood, R. H., & Welsch, M. A. (2001). Influence of head-down and lateral decubitus neck flexion on heart rate variability. *Journal of Applied Physiology*, 90, 127-132.
125. Piepoli, M., Sleight, P., Leuzzi, S., Valle, F., Spadacini, G., Passino, C. et al. (1997). Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans: An important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation*, 95, 1813-1821.
126. Innes, J. A., De Cort, S. C., Kox, W., & Guz, A. (1993). Within-breath modulation of left ventricular function during normal breathing and positive-pressure ventilation in man. *Journal of Physiology*, 460, 487-502.
127. Toska, K. & Eriksen, M. (1993). Respiration-synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in humans. *Journal of Physiology*, 472, 501-512.
128. Elstad, M., Toska, K., Chon, K. H., Raeder, E. A., & Cohen, R. J. (2001). Respiratory sinus arrhythmia: Opposite effects on systolic and mean arterial pressure in supine humans. *Journal of Physiology*, 536, 251-259.
129. Katona, P. G., Poitras, J. W., Barnett, G. O., & Terry, B. S. (1970). Cardiac vagal efferent activity and heart period in the carotid sinus reflex. *The American journal of physiology*, 218, 1030-1037.
130. Legramante, J. M., Raimondi, G., Massaro, M., Cassarino, S., Peruzzi, G., & Iellamo, F. (1999). Investigating feed-forward neural regulation of circulation from analysis of spontaneous arterial pressure and heart rate fluctuations. *Circulation*, 99, 1760-1766.
131. Shykoff, B. E., Naqvi, S. S. J., Menon, A. S., & Slutsky, A. S. (1991). Respiratory sinus arrhythmia in dogs: Effects of phasic afferents and chemostimulation. *Journal of Clinical Investigation*, 87, 1621-1627.
132. Taha, B. H., Simon, P. M., Dempsey, J. A., Skatrud, J. B., & Iber, C. (1995). Respiratory sinus arrhythmia in humans: An obligatory role for vagal feedback from the lungs. *Journal of Applied Physiology*, 78, 638-645.
133. Akselrod, S. (1995). Components of Heart Rate Variability: Basic Studies. In M. Malik & A. J. Camm (Eds.), *Heart Rate Variability* (pp. 147-163). Armonk NY: Futura Publishing.
134. Berntson, G. G., Thomas, B., Jr., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M. et al. (1997). Heart rate variability: Origins methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34, 623-648.
135. Giardino, N. D., Glenny, R. W., Borson, S., & Chan, L. (2003). Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 284.
136. Bernardi, L., Salvucci, F., Suardi, R., Solda, P. L., Calciati, A., Perlini, S. et al. (1990). Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? *Cardiovasc Res*, 24, 969-981.
137. Perlini, S., Solda, P. L., Piepoli, M., Sala-Gallini, G., Calciati, A., Finardi, G. et al. (1995). Determinants of respiratory sinus arrhythmia in the vagotomized rabbit. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 269.
138. Goldberger, J. J., Ahmed, M. W., Parker, M. A., & Kadish, A. H. (1994). Dissociation of heart rate variability from parasympathetic tone. *Am.J.Physiol*, 266, H2152-H2157.
139. Kiviniemi, A. M., Hautala, A. J., Seppänen, T., Mäkilä, T. H., Huikuri, H. V., & Tulppo, M. P. (2004). Saturation of high-frequency oscillations of R-R intervals in healthy subjects and patients after acute myocardial infarction during ambulatory conditions. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 287.

140. Kiviniemi, A. M., Hautala, A. J., Mäkikallio, T. H., Seppänen, T., Huikuri, H. V., & Tulppo, M. P. (2006). Cardiac vagal outflow after aerobic training by analysis of high-frequency oscillation of the R-R interval. *European Journal of Applied Physiology*, 96, 686-692.
141. Nosaka, S., Yasunaga, K., & Tamai, S. (1982). Vagal cardiac preganglionic neurons: Distribution, cell types, and reflex discharges. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 12.
142. Kerr, F. W. (1969). Preserved vagal visceromotor function following destruction of the dorsal motor nucleus. *Journal of Physiology*, 202, 755-769.
143. Jones, J. F. X., Wang, Y., & Jordan, D. (1995). Heart rate responses to selective stimulation of cardiac vagal C fibres in anaesthetized cats, rats and rabbits. *Journal of Physiology*, 489, 203-214.
144. Jones, J. F. X., Wang, Y., & Jordan, D. (1998). Activity of C fibre cardiac vagal efferents in anaesthetized cats and rats. *Journal of Physiology*, 507, 869-880.
145. Nosaka, S., Yamamoto, T., & Yasunaga, K. (1979). Localization of vagal cardioinhibitory preganglionic neurons within rat brain stem. *Journal of Comparative Neurology*, 186, 79-92.
146. Nosaka, S., Yasunaga, K., & Kawano, M. (1979). Vagus cardioinhibitory fibers in rats. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 379, 281-285.
147. Cheng, Z. & Powley, T. L. (2000). Nucleus ambiguus projections to cardiac ganglia of rat atria: An anterograde tracing study. *Journal of Comparative Neurology*, 424, 588-606.
148. Reed, S. F., Ohel, G., David, R., & Porges, S. W. (1999). A neural explanation of fetal heart rate patterns: A test of the Polyvagal Theory. *Developmental Psychobiology*, 35, 108-118.
149. Cheng, Z., Zhang, H., Yu, J., Wurster, R. D., & Gozal, D. (2004). Attenuation of baroreflex sensitivity after domoic acid lesion of the nucleus ambiguus of rats. *Journal of Applied Physiology*, 96, 1137-1145.
150. Cheng, Z., Guo, S. Z., Lipton, A. J., & Gozal, D. (2002). Domoic acid lesions in nucleus of the solitary tract: Time-dependent recovery of hypoxic ventilatory response and peripheral afferent axonal plasticity. *Journal of Neuroscience*, 22, 3215-3226.
151. de Burgh Daly, M. & Kirkman, E. (1989). Differential modulation by pulmonary stretch afferents of some reflex cardioinhibitory responses in the cat. *Journal of Physiology*, 417, 323-341.
152. de Burgh Daly, M. (1991). Some reflex cardioinhibitory responses in the cat and their modulation by central inspiratory neuronal activity. *Journal of Physiology*, 439, 559-577.
153. de Burgh Daly, M. (1993). Carotid chemoreceptor reflex cardioinhibitory responses: Comparison of their modulation by central inspiratory neuronal activity and activity of pulmonary stretch afferents. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 337, 333-343.
154. Porges, S. W. (1995). Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A polyvagal theory. *Psychophysiology*, 32, 301-318.
155. Porges, S. W. (2003). The Polyvagal Theory: Phylogenetic contributions to social behavior. *Physiology and Behavior*, 79, 503-513.
156. Porges, S. W. (2007). A phylogenetic journey through the vague and ambiguous Xth cranial nerve: A commentary on contemporary heart rate variability research. *Biological Psychology*, 74, 301-307.
157. Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84, 482-492.
158. Montano, N., Ruscone, T. G., Porta, A., Lombardi, F., Pagani, M., & Malliani, A. (1994). Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*, 90, 1826-1831.
159. Pagani, M., Lombardi, F., & Guzzetti, S. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research*, 59, 178-193.
160. Eckberg, D. L. (1997). Sympathovagal balance: A critical appraisal. *Circulation*, 96, 3224-3232.
161. Brown, C. M., Hecht, M. J., Weih, A., Neundoerfer, B., & Hilz, M. J. (2003). Effects of age on the cardiac and vascular limbs of the arterial baroreflex. *European Journal of Clinical Investigation*, 33, 10-16.
162. Felber Dietrich, D., Schindler, C., Schwartz, J., Barthelemy, J. C., Tschopp, J. M., Roche, F. et al. (2006). Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: Results of the SAPALDIA study. *Europace*, 8, 521-529.
163. Jensen-Urstad, K., Storck, N., Bouvier, F., Ericson, M., Lindblad, L. E., & Jensen-Urstad, M. (1997). Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand.*, 160, 235-241.
164. Singh, D., Vinod, K., Saxena, S. C., & Deepak, K. K. (2006). Spectral evaluation of aging effects on blood pressure and heart rate variations in healthy subjects. *J. Med. Eng Technol.*, 30, 145-150.

165. Tulppo, M. P., Mäkikallio, T. H., Seppänen, T., Laukkanen, R. T., & Huikuri, H. V. (1998). Vagal modulation of heart rate during exercise: Effects of age and physical fitness. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 274.
166. Finley, J. P. & Nugent, S. T. (1995). Heart rate variability in infants, children and young adults. *J.Auton.Nerv.Syst.*, 51, 103-108.
167. Stolarz, K., Staessen, J. A., Kuznetsova, T., Tikhonoff, V., State, D., Babeanu, S. et al. (2003). Host and environmental determinants of heart rate and heart rate variability in four European populations. *J.Hypertens.*, 21, 525-535.
168. Kuch, B., Hense, H. W., Sinnreich, R., Kark, J. D., von, E. A., Sapoznikov, D. et al. (2001). Determinants of short-period heart rate variability in the general population. *Cardiology*, 95, 131-138.
169. Tsuji, H., Venditti, F. J., Jr., Manders, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Feldman, C. L. et al. (1996). Determinants of heart rate variability. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 28, 1539-1546.
170. Allen, J. J. B., Chambers, A. S., & Towers, D. N. (2007). The many metrics of cardiac chronotropy: A pragmatic primer and a brief comparison of metrics. *Biological Psychology*, 74, 243-262.
171. Bernardi, L., Wdowczyk-Szulc, J., Valenti, C., Castoldi, S., Passino, C., Spadacini, G. et al. (2000). Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 35, 1462-1469.
172. Denver, J. W., Reed, S. F., & Porges, S. W. (2007). Methodological issues in the quantification of respiratory sinus arrhythmia. *Biological Psychology*, 74, 286-294.
173. Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological Psychology*, 74, 116-143.
174. Patwardhan, A., Evans, J., Bruce, E., & Knapp, C. (2001). Heart rate variability during sympatho-excitatory challenges: comparison between spontaneous and metronomic breathing. *Integr.Physiol Behav.Sci.*, 36, 109-120.
175. Diehl, R. R., Linden, D., & Berlit, P. (1997). Determinants of heart rate variability during deep breathing: basic findings and clinical applications. *Clin.Auton.Res*, 7, 131-135.
176. Virtanen, R., Jula, A., Kuusela, T., Helenius, H., & Voipio-Pulkki, L. M. (2003). Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. *J.Hum.Hypertens.*, 17, 171-179.
177. Howden, R., Liu, E., Miller-DeGraff, L., Keener, H. L., Walker, C., Clark, J. A. et al. (2008). The genetic contribution to heart rate and heart rate variability in quiescent mice. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, 295, H59-H68.
178. Park, S. K., O'Neill, M. S., Wright, R. O., Hu, H., Vokonas, P. S., Sparrow, D. et al. (2006). HFE genotype, particulate air pollution, and heart rate variability: a gene-environment interaction. *Circulation*, 114, 2798-2805.
179. Singh, J. P., Larson, M. G., O'donnell, C. J., Tsuji, H., Evans, J. C., & Levy, D. (1999). Heritability of heart rate variability: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 99, 2251-2254.
180. Singh, J. P., Larson, M. G., O'donnell, C. J., & Levy, D. (2001). Genetic factors contribute to the variance in frequency domain measures of heart rate variability. *Auton.Neurosci.*, 90, 122-126.
181. Singh, J. P., Larson, M. G., O'donnell, C. J., Tsuji, H., Corey, D., & Levy, D. (2002). Genome scan linkage results for heart rate variability (the Framingham Heart Study). *Am.J.Cardiol.*, 90, 1290-1293.
182. Wang, X., Thayer, J. F., Treiber, F., & Snieder, H. (2005). Ethnic differences and heritability of heart rate variability in African- and European American youth. *Am.J.Cardiol.*, 96, 1166-1172.
183. Matsunaga, T., Yasuda, K., Adachi, T., Gu, N., Yamamura, T., Moritani, T. et al. (2007). Association of beta-adrenoceptor polymorphisms with cardiac autonomic modulation in Japanese males. *Am.Heart J.*, 154, 759-766.
184. Neumann, S. A., Lawrence, E. C., Jennings, J. R., Ferrell, R. E., & Manuck, S. B. (2005). Heart rate variability is associated with polymorphic variation in the choline transporter gene. *Psychosom.Med.*, 67, 168-171.
185. Neumann, S. A., Brown, S. M., Ferrell, R. E., Flory, J. D., Manuck, S. B., & Hariri, A. R. (2006). Human choline transporter gene variation is associated with corticolimbic reactivity and autonomic-cholinergic function. *Biol.Psychiatry*, 60, 1155-1162.
186. Antelmi, I., de Paula, R. S., Shinzato, A. R., Peres, C. A., Mansur, A. J., & Grupi, C. J. (2004). Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am.J.Cardiol.*, 93, 381-385.
187. Park, S. B., Lee, B. C., & Jeong, K. S. (2007). Standardized tests of heart rate variability for autonomic function tests in healthy Koreans. *Int.J.Neurosci.*, 117, 1707-1717.
188. Sato, N. & Miyake, S. (2004). Cardiovascular reactivity to mental stress: relationship with menstrual cycle and gender. *J.Physiol Anthropol.Appl.Human Sci.*, 23, 215-223.
189. de Meersman, R. E. & Stein, P. K. (2007). Vagal modulation and aging. *Biological Psychology*, 74, 165-173.

190. Gerritsen, J., Dekker, J. M., TenVoorde, B. J., Bertelsmann, F. W., Kostense, P. J., Stehouwer, C. D. et al. (2000). Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 43, 561-570.
191. Gutin, B., Howe, C., Johnson, M. H., Humphries, M. C., Snieder, H., & Barbeau, P. (2005). Heart rate variability in adolescents: relations to physical activity, fitness, and adiposity. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 37, 1856-1863.
192. Aubert, A. E., Beckers, F., & Ramaekers, D. (2001). Short-term heart rate variability in young athletes. *J.Cardiol.*, 37 Suppl 1, 85-88.
193. Boutcher, S. H., Nugent, F. W., McLaren, P. F., & Weltman, A. L. (1998). Heart period variability of trained and untrained men at rest and during mental challenge. *Psychophysiology*, 35, 16-22.
194. de Meersman, R. E. (1993). Heart rate variability and aerobic fitness. *American Heart Journal*, 125, 726-731.
195. Shin, K., Minamitani, H., Onishi, S., Yamazaki, H., & Lee, M. (1997). Autonomic differences between athletes and nonathletes: Spectral analysis approach. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29, 1482-1490.
196. Tulppo, M. P., Hautala, A. J., Mäkkikallio, T. H., Laukkanen, R. T., Nissilä, S., Hughson, R. L. et al. (2003). Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *Journal of Applied Physiology*, 95, 364-372.
197. Yataco, A. R., Fleisher, L. A., & Katzel, L. I. (1997). Heart rate variability and cardiovascular fitness in senior athletes. *Am.J.Cardiol.*, 80, 1389-1391.
198. Tulppo, M. P., Hautala, A. J., Mäkkikallio, T. H., Laukkanen, R. T., Nissilä, S., Hughson, R. L. et al. (2003). Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *Journal of Applied Physiology*, 95, 364-372.
199. Bigger, J. T., Jr., Fleiss, J. L., Rolnitzky, L. M., & Steinman, R. C. (1993). Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll.Cardiol.*, 21, 729-736.
200. Friedman, B. H. (2007). An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol.Psychol.*, 74, 185-199.
201. Guzzetti, S., La Rovere, M. T., Pinna, G. D., Maestri, R., Borroni, E., Porta, A. et al. (2005). Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur.Heart J.*, 26, 357-362.
202. Huikuri, H. V., Mäkkikallio, T. H., Peng, C. K., Goldberger, A. L., Hintze, U., & Møller, M. (2000). Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation*, 101, 47-53.
203. La Rovere, M. T., Pinna, G. D., Maestri, R., Mortara, A., Capomolla, S., Febo, O. et al. (2003). Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*, 107, 565-570.
204. Mussalo, H., Vanninen, E., Ikaheimo, R., Laitinen, T., Laakso, M., Lansimies, E. et al. (2001). Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin.Physiol*, 21, 594-604.
205. Valkama, J. O., Huikuri, H. V., Airaksinen, K. E., Linnaluoto, M. L., & Takkunen, J. T. (1994). Determinants of frequency domain measures of heart rate variability in the acute and convalescent phases of myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 28, 1273-1276.
206. Gerhardt, U., Vorneweg, P., Riedasch, M., & Hohage, H. (1999). Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function. *J.Auton.Pharmacol.*, 19, 105-108.
207. Hayano, J., Yamada, M., Sakakibara, Y., Fujinami, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y. et al. (1990). Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am.J.Cardiol.*, 65, 84-88.
208. Kobayashi, F., Watanabe, T., Akamatsu, Y., Furui, H., Tomita, T., Ohashi, R. et al. (2005). Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. *Scand.J.Work Environ.Health*, 31, 360-366.
209. Langewitz, W., Ruddle, H., Schachinger, H., Lepper, W., Mulder, L. J., Veldman, J. H. et al. (1991). Changes in sympathetic and parasympathetic cardiac activation during mental load: an assessment by spectral analysis of heart rate variability. *Homeost.Health Dis.*, 33, 23-33.
210. Nabors-Oberg, R. E., Niaura, R. S., Sollers, J. J., III, & Thayer, J. F. (2002). The effects of controlled smoking on heart period variability. *IEEE Eng Med.Biol.Mag.*, 21, 65-70.
211. Salo, T. M., Viikari, J. S., Anttila, K. J., Voipio-Pulkki, L. M., Jalonen, J. O., & Valimäki, I. A. (1996). Antihypertensive treatment and heart rate variability in diabetic patients: role of cardiac autonomic neuropathy. *J.Auton.Nerv.Syst.*, 60, 61-70.
212. Vongpatanasin, W., Taylor, J. A., & Victor, R. G. (2004). Effects of cocaine on heart rate variability in healthy subjects. *Am.J.Cardiol.*, 93, 385-388.

213. Parati, G. & Di Rienzo M. (2003). Determinants of heart rate and heart rate variability. *J.Hypertens.*, 21, 477-480.
214. Arai, Y., Saul, J. P., Albrecht, P., Hartley, L. H., Lilly, L. S., Cohen, R. J. et al. (1989). Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 256.
215. Cottin, F., Medigue, C., Lepretre, P. M., Papelier, Y., Koralsztein, J. P., & Billat, V. (2004). Heart rate variability during exercise performed below and above ventilatory threshold. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 36, 594-600.
216. Iellamo, F., Legramante, J. M., Pigozzi, F., Spataro, A., Norbiato, G., Lucini, D. et al. (2002). Conversion from vagal to sympathetic predominance with strenuous training in high-performance world class athletes. *Circulation*, 105, 2719-2724.
217. Pichot, V., Roche, F., Gaspoz, J. M., Enjolras, F., Antoniadis, A., Minini, P. et al. (2000). Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 32, 1729-1736.
218. Rimoldi, O., Furlan, R., Pagani, M. R., Piazza, S., Guazzi, M., Pagani, M. et al. (1992). Analysis of neural mechanisms accompanying different intensities of dynamic exercise. *Chest*, 101.
219. Yamamoto, Y., Hughson, R. L., & Peterson, J. C. (1991). Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *J.Appl.Physiol*, 71, 1136-1142.
220. Badilini, F., Maison-Blanche, P., & Coumel, P. (1998). Heart rate variability in passive tilt test: comparative evaluation of autoregressive and FFT spectral analyses. *Pacing Clin.Electrophysiol.*, 21, 1122-1132.
221. Belova, N. Y., Mihaylov, S. V., & Piryova, B. G. (2007). Wavelet transform: A better approach for the evaluation of instantaneous changes in heart rate variability. *Auton.Neurosci.*, 131, 107-122.
222. Furlan, R., Porta, A., Costa, F., Tank, J., Baker, L., Schiavi, R. et al. (2000). Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation*, 101, 886-892.
223. Aasman, J., Mulder, G., & Mulder, L. J. (1987). Operator effort and the measurement of heart-rate variability. *Hum.Factors*, 29, 161-170.
224. Backs, R. W. (1995). Going beyond heart rate: autonomic space and cardiovascular assessment of mental workload. *The International journal of aviation psychology*, 5, 25-48.
225. Dishman, R. K., Nakamura, Y., Garcia, M. E., Thompson, R. W., Dunn, A. L., & Blair, S. N. (2000). Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *Int.J.Psychophysiol.*, 37, 121-133.
226. Redondo, M. & Del Valle-Inclan (1992). Decrements in heart rate variability during memory search. *Int.J.Psychophysiol.*, 13, 29-35.
227. Sloan, R. P., Korten, J. B., & Myers, M. M. (1991). Components of heart rate reactivity during mental arithmetic with and without speaking. *Physiol Behav.*, 50, 1039-1045.
228. Tattersall, A. J. & Hockey, G. R. (1995). Level of operator control and changes in heart rate variability during simulated flight maintenance. *Hum.Factors*, 37, 682-698.
229. Pfister, E. A., Böckelmann, I., & Ferl, T. (1996). Vegetative function diagnosis for early detection of lead intoxication. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 69, 14-20.
230. Brenner, I. K., Thomas, S., & Shephard, R. J. (1998). Autonomic regulation of the circulation during exercise and heat exposure. Inferences from heart rate variability. *Sports Med.*, 26, 85-99.
231. Yamamoto, S., Iwamoto, M., Inoue, M., & Harada, N. (2007). Evaluation of the effect of heat exposure on the autonomic nervous system by heart rate variability and urinary catecholamines. *Journal of Occupational Health*, 49, 199-204.
232. Adar, S. D., Gold, D. R., Coull, B. A., Schwartz, J., Stone, P. H., & Suh, H. (2007). Focused exposures to airborne traffic particles and heart rate variability in the elderly. *Epidemiology*, 18, 95-103.
233. Creason, J., Neas, L., Walsh, D., Williams, R., Sheldon, L., Liao, D. et al. (2001). Particulate matter and heart rate variability among elderly retirees: the Baltimore 1998 PM study. *J.Expo.Anal.Environ.Epidemiol.*, 11, 116-122.
234. Holguin, F., Tellez-Rojo, M. M., Hernandez, M., Cortez, M., Chow, J. C., Watson, J. G. et al. (2003). Air pollution and heart rate variability among the elderly in Mexico City. *Epidemiology*, 14, 521-527.
235. Luttmann-Gibson, H., Suh, H. H., Coull, B. A., Dockery, D. W., Sarnat, S. E., Schwartz, J. et al. (2006). Short-term effects of air pollution on heart rate variability in senior adults in Steubenville, Ohio. *J.Occup.Environ.Med.*, 48, 780-788.
236. Pope III, C. A., Eatough, D. J., Gold, D. R., Pang, Y., Nielsen, K. R., Nath, P. et al. (2001). Acute exposure to environmental tobacco smoke and heart rate variability. *Environmental Health Perspectives*, 109, 711-716.

237. Ha, M., Kim, J., Park, J., & Chung, H. K. (2001). Blood pressure and heart rate variability in workers of 8-hour shifts. *J.Hum.Ergol.(Tokyo)*, 30, 229-233.
238. Mitani, S., Fujita, M., & Shirakawa, T. (2006). Circadian variation of cardiac autonomic nervous profile is affected in Japanese ambulance men with a working system of 24-h shifts. *Int.Arch.Occup.Environ.Health*, 79, 27-32.
239. van Amelsvoort, L. G., Schouten, E. G., Maan, A. C., Swenne, C. A., & Kok, F. J. (2000). Occupational determinants of heart rate variability. *Int.Arch.Occup.Environ.Health*, 73, 255-262.
240. Camm, A. J. & Fei, L. (1995). Risk Stratification Following Myocardial Infarction: Heart Rate Variability and Other Risk Factors. In M.Malik & A. J. Camm (Eds.), *Heart Rate Variability* (pp. 369-393). Armonk NY: Futura.
241. Tateishi, O., Shouda, T., Honda, Y., Sakai, T., Mochizuki, S., & Machida, K. (2002). Apnea-related heart rate variability and its clinical utility in congestive heart failure outpatients. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 7, 127-132.
242. Vybiral, T. & Glaeser, D. H. (1995). Changes of Heart Rate Variability Preceding Ventricular Arrhythmias. In M.Malik & A. J. Camm (Eds.), *Heart Rate Variability* (pp. 421-428). Armonk NY: Futura.
243. 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, 164-171.
244. Vanoli, E., Adamson, P. B., Cerati, D., & Hull, S. S. (1995). Heart Rate Variability and Risk Stratification Post-myocardial Infarction. In M.Malik & A. J. Camm (Eds.), *Heart Rate Variability* (pp. 347-362). Armonk NY: Futura.
245. Vardas, P. E., Kochiadakis, G. E., Manios, E. G., Kanoupakis, E. M., Zouridakis, E. G., & Chlouverakis, G. I. (1996). Spectral analysis of heart rate variability before and during episodes of nocturnal ischaemia in patients with extensive coronary artery disease. *Eur.Heart J.*, 17, 388-393.
246. Wennerblom, B., Lurje, L., Karlsson, T., Tygesen, H., Vahisalo, R., & Hjalmarson, A. (2001). Circadian variation of heart rate variability and the rate of autonomic change in the morning hours in healthy subjects and angina patients. *Int.J.Cardiol.*, 79, 61-69.
247. Jideus, L., Ericson, M., Stridsberg, M., Nilsson, L., Blomström, P., & Blomström-Lundqvist, C. (2001). Diminished circadian variation in heart rate variability before surgery in patients developing post-operative atrial fibrillation. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 35, 238-244.
248. Chessa, M., Butera, G., Lanza, G. A., Bossone, E., Delogu, A., De, R. G. et al. (2002). Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz*, 27, 785-790.
249. Gottsäter, A., Ahlgren, A. R., Taimour, S., & Sundkvist, G. (2006). Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clin.Auton.Res*, 16, 228-234.
250. Howorka, K., Pumpila, J., & Schabmann, A. (1998). Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J.Auton.Nerv.Syst.*, 69, 164-172.
251. Kondo, K., Matsubara, T., Nakamura, J., & Hotta, N. (2002). Characteristic patterns of circadian variation in plasma catecholamine levels, blood pressure and heart rate variability in Type 2 diabetic patients. *Diabet.Med.*, 19, 359-365.
252. Lotric, M. B., Stefanovska, A., Stajer, D., & Urbancic-Rovan, V. (2000). Spectral components of heart rate variability determined by wavelet analysis. *Physiol Meas.*, 21, 441-457.
253. Flachenecker, P., Hartung, H. P., & Reiners, K. (1997). Power spectrum analysis of heart rate variability in Guillain-Barre syndrome. A longitudinal study. *Brain*, 120 (Pt 10), 1885-1894.
254. Ferri, R., Curzi-Dascalova, L., Arzimanoglou, A., Bourgeois, M., Beaud, C., Nunes, M. L. et al. (2002). Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy. *J.Sleep Res*, 11, 153-160.
255. Evrengul, H., Tanriverdi, H., Kose, S., Amasyali, B., Kilic, A., Celik, T. et al. (2006). The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Ann.Noninvasive.Electrocardiol.*, 11, 154-162.
256. Hayano, J., Mukai, S., Fukuta, H., Sakata, S., Ohte, N., & Kimura, G. (2001). Postural response of low-frequency component of heart rate variability is an increased risk for mortality in patients with coronary artery disease. *Chest*, 120, 1942-1952.
257. Liao, D., Carnethon, M., Evans, G. W., Cascio, W. E., & Heiss, G. (2002). Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes*, 51, 3524-3531.
258. Evrengul, H., Tavli, V., Evrengul, H., Tavli, T., & Dursunoglu, D. (2006). Spectral and time-domain analyses of heart-rate variability during head-upright tilt-table testing in children with neurally mediated syncope. *Pediatr.Cardiol.*, 27, 670-678.

259. Vaccarino, V., Lampert, R., Bremner, J. D., Lee, F., Su, S., Maisano, C. et al. (2008). Depressive symptoms and heart rate variability: evidence for a shared genetic substrate in a study of twins. *Psychosom. Med.*, 70, 628-636.
260. Grassi, G., Seravalle, G., Cattaneo, B. M., Bolla, G. B., Lanfranchi, A., Colombo, M. et al. (1995). Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*, 25, 560-563.
261. Grassi, G., Seravalle, G., Dell'Oro, R., Turri, C., Bolla, G. B., & Mancia, G. (2000). Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension*, 36, 538-542.
262. Masi, C. M., Hawkey, L. C., Rickett, E. M., & Cacioppo, J. T. (2007). Respiratory sinus arrhythmia and diseases of aging: Obesity, diabetes mellitus, and hypertension. *Biological Psychology*, 74, 212-223.
263. Amador, N., Guizar, J. M., Malacara, J. M., Perez-Luque, E., & Paniagua, R. (2004). Sympathetic activity and response to ACE inhibitor (enalapril) in normotensive obese and non-obese subjects. *Archives of Medical Research*, 35, 54-58.
264. Emdin, M., Gastaldelli, A., Muscelli, E., Macerata, A., Natali, A., Camastra, S. et al. (2001). Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation*, 103, 513-519.
265. Grassi, G. & Seravalle, G. (2006). Autonomic imbalance and metabolic syndrome: Unravelling interactions, mechanisms and outcomes. *Journal of Hypertension*, 24, 47-49.
266. Davidson, A. J., London, B., Block, G. D., & Menaker, M. (2005). Cardiovascular tissues contain independent circadian clocks. *Clinical and Experimental Hypertension*, 27, 307-311.
267. Nonaka, H., Emoto, N., Ikeda, K., Fukuya, H., Rohman, M. S., Raharjo, S. B. et al. (2001). Angiotensin II induces circadian gene expression of clock genes in cultured vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 104, 1746-1748.
268. Saleh, M. A. & Winget, C. M. (1977). Effect of suprachiasmatic lesions on diurnal heart rate rhythm in the rat. *Physiology and Behavior*, 19, 561-564.
269. Brunner, E. J., Hemingway, H., Walker, B. R., Page, M., Clarke, P., Juneja, M. et al. (2002). Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: Nested case-control study. *Circulation*, 106, 2659-2665.
270. Young, M. E., McNulty, P., & Taegtmeier, H. (2002). Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: Potential mechanisms. *Circulation*, 105, 1861-1870.
271. Singh, R. B., Weydahl, A., Otsuka, K., Watanabe, Y., Yano, S., Mori, H. et al. (2001). Can nutrition influence circadian rhythm and heart rate variability? *Biomed. Pharmacother.*, 55 Suppl 1, 115s-124s.
272. Quyyumi, A. A., Panza, J. A., Diodati, J. G., Lakatos, E., & Epstein, S. E. (1992). Circadian variation in ischemic threshold: A mechanism underlying the circadian variation in ischemic events. *Circulation*, 86, 22-28.
273. Rocco, M. B., Barry, J., & Campbell, S. (1987). Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 75, 395-400.
274. Muller, J. E., Stone, P. H., & Turi, Z. G. (1985). Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 313, 1315-1322.
275. Sari, I., Davutoglu, V., Erer, B., Tekbas, E., Ucer, E., Ozer, O. et al. (2009). Analysis of circadian variation of acute myocardial infarction: Afternoon predominance in Turkish population. *International Journal of Clinical Practice*, 63, 82-86.
276. Siegel, D., Black, D. M., Seeley, D. G., & Hulley, S. B. (1992). Circadian variation in ventricular arrhythmias in hypertensive men. *American Journal of Cardiology*, 69, 344-347.
277. Choi, K. M., Zhong, Y., Hoit, B. D., Grupp, I. L., Hahn, H., Dilly, K. W. et al. (2002). Defective intracellular Ca²⁺ signaling contributes to cardiomyopathy in type 1 diabetic rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 283.
278. Lompre, A. M., Anger, M., & Levitsky, D. (1994). Sarco(endo)plasmic reticulum calcium pumps in the cardiovascular system: Function and gene expression. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 26, 1109-1121.
279. Depre, C., Young, M. E., Ying, J., Ahuja, H. S., Han, Q., Garza, N. et al. (2000). Streptozotocin-induced changes in cardiac gene expression in the absence of severe contractile dysfunction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 32, 985-996.
280. Dorn II, G. W., Robbins, J., Ball, N., & Walsh, R. A. (1994). Myosin heavy chain regulation and myocyte contractile depression after LV hypertrophy in aortic-banded mice. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 267.
281. Morgan, J. P., Erny, R. E., Allen, P. D., Grossman, W., & Gwathmey, J. K. (1990). Abnormal intracellular calcium handling, a major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium from patients with heart failure. *Circulation*, 81, 21-32.

282. Vasanji, Z., Cantor, E. J. F., Juric, D., Moyan, M., & Netticadan, T. (2006). Alterations in cardiac contractile performance and sarcoplasmic reticulum function in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 291.
283. Spallone, V., Bernardi, L., Maiello, M. R., Cicconetti, E., Ricordi, L., Fratino, P. et al. (1996). 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. *Clin.Sci.(Lond)*, 91 Suppl, 105-107.
284. Cosson, S. & Kevorkian, J. P. (2003). Left ventricular diastolic dysfunction: An early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes and Metabolism*, 29, 455-466.
285. Giles, T. D. & Sander, G. E. (2004). Diabetes mellitus and heart failure: Basic mechanisms, clinical features, and therapeutic considerations. *Cardiology Clinics*, 22, 553-568.
286. Ziegler, D., Laude, D., Akila, F., & Elghozi, J. L. (2001). Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clinical Autonomic Research*, 11, 369-376.
287. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (1998). *Streß am Arbeit und Herz-Kreislauf-Krankheiten*. Wirtschaftsverband NW.
288. Assmann, G. (1993). Aktualisierte Hinweise zur Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit. *Dtsch.Ärztebl.*, 90, 3058-3070.
289. Pfister, E. A., Böckelmann, I., Seibt, S., Stoll, R., & Weippert, M. (2007). Arbeitsmedizinische Bedeutung der Herzschlagfrequenzvariabilität. *Zbl Arbeitsmed*, 57, 158-166.
290. Booth-Kewley, S. & Friedman, H. S. (1987). Psychological predictors of heart disease: a quantitative review. *Psychological bulletin*, 101, 343-362.
291. Rutledge, T. & Hogan, B. E. (2002). A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosomatic Medicine*, 64, 758-766.
292. Steptoe, A., Feldman, P. J., Kunz, S., Owen, N., Willemsen, G., & Marmot, M. (2002). Stress reactivity and socioeconomic status: A mechanism for increased cardiovascular disease risk? *European Heart Journal*, 23, 1757-1763.
293. Grippo, A. J., Lamb, D. G., Carter, C. S., & Porges, S. W. (2007). Social Isolation Disrupts Autonomic Regulation of the Heart and Influences Negative Affective Behaviors. *Biological Psychiatry*, 62, 1162-1170.
294. Hemingway, H., Shipley, M., Brunner, E., Britton, A., Malik, M., & Marmot, M. (2005). Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study. *Circulation*, 111, 3071-3077.
295. Sloan, R. P., Bagiella, E., Shapiro, P. A., Kuhl, J. P., Chernikhova, D., Berg, J. et al. (2001). Hostility, gender, and cardiac autonomic control. *Psychosomatic Medicine*, 63, 434-440.
296. Vella, E. J. & Friedman, B. H. (2007). Autonomic characteristics of defensive hostility: Reactivity and recovery to active and passive stressors. *International Journal of Psychophysiology*, 66, 95-101.
297. Sloan, R. P., Shapiro, P. A., Bagiella, E., Myers, M. M., & Gorman, J. M. (1999). Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: A psychophysiologic model of coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*, 61, 58-68.
298. Brook, R. D. & Julius, S. (2000). Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *American Journal of Hypertension*, 13.
299. Frontoni, S., Bracaglia, D., & Gigli, F. (2005). Relationship between autonomic dysfunction, insulin resistance and hypertension, in diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 15, 441-449.
300. Huggett, R. J., Burns, J., Mackintosh, A. F., & Mary, D. A. S. G. (2004). Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension*, 44, 847-852.
301. Shibao, C., Gamboa, A., Diedrich, A., Ertl, A. C., Chen, K. Y., Byrne, D. W. et al. (2007). Autonomic contribution to blood pressure and metabolism in obesity. *Hypertension*, 49, 27-33.
302. Brydon, L., Magid, K., & Steptoe, A. (2006). Platelets, coronary heart disease, and stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20, 113-119.
303. Thayer, J. F. & Brosschot, J. F. (2005). Psychosomatics and psychopathology: Looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 1050-1058.
304. Araujo, F., Antelmi, I., Pereira, A. C., Latorre, M. R., Grupi, C. J., Krieger, J. E. et al. (2006). Lower heart rate variability is associated with higher serum high-sensitivity C-reactive protein concentration in healthy individuals aged 46 years or more. *Int.J.Cardiol.*, 107, 333-337.
305. Janszky, I., Ericson, M., Lekander, M., Blom, M., Buhlin, K., Georgiades, A. et al. (2004). Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. *J.Intern.Med.*, 256, 421-428.

306. Lanza, G. A., Sgueglia, G. A., Cianflone, D., Rebuszi, A. G., Angeloni, G., Sestito, A. et al. (2006). Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Am.J.Cardiol.*, 97, 1702-1706.
307. Sajadieh, A., Nielsen, O. W., Rasmussen, V., Hein, H. O., Abedini, S., & Hansen, J. F. (2004). Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur.Heart J.*, 25, 363-370.
308. Sloan, R. P., McCreath, H., Tracey, K. J., Sidney, S., Liu, K., & Seeman, T. (2007). RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: The CARDIA study. *Molecular Medicine*, 13, 178-184.
309. Das, U. N. (2000). Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: But, why and how? *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 63, 351-362.
310. Pavlov, V. A., Wang, H., Czura, C. J., Friedman, S. G., & Tracey, K. J. (2003). The Cholinergic Anti-inflammatory Pathway: A Missing Link in Neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine*, 9, 125-134.
311. Hamer, M. & Steptoe, A. (2007). Association between physical fitness, parasympathetic control, and proinflammatory responses to mental stress. *Psychosomatic Medicine*, 69, 660-666.
312. Brydon, L., Edwards, S., Mohamed-Ali, V., & Steptoe, A. (2004). Socioeconomic status and stress-induced increases in interleukin-6. *Brain, Behavior, and Immunity*, 18, 281-290.
313. Ardlie, N. G., Glew, G., & Schwartz, C. J. (1966). Influence of catecholamines on nucleotide-induced platelet aggregation [34]. *Nature*, 212, 415-417.
314. von Känel, R. & Dimsdale, J. E. (2000). Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *European Journal of Haematology*, 65, 357-369.
315. Zraggen, L., Fischer, J. E., Mischler, K., Preckel, D., Kudielka, B. M., & von Känel, R. (2005). Relationship between hemoconcentration and blood coagulation responses to acute mental stress. *Thrombosis Research*, 115, 175-183.
316. Beitzke, M., Pfister, P., Fortin, J., & Skrabal, F. (2002). Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 97, 45-54.
317. Liao, D., Cai, J., Rosamond, W. D., Barnes, R. W., Hutchinson, R. G., Whitsel, E. A. et al. (1997). Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am.J.Epidemiol.*, 145, 696-706.
318. Tsuji, H., Larson, M. G., Venditti, F. J., Jr., Manders, E. S., Evans, J. C., Feldman, C. L. et al. (1996). Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 94, 2850-2855.
319. John, V., Dai, H., Talati, A., Charnigo, R. J., Neuman, M., & Bada, H. S. (2007). Autonomic alterations in cocaine-exposed neonates following orthostatic stress. *Pediatric Research*, 61, 251-256.
320. Mølgaard, K., Hermansen, K., & Bjerregaard, P. (1994). Spectral components of short-term RR interval variability in healthy subjects and effects of risk factors. *European Heart Journal*, 15, 1174-1183.
321. Reed, S. F., Porges, S. W., & Newlin, D. B. (1999). Effect of alcohol on vagal regulation of cardiovascular function: contributions of the polyvagal theory to the psychophysiology of alcohol. *Exp.Clin.Psychopharmacol.*, 7, 484-492.
322. Regalado, M. G., Schechtman, V. L., Khoo, M. C., & Bean, X. D. (2001). Spectral analysis of heart rate variability and respiration during sleep in cocaine-exposed neonates. *Clin.Physiol*, 21, 428-436.
323. Rennie, K. L., Hemingway, H., Kumari, M., Brunner, E., Malik, M., & Marmot, M. (2003). Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am.J.Epidemiol.*, 158, 135-143.
324. Nishikino, M., Matsunaga, T., Yasuda, K., Adachi, T., Moritani, T., Tsujimoto, G. et al. (2006). Genetic variation in the renin-angiotensin system and autonomic nervous system function in young healthy Japanese subjects. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 91, 4676-4681.
325. Devlin, R. B., Ghio, A. J., Kehrl, H., Sanders, G., & Cascio, W. (2003). Elderly humans exposed to concentrated air pollution particles have decreased heart rate variability. *Eur.Respir.J.Suppl*, 40, 76s-80s.
326. Gong, H., Jr., Linn, W. S., Terrell, S. L., Clark, K. W., Geller, M. D., Anderson, K. R. et al. (2004). Altered heart-rate variability in asthmatic and healthy volunteers exposed to concentrated ambient coarse particles. *Inhal.Toxicol.*, 16, 335-343.
327. Park, S. K., O'Neill, M. S., Vokonas, P. S., Sparrow, D., & Schwartz, J. (2005). Effects of air pollution on heart rate variability: the VA normative aging study. *Environ.Health Perspect.*, 113, 304-309.
328. Park, S. K., O'Neill, M. S., Vokonas, P. S., Sparrow, D., Wright, R. O., Coull, B. et al. (2008). Air pollution and heart rate variability: effect modification by chronic lead exposure. *Epidemiology*, 19, 111-120.

329. Dietrich, D. F., Schwartz, J., Schindler, C., Gaspoz, J. M., Barthelemy, J. C., Tschopp, J. M. et al. (2007). Effects of passive smoking on heart rate variability, heart rate and blood pressure: An observational study. *International Journal of Epidemiology*, 36, 834-840.
330. Brenner, I. K., Thomas, S., & Shephard, R. J. (1997). Spectral analysis of heart rate variability during heat exposure and repeated exercise. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol*, 76, 145-156.
331. Bruce-Low, S. S., Cotterrell, D., & Jones, G. E. (2006). Heart rate variability during high ambient heat exposure. *Aviat.Space Environ.Med.*, 77, 915-920.
332. Yamamoto, S., Iwamoto, M., Inoue, M., & Harada, N. (2007). Evaluation of the effect of heat exposure on the autonomic nervous system by heart rate variability and urinary catecholamines. *J.Occup.Health*, 49, 199-204.
333. Perini, R., Milesi, S., Biancardi, L., & Veicsteinas, A. (1996). Effects of high altitude acclimatization on heart rate variability in resting humans. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol*, 73, 521-528.
334. Povea, C., Schmitt, L., Brugniaux, J., Nicolet, G., Richalet, J. P., & Fouillot, J. P. (2005). Effects of intermittent hypoxia on heart rate variability during rest and exercise. *High Alt.Med.Biol.*, 6, 215-225.
335. Weinstein, A. A., Deuster, P. A., & Kop, W. J. (2007). Heart rate variability as a predictor of negative mood symptoms induced by exercise withdrawal. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 39, 735-741.
336. Gianaros, P. J., Salomon, K., Zhou, F., Owens, J. F., Edmundowicz, D., Kuller, L. H. et al. (2005). A greater reduction in high-frequency heart rate variability to a psychological stressor is associated with subclinical coronary and aortic calcification in postmenopausal women. *Psychosom.Med.*, 67, 553-560.
337. Kral, B. G., Becker, L. C., Blumenthal, R. S., Aversano, T., Fleisher, L. A., Yook, R. M. et al. (1997). Exaggerated reactivity to mental stress is associated with exercise-induced myocardial ischemia in an asymptomatic high-risk population. *Circulation*, 96, 4246-4253.
338. Minami, J., Ishimitsu, T., & Matsuoka, H. (1999). Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension*, 33, 586-590.
339. Christensen, J. H., Gustenhoff, P., Korup, E., Aaroe, J., Toft, E., Moller, J. et al. (1996). Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ*, 312, 677-678.
340. Christensen, J. H., Christensen, M. S., Dyerberg, J., & Schmidt, E. B. (1999). Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a dose-response study with n-3 fatty acids. *Am.J.Clin.Nutr.*, 70, 331-337.
341. Christensen, J. H. & Schmidt, E. B. (2001). n-3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death. *Lipids*, 36 Suppl, S115-S118.
342. Ito, H., Ohshima, A., Tsuzuki, M., Ohto, N., Yanagawa, M., Maruyama, T. et al. (2001). Effects of increased physical activity and mild calorie restriction on heart rate variability in obese women. *Jpn.Heart J.*, 42, 459-469.
343. Ninio, D. M., Hill, A. M., Howe, P. R., Buckley, J. D., & Saint, D. A. (2008). Docosahexaenoic acid-rich fish oil improves heart rate variability and heart rate responses to exercise in overweight adults. *Br.J.Nutr.*, 100, 1097-1103.
344. Galetta, F., Franzoni, F., Femia, F. R., Roccella, N., Pentimone, F., & Santoro, G. (2005). Lifelong physical training prevents the age-related impairment of heart rate variability and exercise capacity in elderly people. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 45, 217-221.
345. Okazaki, K., Iwasaki, K. I., Prasad, A., Palmer, M. D., Martini, E. R., Fu, Q. et al. (2005). Dose-response relationship of endurance training for autonomic circulatory control in healthy seniors. *Journal of Applied Physiology*, 99, 1041-1049.
346. Pardo, Y., Merz, C. N., Velasquez, I., Paul-Labrador, M., Agarwala, A., & Peter, C. T. (2000). Exercise conditioning and heart rate variability: evidence of a threshold effect. *Clin.Cardiol.*, 23, 615-620.
347. Pichot, V., Roche, F., Denis, C., Garet, M., Duverney, D., Costes, F. et al. (2005). Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clinical Autonomic Research*, 15, 107-115.
348. Rossy, L. A. & Thayer, J. F. (1998). Fitness and gender-related differences in heart period variability. *Psychosom.Med.*, 60, 773-781.
349. Uusitalo, A. L. T., Laitinen, T., Väisänen, S. B., Länsimies, E., & Rauramaa, R. (2002). Effects of endurance training on heart rate and blood pressure variability. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 22, 173-179.
350. Anosov, O., Patzak, A., Kononovich, Y., & Persson, P. B. (2000). High-frequency oscillations of the heart rate during ramp load reflect the human anaerobic threshold. *Eur.J.Appl.Physiol*, 83, 388-394.
351. Blain, G., Meste, O., Bouchard, T., & Bermon, S. (2005). Assessment of ventilatory thresholds during graded and maximal exercise test using time varying analysis of respiratory sinus arrhythmia. *British Journal of Sports Medicine*, 39, 448-452.

352. Shibata, M., Moritani, T., Miyawaki, T., Hayashi, T., & Nakao, K. (2002). Exercise prescription based upon cardiac vagal activity for middle-aged obese women. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.*, 26, 1356-1362.
353. Boucsein, W. (1996). Special issue: Psychophysiology of workload. *Biological Psychology*, 42, 245-247.
354. Wierwille, W. W. & Eggemeier, F. T. (1993). Recommendations for mental workload measurement in a test and evaluation environment. *Human Factors*, 35, 263-281.
355. Wilson, G. F. (1992). Applied use of cardiac and respiration measures: Practical considerations and precautions. *Biological Psychology*, 34, 163-178.
356. Backs, R. W. & Seljos, K. A. (1994). Metabolic and cardiorespiratory measures of mental effort: The effects of level of difficulty in a working memory task. *International Journal of Psychophysiology*, 16, 57-68.
357. Carroll, D., Turner, J. R., & Rogers, S. (1987). Heart rate and oxygen consumption during mental arithmetic, a video game, and graded static exercise. *Psychophysiology*, 24, 112-118.
358. Turner, J. R., Carroll, D., Hanson, J., & Sims, J. (1988). A comparison of additional heart rates during active psychological challenge calculated from upper body and lower body dynamic exercise. *Psychophysiology*, 25, 209-216.
359. Karlsbeek, J. & Ettema, J. (1963). Continuous recording of heart rate and the measurement of perceptual load. *Ergonomics*, 6, 306-307.
360. Kramer, A. F. (1991). Physiological metrics of mental workload: A review of recent progress. In D.L.Damos (Ed.), *Multiple-task Performance* (pp. 279-328). London: Taylor & Francis.
361. Lee, D. H. & Park, K. S. (1990). Multivariate analysis of mental and physical load components in sinus arrhythmia scores. *Ergonomics*, 33, 35-47.
362. Veltman, J. A. & Gaillard, A. W. K. (1993). Indices of mental workload in a complex task environment. *Neuropsychobiology*, 28, 72-75.
363. Mulder, G. & Mulder, L. J. M. (1981). Information processing and cardiovascular control. *Psychophysiology*, 18, 392-402.
364. Kahnemann, D. (1973). *Attention and effort*. Engelwood Cliffs N.J.: Prentice Hall.
365. Jorna, P. G. A. M. (1992). Spectral analysis of heart rate and psychological state: A review of its validity as a workload index. *Biological Psychology*, 34, 237-257.
366. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2002). *Sensitivität und Diagnostizität der 0,1 Hz-Komponente der Herzfrequenzvariabilität zur Erfassung psychischer Beanspruchung*. Wirtschafts-verlag NW.
367. Backs, R. W., Ryan, A. M., & Wilson, G. F. (1994). Psychophysiological measures of workload during continuous manual performance. *Human Factors*, 36, 514-531.
368. Lenneman, J. K. & Backs, R. W. (2007). Diagnosticity of cardiac modes of autonomic control elicited by simulated driving and verbal working memory dual-tasks. *LNAI*, 4562, 541-550.
369. Backs, R. W. (1995). Going beyond heart rate: autonomic space and cardiovascular assessment of mental workload. *The International journal of aviation psychology*, 5, 25-48.
370. Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1991). Autonomic determinism: The modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychological Review*, 98, 459-487.
371. Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., Binkley, P. F., Uchino, B. N., Quigley, K. S., & Fieldstone, A. (1994). Autonomic cardiac control. III. Psychological stress and cardiac response in autonomic space as revealed by pharmacological blockades. *Psychophysiology*, 31, 599-608.
372. Pagani, M., Mazzuero, G., Ferrari, A., Liberati, D., Cerutti, S., Vaitl, D. et al. (1991). Sympathovagal interaction during mental stress: A study using spectral analysis of heart rate variability in healthy control subjects and patients with a prior myocardial infarction. *Circulation*, 83.
373. Hjortskov, N., Rissen, D., Blangsted, A. K., Fallentin, N., Lundberg, U., & Sogaard, K. (2004). The effect of mental stress on heart rate variability and blood pressure during computer work. *Eur.J.Appl.Physiol*, 92, 84-89.
374. Kamada, T., Miyake, S., Kumashiro, M., Monou, H., & Inoue, K. (1992). Power spectral analysis of heart rate variability in Type As and Type Bs during mental workload. *Psychosomatic Medicine*, 54, 462-470.
375. Moriguchi, A., Otsuka, A., Kohara, K., Mikami, H., Katahira, K., Tsunetoshi, T. et al. (1992). Spectral change in heart rate variability in response to mental arithmetic before and after the beta-adrenoceptor blocker, carteolol. *Clin.Auton.Res*, 2, 267-270.
376. Sato, N., Kamada, T., Miyake, S., Akatsu, J., Kumashiro, M., & Kume, Y. (1998). Power spectral analysis of heart rate variability in type A females during a psychomotor task. *J.Psychosom.Res*, 45, 159-169.

377. Sloan, R. P., Shapiro, P. A., Bagiella, E., Boni, S. M., Paik, M., Bigger, J. T., Jr. et al. (1994). Effect of mental stress throughout the day on cardiac autonomic control. *Biol.Psychol.*, 37, 89-99.
378. Nickel, P. & Nachreiner, F. (2003). Sensitivity and Diagnosticity of the 0.1-Hz Component of Heart Rate Variability as an Indicator of Mental Workload. *Human Factors*, 45, 575-590.
379. Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2003). Vagal influence on working memory and attention. *Int.J.Psychophysiol.*, 48, 263-274.
380. Suess, P. E., Porges, S. W., & Plude, D. J. (1994). Cardiac vagal tone and sustained attention in school-age children. *Psychophysiology*, 31, 17-22.
381. Gianaros, P. J., van der Veen, F. M., & Jennings, J. R. (2004). Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks: Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity. *Psychophysiology*, 41, 521-530.
382. Hansen, A. L., Johnsen, B. H., Sollers, J. J., III, Stenvik, K., & Thayer, J. F. (2004). Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and detraining. *Eur.J.Appl.Physiol*, 93, 263-272.
383. Manzey, D. (1998). Psychophysiologie mentaler Beanspruchung. In F.Rösler (Ed.), *Enzyklopädie der Psychologie. Ergebnisse und Anwendungen der Psychophysiologie. Themenbereich C* (pp. 799-864). Göttingen: Hogrefe.
384. Johannsen, G. (1979). Workload and Workload Measurement. In N.Moray (Ed.), *Mental Workload, Its Theory and Measurement* (pp. 3-11).
385. O'Donnell, R. & Eggemeier, F. T. (1986). Workload Assessment Methodology. In K.R.Boff, L. Kaufmann, & J. Thomas (Eds.), *Handbook of Perception and Human Performance* (pp. 42-49). New York: John Wiley & Sons.
386. Boucsein, W. (2000). The use of psychophysiology for evaluating stress-strain processes in human computer interaction. In R.W.Backs & W. Boucsein (Eds.), *Engineering Psychophysiology. Issues and Applications* (pp. 289-309). Mahwah N.J.: Lawrence Erlbaum.
387. Fahrenberg, J. (1967). *Psychophysiologische Persönlichkeitsforschung*. Göttingen: Dr. C. J. Hogrefe.
388. Gaillard, A. W. & Kramer, A. F. (2000). Theoretical and Methodological Issues in Psychophysiological Research. In *Engineering Psychophysiology. Issues and Applications* (pp. 31-58). Mahwah, N. J.: Lawrence Erlbaum.
389. Fahrenberg, J. (1983). Psychophysiologische Methodik. In K.Groffmann & L. Michel (Eds.), *Verhaltensdiagnostik* (pp. 1-192).
390. Miyake, S. (1997). Factors influencing mental workload indexes. *Journal of UOEH*, 19, 313-325.
391. Fukuda, O., Nagata, Y., Homma, K., & Tsuji, T. (2001). Evaluation of heart rate variability by using wavelet transform and a recurrent neural network. In (pp. 1769-1772).
392. Kumar, M., Weippert, M., Vilbrandt, R., Kreuzfeld, S., & Stoll, R. (2007). Fuzzy evaluation of heart rate signals for mental stress assessment. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, 15, 791-808.
393. Babuška, R. (1998). *Fuzzy Moedelling for Control*. Boston MA: Kluwer Academic.
394. Kumar, M., Stoll, R., & Stoll, N. (2003). Regularized adaptation of fuzzy inference systems. Modelling the opinion of a medical expert about physical fitness: An application. *Fuzzy Optimization and Decision Making*, 2, 317-336.
395. Kumar, M., Stoll, R., & Stoll, N. (2003). Robust adaptive fuzzy identification of time-varying processes with uncertain data. Handling uncertainties in the physical fitness fuzzy approximation with real world medical data: An application. *Fuzzy Optimization and Decision Making*, 2, 243-259.
396. Kumar, M., Stoll, R., & Stoll, N. (2005). Min-max tuning of fuzzy models with uncertain data. In (pp. 101-106).
397. Wang, L. X. & Mendel, J. M. (1992). Generating fuzzy rules by learning from examples. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, 22, 1414-1427.
398. Kumar, M., Weippert, M., Vilbrandt, R., Kreuzfeld, S., & Stoll, R. (2007). Fuzzy modeling of complex physiological parameters. Poster: *5th Forum Life Science Automation*, 28.-30.10.2007, Landsdowne, Virginia.
399. Taylor, J. A. & Studinger, P. (2006). Counterpoint: cardiovascular variability is not an index of autonomic control of the circulation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 101.
400. Bekheit, S., Tangella, M., el-Sakr, A., Rasheed, Q., Craelius, W., & el-Sherif, N. (1990). Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction. *Am.Heart J.*, 119, 79-85.
401. Cook, J. R., Bigger, J. T., Jr., Kleiger, R. E., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., & Rolnitzky, L. M. (1991). Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll.Cardiol.*, 17, 480-484.
402. Coumel, P., Hermida, J. S., Wennerblom, B., Leenhardt, A., Maison-Blanche, P., & Cauchemez, B. (1991). Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of be-

- ta-blockade. A non-spectral analysis of heart rate variability in the frequency domain and in the time domain. *Eur.Heart J.*, 12, 412-422.
403. Floras, J. S., Hassan, M. O., Jones, J. V., Osikowska, B. A., Sever, P. S., & Sleight, P. (1988). Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans. *Hypertension*, 11, 273-281.
 404. Goldberger, J. J., Challapalli, S., Tung, R., Parker, M. A., & Kadish, A. H. (2001). Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation*, 103, 1977-1983.
 405. Pfister, E. A., Böckelmann, I., Rüdiger, H., Seibt, R., Stoll, R., & Vilbrandt, R. (2007). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. Herzrhythmusanalyse in der Arbeitsmedizin. *Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed.*, 42, 348-353.
 406. Pinar, E., Garcia-Alberola, A., Llamas, C., Vicente, T., Lopez-Candel, J., Rojo, J. L. et al. (1998). Effects of verapamil on indexes of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am.J.Cardiol.*, 81, 1085-1089.
 407. Acharya, U. R., Joseph, K. P., Kannathal, N., Lim, C. M., & Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: A review. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 44, 1031-1051.
 408. Richardson, T., Rozkovec, A., Thomas, P., Ryder, J., Meckes, C., & Kerr, D. (2004). Influence of caffeine on heart rate variability in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 27, 1127-1131.
 409. Yeragani, V. K., Krishnan, S., Engels, H. J., & Gretebeck, R. (2005). Effects of caffeine on linear and nonlinear measures of heart rate variability before and after exercise. *Depress.Anxiety.*, 21, 130-134.
 410. Arosio, E., De Marchi, S., Rigoni, A., Prior, M., & Lechi, A. (2006). Effects of smoking on cardiopulmonary baroreceptor activation and peripheral vascular resistance. *European Journal of Clinical Investigation*, 36, 320-325.
 411. Yamasaki, Y., Kodama, M., Matsuhisa, M., Kishimoto, M., Ozaki, H., Tani, A. et al. (1996). Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference. *Am.J.Physiol.*, 271, H303-H310.
 412. Bettermann, H., von, B. D., Fruhwirth, M., Cysarz, D., & Moser, M. (2002). Effects of speech therapy with poetry on heart rate rhythmicity and cardiorespiratory coordination. *Int.J.Cardiol.*, 84, 77-88.
 413. Von Bonin, D., Fruhwirth, M., Heuser, P., & Moser, M. (2001). Effects of speech therapy with poetry on heart rate variability and well-being. *Forschende Komplementarmedizin und Klassische Naturheilkunde*, 8, 144-160.
 414. Kingsley, M., Lewis, M. J., & Marson, R. E. (2005). Comparison of Polar 810s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 26, 39-44.
 415. Radespiel-Tröger, M., Rauh, R., Mahlke, C., Gottschalk, T., & Mück-Weymann, M. (2003). Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin.Auton.Res.*, 13, 99-102.
 416. Ruha, A., Sallinen, S., & Nissila, S. (1997). A real-time microprocessor QRS detector system with a 1-ms timing accuracy for the measurement of ambulatory HRV. *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, 44, 159-167.
 417. Gamelin, F. X., Baquet, G., Berthoin, S., & Bosquet, L. (2008). Validity of the polar S810 to measure R-R intervals in children. *Int.J.Sports Med.*, 29, 134-138.
 418. Gamelin, F. X., Berthoin, S., & Bosquet, L. (2006). Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 38, 887-893.
 419. Weippert, M., Kreuzfeld, S., Arndt, D., & Stoll, R. (2009). Herzfrequenzmessung mit unterschiedlichen mobilen Geräten. In *Herzfrequenzvariabilität. Risikodiagnostik · Stressanalyse · Belastungssteuerung* Hamburg: Czwalina (im Druck).
 420. Bland, J. M. & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1, 307-310.
 421. Sall, J. (1992). Graphical Comparison of Means. *Statistical Computing and Statistical Graphics Newsletter*, 3, 27-32.
 422. Janssen, J. and Laatz, W. (2007). *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows*. (6 ed.) Heidelberg: Springer.
 423. DecisionSite™ (2005). *Decision Site End User Training*. Somerville MA: Spotfire Inc.
 424. Addison, P. S. (2005). Wavelet transforms and the ECG: A review. *Physiological Measurement*, 26.
 425. Mager, D. E., Merritt, M. M., Kasturi, J., Witkin, L. R., Urdiqui-Macdonald, M., Sollers, J. J., III et al. (2004). Kullback-Leibler clustering of continuous wavelet transform measures of heart rate variability. *Biomed.Sci.Instrum.*, 40, 337-342.
 426. Rüdiger, H., Henke, S., Paditz, E., Ziemssen, T., Su⁺, M., & Su⁻, F. (2006). Assessment of accuracy of ECG signal sampling for spectral analysis of beat-to-beat recorded R-R intervals in a sleep laboratory. *Somnologie*, 10, 53-60.

427. Crowe, J. A., Gibson, N. M., Woolfson, M. S., & Somekh, M. G. (1992). Wavelet transform as a potential tool for ECG analysis and compression. *J.Biomed.Eng.*, 14, 268-272.
428. Ducla-Soares, J. L., Santos-Bento, M., Laranjo, S., Andrade, A., Ducla-Soares, E., Boto, J. P. et al. (2007). Wavelet analysis of autonomic outflow of normal subjects on head-up tilt, cold pressor test, Valsalva manoeuvre and deep breathing. *Experimental Physiology*, 92, 677-686.
429. Gamero, L. G., Vila, J., & Palacios, F. (2002). Wavelet transform analysis of heart rate variability during myocardial ischaemia. *Med.Biol.Eng Comput.*, 40, 72-78.
430. Hilton, M. F., Bates, R. A., Godfrey, K. R., Chappell, M. J., & Cayton, R. M. (1999). Evaluation of frequency and time-frequency spectral analysis of heart rate variability as a diagnostic marker of the sleep apnoea syndrome. *Med.Biol.Eng Comput.*, 37, 760-769.
431. Weitekum, R. (2001). Biosignalanalyse. In F.Rösler (Ed.), *Enzyklopädie der Psychologie. Grundlagen und Methoden der Psychophysiologie. Themenbereich C* (pp. 85-178). Göttingen: Hogrefe.
432. Chan, H. L., Huang, H. H., & Lin, J. L. (2001). Time-Frequency analysis of heart rate variability during transient segments. *Ann.Biomed.Eng.*, 29, 983-996.
433. Pichot, V., Gaspoz, J. M., Molliex, S., Antoniadis, A., Busso, T., Roche, F. et al. (1999). Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J.Appl.Physiol*, 86, 1081-1091.
434. Pichot, V., Buffiere, S., Gaspoz, J. M., Costes, F., Molliex, S., Duverney, D. et al. (2001). Wavelet transform of heart rate variability to assess autonomic nervous system activity does not predict arousal from general anesthesia. *Can.J.Anaesth.*, 48, 859-863.
435. Togo, F., Kiyono, K., Struzik, Z. R., & Yamamoto, Y. (2006). Unique very low-frequency heart rate variability during deep sleep in humans. *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, 53, 28-34.
436. Verlinde, D., Beckers, F., Ramaekers, D., & Aubert, A. E. (2001). Wavelet decomposition analysis of heart rate variability in aerobic athletes. *Auton.Neurosci.*, 90, 138-141.
437. Burri, H., Chevalier, P., Arzi, M., Rubel, P., Kirkorian, G., & Touboul, P. (2006). Wavelet transform for analysis of heart rate variability preceding ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease. *Int.J.Cardiol.*, 109, 101-107.
438. Petretta, M., Spinelli, L., Marciano, F., Vicario, M. L., Testa, G., Signorini, A. et al. (1999). Wavelet transform analysis of heart rate variability during dipyridamole-induced myocardial ischemia: relation to angiographic severity and echocardiographic dyssynergy. *Clin.Cardiol.*, 22, 201-206.
439. Tan, B. H., Shimizu, H., Hiromoto, K., Furukawa, Y., Ohyanagi, M., & Iwasaki, T. (2003). Wavelet transform analysis of heart rate variability to assess the autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm of variant angina. *J.Electrocardiol.*, 36, 117-124.
440. Toledo, E., Gurevitz, O., Hod, H., Eldar, M., & Akselrod, S. (2003). Wavelet analysis of instantaneous heart rate: A study of autonomic control during thrombolysis. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 284.
441. Vigo, D. E., Guinjoan, S. M., Scaramal, M., Siri, L. N., & Cardinali, D. P. (2005). Wavelet transform shows age-related changes of heart rate variability within independent frequency components. *Auton.Neurosci.*, 123, 94-100.
442. Roche, F., Pichot, V., Sforza, E., Court-Fortune, Duverney, D., Costes, F. et al. (2003). Predicting sleep apnoea syndrome from heart period: a time-frequency wavelet analysis. *Eur.Respir.J.*, 22, 937-942.
443. Suzuki, M., Hori, S., Nakamura, I., Nagata, S., Tomita, Y., & Aikawa, N. (2003). Role of vagal control in vasovagal syncope. *Pacing Clin.Electrophysiol.*, 26, 571-578.
444. Bürklein, M., Vogt, L., & Banzer, W. (2005). Messverfahren zur Erfassung der Herzfrequenzvariabilität - eine vergleichende Studie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 56, 415-421.
445. Vilbrandt, R., Kreuzfeld, S., Weippert, M., Kumar M., & Stoll, R. (2005). Vergleich der Spektral Analyse der Herzfrequenzvariabilität bei Verwendung unterschiedlicher Geräte. In *9.Symposium Arbeitsphysiologie für Nachwuchswissenschaftler der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.* (pp. 53).
446. Vilbrandt, R., Kreuzfeld, S., Weippert, M., Kumar M., & Stoll, R. (2005). Vergleichbarkeit der mit verschiedenen Geräten erfassten Herzfrequenzvariabilität. In *Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.*
447. Pinna, G. D., Maestri, R., Di, C. A., Colombo, R., & Minuco, G. (1994). The accuracy of power-spectrum analysis of heart-rate variability from annotated RR lists generated by Holter systems. *Physiol Meas.*, 15, 163-179.
448. Bianchi, A. M., Mainardi, L., Petrucci, E., Signorini, M. G., Mainardi, M., & Cerutti, S. (1993). Time-variant power spectrum analysis for the detection of transient episodes in HRV signal. *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, 40, 136-144.
449. Merri, M., Farden, D. C., Mottley, J. G., & Titlebaum, E. L. (1990). Sampling frequency of the electrocardiogram for spectral analysis of the heart rate variability. *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, 37, 99-106.

450. Tapanainen, J. M., Seppänen, T., Laukkanen, R., Loimaala, A., & Huikuri, H. V. (1999). Significance of the accuracy of RR interval detection for the analysis of new dynamic measures of heart rate variability. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 4, 10-18.
451. Berntson, G. G. & Stowell, J. R. (1998). ECG artifacts and heart period variability: Don't miss a beat! *Psychophysiology*, 35, 127-132.
452. Gaethgens, P. & Ehmke, H. (2005). Das Kreislaufsystem. In R.Klinke, H.-C. Pape, & S. Silbernagl (Eds.), (pp. 175-254). Stuttgart: Thieme.
453. Agelink, M. W., Malessa, R., Baumann, B., Majewski, T., Akila, F., Zeit, T. et al. (2001). Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin.Auton.Res*, 11, 99-108.
454. Bigger, J., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Schneider, W. J., & Stein, P. K. (1995). RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*, 91, 1936-1943.
455. Goodwin, G. M., McCloskey, D. I., & Mitchell, J. H. (1972). Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *Journal of Physiology*, 226, 173-190.
456. Williamson, J. W., Mccoll, R., Mathews, D., Mitchell, J. H., Raven, P. B., & Morgan, W. P. (2001). Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: Cardiovascular responses and brain activation. *Journal of Applied Physiology*, 90, 1392-1399.
457. Tulppo, M. P., Mäkikallio, T. H., Takala, T. E., Seppänen, T., & Huikuri, H. V. (1996). Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 271.
458. Yamamoto, Y., Hughson, R. L., & Nakamura, Y. (1992). Autonomic nervous system responses to exercise in relation to ventilatory threshold. *Chest*, 101.
459. Casadei, B., Moon, J., Johnston, J., Caiazza, A., & Sleight, P. (1996). Is respiratory sinus arrhythmia a good index of cardiac vagal tone in exercise? *Journal of Applied Physiology*, 81, 556-564.
460. Pichon, A. P., de, B. C., Roulaud, M., Denjean, A., & Papelier, Y. (2004). Spectral analysis of heart rate variability during exercise in trained subjects. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 36, 1702-1708.
461. Brooks, C. M., Lu, H. H., Lange, G., Mangi, R., Shaw, R. B., & Geoly, K. (1966). Effects of localized stretch of the sinoatrial node region of the dog heart. *The American journal of physiology*, 211, 1197-1202.
462. Lombardi, F., Sandrone, G., Porta, A., Torzillo, D., Terranova, G., Baselli, G. et al. (1996). Spectral analysis of short term R-Tapex interval variability during sinus rhythm and fixed atrial rate. *European Heart Journal*, 17, 769-778.
463. Horn, A., Kirstein, N., Schulz, H., & Heck, H. (2002). Verhalten der Herzfrequenzvariabilität bei Dauerbelastungen unterschiedlicher Intensität auf dem Fahrradergometer. In K.Hottenrott (Ed.), *Herzfrequenzvariabilität im Sport* (pp. 41-54). Hamburg: Czwalina.
464. Gibbons, R. J., Balady, G. J., Beasley, J. W., Bricker, J. T., Duvernoy, W. F. C., Froelicher, V. F. et al. (1997). ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Exercise Testing). *Journal of the American College of Cardiology*, 30, 260-311.
465. Stilgenbauer, F., Reißnecker, S., & Steinacker, J. M. (2003). Herzfrequenzvorgaben für Ausdauertraining von Herzpatienten. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 54, 295-296.
466. Parizkova, J. (1977). *Body fat and physical fitness*. Den Haag: Martinus Nijhoff.
467. Löllgen, H., Boldt, F., Berbalk, A., Halle, M., Hoffmann, G., Schmidt-Trucksäb, A. et al. (2002). Leitlinien zur Belastungsuntersuchung in der Sportmedizin. <http://www.dgsp.de/downloads/mixed/Leitlinien.pdf> [On-line].
468. Schlegel, R. (1994). Dr. Lange LOX-PAP-Methode/Miniphotometer 8. In D.Clasing, H. Weicker, & D. Böning (Eds.), *Stellenwert der Laktatbestimmung in der Leistungsdiagnostik* (pp. 251-257). Stuttgart: Fischer.
469. Berg, A., Jakob, E., Lehmann, M., Dickhuth, H.-H., & Keul, J. (1989). Aktuelle Aspekte der modernen Ergometrie. *Pneumologie*, 44, 2-13.
470. Berg, A., Stippig, J., Keul, J., & Huber, G. (1980). Bewegungstherapie und ambulante Coronargruppen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 199-205.
471. Dickhuth, H.-H., Huonker, M., Münzel, T., Drexler, H., Berg, A., & Keul, J. (1991). Individual Anaerobic Threshold for Evaluation of Competitive Athletes and Patients with Left Ventricular Dysfunction. In N.Bachl, T. E. Graham, & H. Löllgen (Eds.), *Advances in Ergometry* (pp. 173-179). Heidelberg: Springer.
472. Dickhuth, H.-H., Wohlfahrt, B., Hildebrand, D., Rokitzki, L., Huonker, M., & Keul, J. (1988). Jahreszyklische Schwankungen der Ausdauerleistungsfähigkeit von hochtrainierten Mittelstreckenläufern. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 39, 346-353.

473. Simon, C. (1986). Trainingssteuerung im Schwimmsport. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 37, 376-379.
474. Stegemann, J. (1984). *Leistungsphysiologie*. Stuttgart: Thieme.
475. Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, M., Ohte, N., Fujinami, T., Yokoyama, K. et al. (1990). Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: Its relation to angiographic severity. *Circulation*, 81, 1217-1224.
476. Shephard, R. J. (1993). Die maximale Sauerstoffaufnahme. In R.J. Shephard & P.-O. Astrand (Eds.), *Ausdauer im Sport* (pp. 191-198). Köln: Deutscher Ärzteverlag.
477. Weippert, M., Kreuzfeld, S., Arndt, D., & Stoll, R. (2008). Vergleich eines mobilen Laktamessgerätes mit einem Laboranalysegerät - LactateScout vs. Miniphotometer 8. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 59, 46-49.
478. Perini, R., Milesi, S., Fisher, N. M., Pendergast, D. R., & Veicsteinas, A. (2000). Heart rate variability during dynamic exercise in elderly males and females. *Eur.J.Appl.Physiol*, 82, 8-15.
479. Perini, R., Orizio, C., Baselli, G., Cerutti, S., & Veicsteinas, A. (1990). The influence of exercise intensity on the power spectrum of heart rate variability. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol*, 61, 143-148.
480. Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D. et al. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *The American journal of physiology*, 248.
481. Schandry, R. (2006). *Biologische Psychologie*. (2 ed.) Weinheim: Beltz.
482. Berbalk, A. & Neumann, G. (2002). Leistungsdiagnostische Wertigkeit der Herzfrequenzvariabilität bei der Fahrradergometrie. In K.Hottenrott (Ed.), *Herzfrequenzvariabilität im Sport* (pp. 27-40). Hamburg: Czwalina.
483. Hatfield, B. D., Spalding, T. W., Maria, D. L. S., Porges, S. W., Potts, J. T., Byrne, E. A. et al. (1998). Respiratory sinus arrhythmia during exercise in aerobically trained and untrained men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30, 206-214.
484. Spath, D., Braun, M. & Grunewald, P. (2004). *Gesundheits- und leistungsförderliche Gestaltung geistiger Arbeit*. Bielefeld: Erich Schmidt Verlag.
485. Averty, P., Collet, C., Dittmar, A., Athenes, S., & Vernet-Maury, E. (2004). Mental Workload in Air Traffic Control: An Index Constructed from Field Tests. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 75, 333-341.
486. Billings, C. E. & Reynard, W. D. (1984). Human factors in aircraft incidents: results of a 7-year study. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 55, 960-965.
487. Boag, C., Neal, A., Loft, S., & Halford, G. S. (2006). An analysis of relational complexity in an air traffic control conflict detection task. *Ergonomics*, 49, 1508-1526.
488. Dougherty, J. D., Trites, D. K., & Dille, J. R. (1965). Self-reported stress-related symptoms among air traffic control specialists (ATCS) and non-ATCS personnel. *Aerospace medicine*, 36, 956-960.
489. Kaber, D. B., Wright, M. C., Prinzel III, L. J., & Clamann, M. P. (2005). Adaptive automation of human-machine system information-processing functions. *Human Factors*, 47, 730-741.
490. Klimmer, F., Aulmann, H. M., & Rutenfranz, J. (1972). Katecholaminausscheidung im Urin bei emotional und mental belastenden Tätigkeiten im Flugverkehrskontrolldienst. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 30, 65-80.
491. Rohmert, W. (1971). An International Symposium on Objective Assessment of Work Load in Air Traffic Control Tasks held at the Institute of Arbeitswissenschaft, the University of Technology, Darmstadt, German Federal Republic. *Ergonomics*, 14, 545-547.
492. Fahrenberg, J. (1996). Ambulatory Assessment: Issues and perspectives. In J.Fahrenberg & M. Myrtek (Eds.), *Ambulatory Assessment* (pp. 3-25). Göttingen: Hogrefe & Huber.
493. Fahrenberg, J. & Myrtek, M. (2001). Ambulantes Monitoring und Assessment. In F.Rösler (Ed.), *Enzyklopädie der Psychologie. Theorie und Forschung. Themenbereich C* (pp. 657-798). Göttingen: Hogrefe.
494. Brookings, J. B., Wilson, G. F., & Swain, C. R. (1996). Psychophysiological responses to changes in workload during simulated air traffic control. *Biological Psychology*, 42, 361-377.
495. Costa, G. (1993). Evaluation of workload in air traffic controllers. *Ergonomics*, 36, 1111-1120.
496. Metzger, U. & Parasuraman, R. (2001). The role of the air traffic controller in future air traffic management: An empirical study of active control versus passive monitoring. *Human Factors*, 43, 519-528.
497. Miyake, S. (2001). Multivariate workload evaluation combining physiological and subjective measures. *International Journal of Psychophysiology*, 40, 233-238.
498. Vogt, J. & Kastner, M. (2001). Psychophysiological Monitoring of air traffic controllers: Exploration, simulation, validation. In *Progress in Ambulatory Assessment. Computer-assisted psychological and psychophysiological Methods in Monitoring and Field Studies* (pp. 455-476). Göttingen: Hogrefe & Huber.

499. Wilson, G. F. & Russell, C. A. (2003). Real-Time Assessment of Mental Workload Using Psychophysiological Measures and Artificial Neural Networks. *Human Factors*, 45, 635-643.
500. Masalonis, A. J. & Parasuraman, R. (2003). Fuzzy signal detection theory: Analysis of human and machine performance in air traffic control, and analytic considerations. *Ergonomics*, 46, 1045-1074.
501. Hilburn, B. & Jorna, P. (2001). Workload and air traffic control. In P.A.Hancock (Ed.), *Stress, workload & fatigue* (pp. 384-394).
502. Hopkin, V. D. (1995). *Human factors in air traffic control*. Bristol, PA: Taylor & Francis.
503. Roscoe, A. H. (1992). Assessing pilot workload. Why measure heart rate, HRV and respiration? *Biological Psychology*, 34, 259-287.
504. Itoh, Y., Hayashi, Y., Tsukui, I., & Saito, S. (1990). The ergonomic evaluation of eye movement and mental workload in aircraft pilots. *Ergonomics*, 33, 719-733.
505. Garde, A. H., Laursen, B., Jørgensen, A. H., & Jensen, B. R. (2002). Effects of mental and physical demands on heart rate variability during computer work. *European Journal of Applied Physiology*, 87, 456-461.
506. Castro, M. N., Vigo, D. E., Weidema, H., Fahrer, R. D., Chu, E. M., de, A. D. et al. (2008). Heart rate variability response to mental arithmetic stress in patients with schizophrenia: autonomic response to stress in schizophrenia. *Schizophr.Res*, 99, 294-303.
507. Spalding, T. W., Jeffers, L. S., Porges, S. W., & Hatfield, B. D. (2000). Vagal and cardiac reactivity to psychological stressors in trained and untrained men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32, 581-591.
508. Endsley, M. R. & Kaber, D. B. (1999). Level of automation effects on performance, situation awareness and workload in a dynamic control task. *Ergonomics*, 42, 462-492.
509. Kaber, D. B. & Riley, J. M. (1999). Adaptive automation of a dynamic control task based on workload assessment through a secondary monitoring task. In M.W.Scerbo & M. Mouloua (Eds.), *Automation technology and human performance: Current research and trends* (Mahwah, N.J.: Erlbaum.
510. Clamann, M. P. (2002). *The Effects of Intermediate Levels of Invocation Authority on Adaptive Automation of Various Stages of Information Processing*. North Carolina State University, Raleigh NC.
511. Hart, S. G. & Staveland, L. E. (1988). Development of the NASA-TLX (Task Load Index): Results of empirical and theoretical research. In P.A.Hancock & N. Meshkati (Eds.), *Human Mental Workload* (pp. 139-183). Amsterdam: North Holland Press.
512. Allen, M. T., Stoney, C. M., Owens, J. F., & Matthews, K. A. (1993). Hemodynamic adjustments to laboratory stress: The influence of gender and personality. *Psychosomatic Medicine*, 55, 505-517.
513. Farag, N. H., Vincent, A. S., McKey, B. S., Al'Absi, M., Whitsett, T. L., & Lovallo, W. R. (2006). Sex differences in the hemodynamic responses to mental stress: Effect of caffeine consumption. *Psychophysiology*, 43, 337-343.
514. Egelund, N. (1982). Spectral analysis of heart rate variability as an indicator of driver fatigue. *Ergonomics*, 25, 663-672.
515. Andreassi, J. L. (1997). The psychophysiology of cardiovascular reactivity. *International Journal of Psychophysiology*, 25, 7-11.
516. Lacey, J. I. (1950). Individual differences in somatic response pattern. *J Comp Physiol Psychol*, 43, 338-350.
517. Lawler, K. A., Kline, K. A., Adlin, R. F., Wilcox, Z. C., Craig, F. W., Krishnamoorthy, J. S. et al. (2001). Psychophysiological correlates of individual differences in patterns of hemodynamic reactivity. *International Journal of Psychophysiology*, 40, 93-107.
518. Schreinicke, G., Scheuch, K., & Hüber, B. (1977). Verhalten physiologischer und Leistungsparameter beim Kompensationstracking unter Eignungsaspekten. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 37, 137-151.
519. Bernardi, L., Porta, C., Gabutti, A., Spicuzza, L., & Sleight, P. (2001). Modulatory effects of respiration. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 90, 47-56.
520. Kumar, M., Arndt, D., Kreuzfeld, S., Thurow, K., Stoll, N., & Stoll, R. (2008). Fuzzy techniques for subjective workload-score modeling under uncertainties. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part B: Cybernetics*, 38, 1449-1464.
521. Troll, L. (2000). *Arbeitsmittel in Deutschland - Teil 2: Moderne Technik kommt heute überall gut an*.
522. Moll, H. (1961). Die Entwicklungstendenzen der Automatisierung und Schlussfolgerung für die Ausbildung in der Automobilindustrie. *Automatisierung und Berufsausbildung*, 51-68.
523. Ulrich, E. (1968). Stufung und Messung der Mechanisierung und Automatisierung. *Mitt(IAB)*, 102-126.
524. Karasek, R. A. (197). Job demands, job decision latitude and mental strain: implications for job redesign. *Administrative Science Quarterly*, 24, 285-308.
525. Forsthofer, R. (1995). *Streß am Bildschirmarbeitsplatz*. Hamburg: Verlag Dr. Kovac.
526. Oesterreich, R. (2001). Das Belastungs- Beanspruchungskonzept im Vergleich mit Arbeitsphysiologischen Konzepten. *Zeitschrift für Arbeitswissenschaft*, 55, 162-170.

527. Scheuch, K. (2004). Theorie und Praxis arbeitsbezogener psychischer Belastung und Beanspruchung. *Zbl Arbeitsmed*, 54, 208-213.
528. Stadler, P., Strobel, G., & Hovos, C. (2000). Psychische Belastung von Mitarbeitern - die Rolle des Führungsverhaltens. *Ergomed*, 3, 136-142.
529. Rutenfranz, J. (1987). Die Auswirkungen neuer Technologien auf die Gesundheit der Arbeitnehmer - Handlungsbedarf für Arbeitsmediziner, Betriebsärzte und Führungskräfte. *AFA-Informationen*, 37, 3-18.
530. Scheuch, K. and Schreinicke, G. (1986). *Stress: Gedanken, Theorien, Probleme*. Berlin: Volk und Gesundheit.
531. Belkic, K. L., Landsbergis, P. A., Schnall, P. L., & Baker, D. (2004). Is job strain a major source of cardiovascular disease risk? *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 30, 85-128.
532. Carels, R. A., Sherwood, A., & Blumenthal, J. A. (1998). Psychosocial influences on blood pressure during daily life. *International Journal of Psychophysiology*, 28, 117-129.
533. Chang, S. J., Koh, S. B., Cha, B. S., & Park, J. K. (2002). Job characteristics and blood coagulation factors in Korean male workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 44, 997-1002.
534. Collins, S. M., Karasek, R. A., & Costas, K. (2005). Job strain and autonomic indices of cardiovascular disease risk. *American Journal of Industrial Medicine*, 48, 182-193.
535. Hintsanen, M., Kivimäki, M., Elovainio, M., Pulkki-Råback, L., Keskivaara, P., Juonala, M. et al. (2005). Job strain and early atherosclerosis: The Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Psychosomatic Medicine*, 67, 740-747.
536. Hutt, J. & Weidner, G. (1993). The effects of task demand and decision latitude on cardiovascular reactivity to stress. *Behavioral Medicine*, 18, 181-188.
537. Ishizaki, M., Tsuritani, I., Noborisaka, Y., Yamada, Y., Tabata, M., & Nakagawa, H. (1996). Relationship between job stress and plasma fibrinolytic activity in male Japanese workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 68, 315-320.
538. Johnson, J. V., Hall, E. M., & Theorell, T. (1989). Combined effects of job strain and social isolation on cardiovascular disease morbidity and mortality in a random sample of the Swedish male working population. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 15, 271-279.
539. Rau, R. (2004). Job strain or healthy work: A question of task design. *Journal of Occupational Health Psychology*, 9, 322-338.
540. Sacker, A., Bartley, M. J., Frith, D., Fitzpatrick, R. M., & Marmot, M. G. (2001). The relationship between job strain and coronary heart disease: Evidence from an English sample of the working male population. *Psychological Medicine*, 31, 279-290.
541. Siegrist, J., Dittmann, K., Rittner, K. & Weber, I. (1980). *Soziale Belastungen und Herzinfarkt. Eine medizinsoziologische Fall-Kontroll-Studie*. Stuttgart: Enke.
542. Steptoe, A. & Willemsen, G. (2004). The influence of low job control on ambulatory blood pressure and perceived stress over the working day in men and women from the Whitehall II cohort. *Journal of Hypertension*, 22, 915-920.
543. Koller, M. (1983). Health risks related to shift work. An example of time-contingent effects of long-term stress. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 53, 59-75.
544. Lavie, L. & Lavie, P. (2007). Elevated plasma homocysteine in older shift-workers: A potential risk factor for cardiovascular morbidity. *Chronobiology International*, 24, 115-128.
545. Moore-Ede, M. C. & Richardson, G. S. (1985). Medical implications of shift-work. *Annual Review of Medicine*, 36, 607-617.
546. Rossy, L. A. & Thayer, J. F. (1998). Fitness and gender-related differences in heart period variability. *Psychosomatic Medicine*, 60, 773-781.
547. Theorell, T., Ahlberg-Hulten, G., Jodko, M., Sigala, F., & De la Torre, B. (1993). Influence of job strain and emotion on blood pressure in female hospital personnel during workhours. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 19, 313-318.
548. DIN EN ISO 10075 Teil 1 (2001).
549. Strasser, H. (1974). Beurteilungen ergonomischer Fragestellungen mit Herzfrequenz und Sinusarrhythmie (Indikatoren von mentaler Beanspruchung und Ermüdung). *Int Arch Arbeitsmed*, 32, 261-287.
550. Richter, P. and Hacker, W. (1998). *Belastung und Beanspruchung. Streß, Ermüdung und Burnout im Arbeitsleben*. Heidelberg: Asanger.
551. Blaylock, B. (1972). Some antecedents of directional fractionation: effects of "intake-rejection", verbalization requirements, and threat of shock on heart rate and skin conductance. *Psychophysiology*, 9, 40-52.
552. Lacey, J. I. (1967). Somatic response patterning and stress: Some revisions of activation theory. In M.H.Appley & R. Trumbull (Eds.), *Psychological stress* (pp. 14-42). New York: Appleton-Century-Crofts.

553. Toichi, M. & Kamio, Y. (2003). Paradoxical autonomic response to mental tasks in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 417-426.
554. Carroll, D. & Anastasiades, P. (1978). The behavioural significance of heart rate: the Lacey's' hypothesis. *Biological Psychology*, 7, 249-275.
555. Elliott, R. (1972). The significance of heart rate for behavior: A critique of Lacey's hypothesis. *Journal of Personality and Social Psychology*, 22, 398-409.
556. Kjellberg, A. & Magnusson, E. (1979). Physiological response patterns during 'intake' and 'rejection' tasks. *Biological Psychology*, 9, 63-76.
557. Obrist, P. A., Webb, R. A., Sutterer, J. R., & Howard, J. L. (1970). Cardiac deceleration and reaction time: an evaluation of two hypotheses. *Psychophysiology*, 6, 695-706.
558. Velden, M. & Wölk, C. (1991). Barorezeptorinduzierte EEG-Synchronisation. In M.E.Schläpke, W. Gehlen, & T. Schäfer (Eds.), *Schlaf- und schlafbezogene autonome Störungen aus interdisziplinärer Sicht* (pp. 93-95). Bochum: Universitätsverlag Brockmayer.
559. Velden, M. & Wölk, C. (1996). Excluding blood pressure as the relevant variable modulating perceptual-motor functioning. *Homeostasis in Health and Disease*, 37, 67-71.
560. Wölk, C. & Velden, M. (1987). Detection variability within the cardiac cycle: Toward a revision of the 'baroreceptor hypothesis'. *Journal of Psychophysiology*, 1, 61-65.
561. Edwards, D. C. & Alsip, J. E. (1969). Intake-rejection, verbalization, and affect: effects on heart rate and skin conductance. *Psychophysiology*, 6, 6-12.
562. Fehr, F. S. & Schulman, M. (1978). Female self-report and autonomic responses to sexually pleasurable and sexually aversive readings. *Archives of Sexual Behavior*, 7, 443-453.
563. Libby Jr, W. L., Lacey, B. C., & Lacey, J. I. (1973). Pupillary and cardiac activity during visual attention. *Psychophysiology*, 10, 270-294.
564. Obrist, P. A. (1963). Cardiovascular Differentiation of Sensory Stimuli. *Psychosom. Med.*, 25, 450-459.
565. Fernandez, M. C. & Vila, J. (1989). Cognitive versus motivational significance of the cardiac response to intense auditory stimulation. *International Journal of Psychophysiology*, 8, 49-59.
566. Klorman, R., Wiesenfeld, A. R., & Austin, M. L. (1975). Autonomic responses to affective visual stimuli. *Psychophysiology*, 12, 553-560.
567. Palomba, D., Sarlo, M., Angrilli, A., Mini, A., & Stegagno, L. (2000). Cardiac responses associated with affective processing of unpleasant film stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 36, 45-57.
568. Sanchez-Navarro, J. P., Martinez-Selva, J. M., & Roman, F. (2006). Uncovering the relationship between defence and orienting in emotion: Cardiac reactivity to unpleasant pictures. *International Journal of Psychophysiology*, 61, 34-46.
569. Buchsbaum, M. & Callaway, E. (1965). Influence of respiratory cycle on simple reaction time. *Perceptual and Motor Skills*, 20, 961-966.
570. Engel, P. & Hildebrandt, G. (1964). Atemrhythmische Schwankungen der Reaktionszeit nach Atemanhalten. *Pflügers Archiv*, 280, 333-336.
571. Engel, P. & Hildebrandt, G. (1969). Die rhythmischen Schwankungen der Reaktionszeit beim Menschen. *Psychologische Forschung*, 32, 324-336.
572. Hildebrandt, G. & Engel, P. (1963). Der Einfluss des Atemrhythmus auf die Reaktionszeit. *Pflügers Archiv*, 278, 113-129.
573. Zimmer, H., Vossel, G., & Fröhlich, W. D. (1990). Individual differences in resting heart rate and spontaneous electrodermal activity as predictors of attentional processes: Effects on anticipatory heart rate deceleration and task performance. *International Journal of Psychophysiology*, 8, 249-259.
574. Posner, M. (1978). *Chronometric explorations of mind*. Hillsdale N.J.: Erlbaum.
575. Brouwer, W. H. & Van Wolffelaar, P. C. (1985). Sustained attention and sustained effort after closed head injury: Detection and 0.10 Hz heart rate variability in a low event rate vigilance task. *Cortex*, 21, 111-119.
576. Parasuraman, R. & Davies, D. R. (1976). Decision theory analysis of response latencies in vigilance. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 2, 578-590.
577. Pribram, K. H. & McGuinness, D. (1975). Arousal, activation, and effort in the control of attention. *PSYCHOL.REV.*, 82, 116-149.
578. Sanders, A. F. (1983). Towards a model of stress and human performance. *Acta Psychologica*, 53, 61-97.
579. Eissing, G. (1992). *Mentale Belastung - Möglichkeiten und Grenzen der Erfassung und Bewertung*. Köln: Wirtschaftsverlag Bachem.
580. de Waard, D., Jessurun, M., Steyvers, F. J. J. M., Raggatt, P. T. F., & Brookhuis, K. A. (1995). Effect of road layout and road environment on driving performance, drivers' physiology and road appreciation. *Ergonomics*, 38, 1395-1407.

581. Myrtek, M., utschmann-Janicke, E., Strohmaier, H., Zimmermann, W., Lawerenz, S., Brugner, G. et al. (1994). Physical, mental, emotional, and subjective workload components in train drivers. *Ergonomics*, 37, 1195-1203.
582. Bartenwerfer, H. (1969). Eine praktische Konsequenz aus der Aktivierungstheorie. *Z.exp.angew.Psychol.*, 16, 195-222.
583. Boutcher, Y. N. & Boutcher, S. H. (2006). Cardiovascular response to Stroop: Effect of verbal response and task difficulty. *Biological Psychology*, 73, 235-241.
584. van den Berg, J. & Neely, G. (2006). Performance on a simple reaction time task while sleep deprived. *Perceptual and Motor Skills*, 102, 589-599.
585. Porges, S. W. (1972). Heart rate variability and deceleration as indexes of reaction time. *J.Exp.Psychol.*, 92, 103-110.
586. Porges, S. W. (1973). Heart rate variability: An autonomic correlate of reaction time performance. *BULL.PSYCHONOMIC SOC.*, 1, 270-272.
587. Richards, J. E. (1987). Infant visual sustained attention and respiratory sinus arrhythmia. *Child development*, 58, 488-496.
588. Richards, J. E. (1989). Development and stability in visual sustained attention in 14, 20, and 26 week old infants. *Psychophysiology*, 26, 422-430.
589. Richards, J. E. & Casey, B. J. (1991). Heart rate variability during attention phases in young infants. *Psychophysiology*, 28, 43-53.
590. Richards, J. E. (1997). Peripheral Stimulus Localization by Infants: Attention, Age, and Individual Differences in Heart Rate Variability. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 23, 667-680.
591. Suess, P. E., Newlin, D. B., & Porges, S. W. (1997). Motivation, sustained attention, and autonomic regulation in school-age boys exposed in utero to opiates and alcohol. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 5, 375-387.
592. Boutcher, S. H., Nurhayati, Y., & McLaren, P. F. (2001). Cardiovascular response of trained and untrained old men to mental challenge. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33, 659-664.
593. Porges, S. W. & Humphrey, M. M. (1977). Cardiac and respiratory responses during visual search in nonretarded children and retarded adolescents. *Am.J.Ment.Defic.*, 82, 162-169.
594. Runcie, D. & O'Bannon, R. M. (1975). Relationship of reaction time to deceleration and variability of heart rate in nonretarded and retarded persons. *American Journal of Mental Deficiency*, 79, 553-558.
595. Wood, R., Maraj, B., Lee, C. M., & Reyes, R. (2002). Short-term heart rate variability during a cognitive challenge in young and older adults. *Age Ageing*, 31, 131-135.
596. Tattersall, A. J. & Hockey, G. R. J. (1995). Level of operator control and changes in heart rate variability during simulated flight maintenance. *Human Factors*, 37, 682-698.
597. Roscoe, A. H. (1993). Heart rate as a psychophysiological measure for in-flight workload assessment. *Ergonomics*, 36, 1055-1062.
598. Delaney, J. P. & Brodie, D. A. (2000). Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability. *Percept.Mot.Skills*, 91, 515-524.
599. Thackray, R. I., Touchstone, R. M., & Bailey, J. P. (1978). Comparison of the vigilance performance of men and women using a simulated radar task. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 49, 1215-1218.
600. Tong, J. E., Leigh, G., Campbell, J., & Smith, D. (1977). Tobacco smoking, personality and sex factors in auditory vigilance performance. *The British journal of psychology*, 68, 365-370.
601. Blatter, K., Graw, P., Münch, M., Knoblauch, V., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2006). Gender and age differences in psychomotor vigilance performance under differential sleep pressure conditions. *Behavioural Brain Research*, 168, 312-317.
602. Dittmar, M. L., Warm, J. S., Dember, W. N., & Ricks, D. F. (1993). Sex differences in vigilance performance and perceived workload. *The Journal of general psychology*, 120, 309-322.
603. Prinzel III, L. J. & Freeman, F. G. (1997). Task-specific sex differences in vigilance performance: Subjective workload and Boredom. *Perceptual and Motor Skills*, 85, 1195-1202.
604. Brown, T. G., Szabo, A., & Seraganian, P. (1988). Physical versus psychological determinants of heart rate reactivity to mental arithmetic. *Psychophysiology*, 25, 532-537.
605. Stein, P. K. & Boutcher, S. H. (1993). Heart-rate and blood-pressure responses to speech alone compared with cognitive challenges in the Stroop task. *Perceptual and Motor Skills*, 77, 555-563.
606. Tomaka, J. (1994). Effects of vocalization on cardiovascular and electrodermal responses during mental arithmetic. *International Journal of Psychophysiology*, 18, 23-33.
607. Pagani, M., Lucini, D., Rimoldi, O., Furlan, R., Piazza, S., & Biancardi, L. (1995). Effects of Physical and Mental Exercise on Heart Rate Variability. In M.Malik & A. J. Camm (Eds.), *Heart Rate Variability* (Armonk, N.Y.: Futura.

608. Bergfors, M., Barnekow-Bergkvist, M., Kalezic, N., Lyskov, E., & Eriksson, J. W. (2005). Short-term effects of repetitive arm work and dynamic exercise on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol Scand.*, 183, 345-356.
609. Princi, T., Accardo, A., & Peterec, D. (2004). Linear and non-linear parameters of heart rate variability during static and dynamic exercise in a high-performance dinghy sailor. *Biomed.Sci.Instrum.*, 40, 311-316.
610. Schmidtke, H. (1981). Belastung und Beanspruchung. In H.Schmidtke (Ed.), *Ergonomie* (pp. 105-162). München: Carl Hanser.
611. Whitsett, S. F., Robinson, J. W., & Kaplan, B. J. (1987). A comparison of three approaches for the determination of baseline levels of physiological activity. *International Journal of Psychophysiology*, 5, 53-61.
612. Yasuma, F. & Hayano, J. I. (2004). Respiratory Sinus Arrhythmia: Why Does the Heartbeat Synchronize with Respiratory Rhythm? *Chest*, 125, 683-690.
613. Hayano, J., Yasuma, F., Okada, A., Mukai, S., & Fujinami, T. (1996). Respiratory sinus arrhythmia: A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation*, 94, 842-847.
614. Sasano, N., Vesely, A. E., Hayano, J., Sasano, H., Somogyi, R., Preiss, D. et al. (2002). Direct effect of PaCO₂ on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 282.
615. Yasuma, F. & Hayano, J. I. (2001). Augmentation of respiratory sinus arrhythmia in response to progressive hypercapnia in conscious dogs. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 280.
616. Tulppo, M. P., Hughson, R. L., Mälikallio, T. H., Airaksinen, K. E. J., Sepänen, T., & Huikuri, H. V. (2001). Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 280.
617. Fagraeus, L. & Linnarsson, D. (1976). Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *Journal of Applied Physiology*, 40, 679-682.
618. Schandry, R. (1981). *Psychophysiologie*. München: Urban & Schwarzenberg.
619. Houtveen, J. H., Rietveld, S., & De Geus, E. J. C. (2002). Contribution of tonic vagal modulation of heart rate, central respiratory drive, respiratory depth, and respiratory frequency to respiratory sinus arrhythmia during mental stress and physical exercise. *Psychophysiology*, 39, 427-436.
620. La Rovere, M. T., Bigger, J. T., Jr., Marcus, F. I., Mortara, A., & Schwartz, P. J. (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 351, 478-484.
621. Mälikallio, T. H., Huikuri, H. V., Hintze, U., Videbaek, J., Mitrani, R. D., Castellanos, A. et al. (2001). Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am.J.Cardiol.*, 87, 178-182.
622. van Ravenswaaij-Arts, C. M. A., Kollee, L. A. A., Hopman, J. C. W., Stoeltinga, G. B. A., & van Geijn, H. P. (1993). Heart rate variability. *Annals of Internal Medicine*, 118, 436-447.
623. Ewing, D. J., Neilson, J. M. M., & Travis, P. (1984). New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *British Heart Journal*, 52, 396-402.
624. Singh, J. P., Larson, M. G., Tsuji, H., Evans, J. C., O'donnell, C. J., & Levy, D. (1998). Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 32, 293-297.
625. Thayer, J. F. & Lane, R. D. (2007). The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol.Psychol.*, 74, 224-242.
626. Assmann, G., Cullen, P., & Schulte, H. (2002). Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PRO-CAM) study. *Circulation*, 105, 310-315.
627. Hamer, M., Boutcher, Y. N., & Boutcher, S. H. (2003). The role of cardiopulmonary baroreceptors during the forearm vasodilatation response to mental stress. *Psychophysiology*, 40, 249-253.
628. Van Roon, A. M. (1998). *Short-term cardiovascular effects of mental tasks: physiology, experiments and computer simulations*. University of Groningen.
629. Skinner, J. E. (1985). Regulation of cardiac vulnerability by the cerebral defense system. *Journal of the American College of Cardiology*, 5.
630. Boutcher, S. H. & Nugent, F. W. (1993). Cardiac response of trained and untrained males to a repeated psychological stressor. *Behavioral Medicine*, 19, 21-27.
631. Franks, P. W. & Boutcher, S. H. (2003). Cardiovascular response of trained preadolescent boys to mental challenge. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35, 1429-1435.

632. Sgoutas-Emch, S. A., Cacioppo, J. T., Uchino, B. N., Malarkey, W., Pearl, D., Glaser, J. K. et al. (1994). The effects of an acute psychological stressor on cardiovascular, endocrine, and cellular immune response: A prospective study of individuals high and low in heart rate reactivity. *Psychophysiology*, 31, 264-271.
633. Cacioppo, J. T. (1994). Social neuroscience: Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to stress. *Psychophysiology*, 31, 113-128.
634. Cacioppo, J. T., Berntson, G. G., Malarkey, W. B., Kiecolt-Glaser, J. K., Sheridan, J. F., Poehlmann, K. M. et al. (1998). Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: The reactivity hypothesis A. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 664-673.
635. Chambers, A. S. & Allen, J. J. B. (2007). Cardiac vagal control, emotion, psychopathology, and health. *Biological Psychology*, 74, 113-115.
636. Cinciripini, P. M. (1986). Cognitive stress and cardiovascular reactivity. I. Relationship to hypertension. *American Heart Journal*, 112, 1044-1050.
637. Kibler, J. L. & Ma, M. (2004). Depressive symptoms and cardiovascular reactivity to laboratory behavioral stress. *International Journal of Behavioral Medicine*, 11, 81-87.
638. Chambers, A. S. & Allen, J. J. B. (2007). Sex differences in cardiac vagal control in a depressed sample: Implications for differential cardiovascular mortality. *Biological Psychology*, 75, 32-36.
639. Evans, J. M., Ziegler, M. G., Patwardhan, A. R., Ott, J. B., Kim, C. S., Leonelli, F. M. et al. (2001). Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: Spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *Journal of Applied Physiology*, 91, 2611-2618.
640. Kuo, T. B. J., Lin, T., Yang, C. C. H., Li, C. L., Chen, C. F., & Chou, P. (1999). Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 277.
641. Carroll, D., Phillips, A.C., Hunt, K., Der, G. (2007). Symptoms of depression and cardiovascular reactions to acute psychological stress: evidence from a population study. *Biol Psychol*; 75, 68-74.
642. York, K. M., Hassan, M., Li, Q., Li, H., Fillingim, R.B., Sheps, D.S. (2007). Coronary artery disease and depression: patients with more depressive symptoms have lower cardiovascular reactivity during laboratory-induced mental stress. *Psychosom Med* 69, 521-528.
643. Furutani, Y., Shiigi, T., Nakamura, H., Nakamura, Y., Ishizaki, H., Uchiyama, K., Harada, M., Shimizu, A. & Matsuzaki, M. (1997). Influence of the dead space induced by the face mask on the measure of heart rate variability. *J Cardiol*, 29, 171-176.
644. Kiviniemi, A. M., Hautala, A. J., Kinnunen, H., Tulppo, M. P. (2007). Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *Eur J Appl Physiol*, 101, 743-751.
645. González-Camarena, R., Carrasco-Sosa, S., Román-Ramos, R., Gaitán-González, M. J., Medina-Bañuelos, V. & Azpiroz-Leehan, J. (2000). Effect of static and dynamic exercise on heart rate and blood pressure variabilities. *Med Sci Sports Exerc*, 32, 1719-1728.

5 ANHANG

5.1 Multitask©-Experiment

Multitask© simuliert eine dynamische Kontrollaufgabe analog einer *low fidelity* Flugsicherungsaufgabe (*air traffic control* – ATC). Multitask© beinhaltet typische Möglichkeiten einer dynamischen Kontrollaufgabe, wie z. B. verschiedene miteinander konkurrierende Ziele, Aufgaben mit unterschiedlicher Relevanz für die Aufmerksamkeit des Operators oder hohe Anforderungen unter begrenzten zeitlichen Ressourcen. Über das Multitask©-Interface werden dem Probanden verschieden Ziele simultan auf einem Radarbildschirm präsentiert (Abbildung 5.1-1). Die Ziele (graphisch durch weiße Dreiecke dargestellt, Abbildung 5.1-2) präsentieren drei verschiedene Typen von Flugzeugen (militärische, kommerzielle und private), die mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten in Richtung des Zentrums des Radarschirms fliegen.

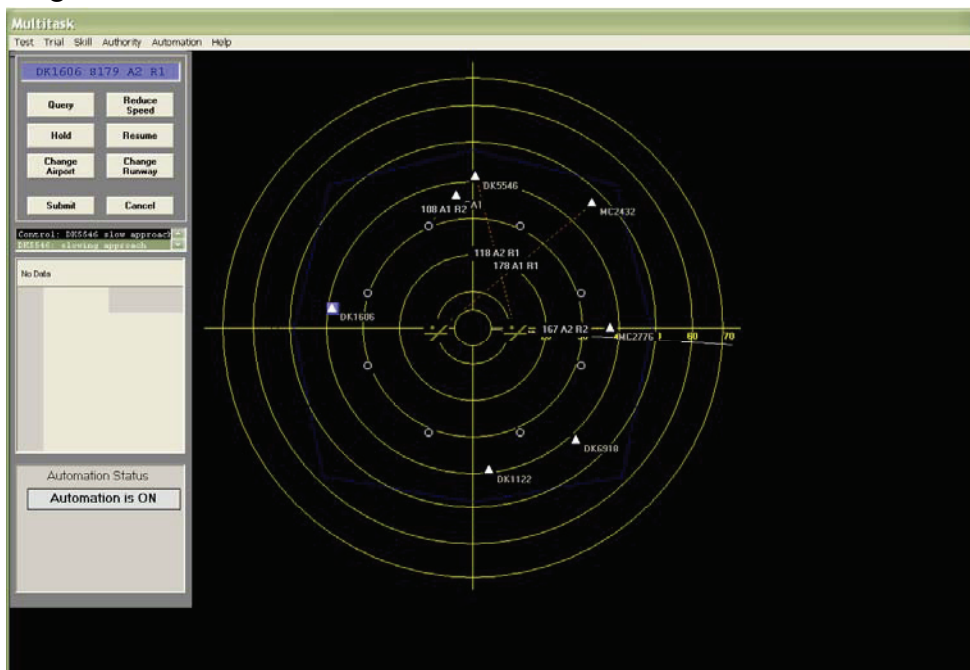


Abbildung 5.1-1: Multitask©-Bildschirm im Automatik-Modus



Abbildung 5.1-2: Flugzeugdarstellung bei Multitask©

Die Geschwindigkeit des jeweiligen Flugzeugs hängt von seinem Typ ab. Die Militärflugzeuge fliegen am schnellsten, gefolgt von den kommerziellen Linienfliegern und den privaten Flugzeugen. Innerhalb der verschiedenen Flugzeugklassen gibt es gewisse Variationen der Geschwindigkeit. Um die Flugzeuge zusätzlich differenzieren zu können, besitzen sie einen Datenanhang, der eine eindeutige Identifikation und Klassifizierung des Zieles ermöglicht. Militärflugzeuge sind gekennzeichnet durch den Buchstaben „M“ und eine Nummer, Privatflugzeuge sind gekennzeichnet durch die Buchstaben „GA“ („*general aircraft*“) und einer Nummer (aufeinanderfolgend, je nach Reihenfolge des Erscheinens auf dem Display). Kom-

merzielle Flugzeuge besitzen eine Bezeichnung bestehend aus einer zweistelligen Buchstaben- und einer vierstelligen Zahlenkombination. Nach dem Erscheinen auf dem Bildschirm benötigen die Ziele zwischen 60 und 120 Sekunden bis zum Erreichen des Radarzentrums, ausgenommen, der „Fluglotse“ schickt die Flugzeuge in eine Warteschleife („*holding position*“). Die Aufgabe des Operators besteht darin, alle Ziele zu kontaktieren und sicher zur Landung auf einem von zwei möglichen Flughäfen zu führen. Falls nötig, ist eine Änderung der Fluganweisung vorzunehmen, um mögliche Konflikte (z. B. Kollisionen durch doppelt belegte Landebahn etc.) mit anderen Flugzeugen zu vermeiden. Dieses so genannte „*clearing*“ eines Flugzeuges erfolgt in 3 Schritten. Zunächst muss der Operator eine Anfrage an das Flugzeug senden („*communication link*“). Dazu wird der Mauszeiger auf das Ziel gerichtet und mit einem Doppelklick der linken Maustaste aktiviert (das weiße Dreieck ist nun blau unterlegt) und über die aktive Schaltfläche „*Query*“ ein „*communication link*“ zum aktivierten Flugzeug aufgebaut. Danach dauert es bis zu 10 Sekunden, bevor die Fluginformationen mit Bezeichnung, Geschwindigkeit und Destination des Flugzeuges im Datenfeld über den Schaltflächen erscheinen. Um das eigentliche „*clearing*“ – also die Änderung der Fluganweisung – vornehmen zu können, muss bereits ein „*communication link*“ aufgebaut und das entsprechende Flugzeug aktiviert worden sein. Anschließend erfolgt die Auswahl der Änderung über die Schaltflächen in der Steuerbox (z. B. „*reduce speed*“ oder „*change airport*“.) und als letzter Schritt das Übermitteln der Information an das Flugzeug („*submit*“). Bis zur Bestätigung bzw. Weigerung durch das Ziel vergehen wiederum bis zu fünf Sekunden. Die Reaktion des Flugzeugs ist der „*history box*“ unter den Schaltflächen zu entnehmen. Akustische Signale ertönen:

- a) nach dem sicheren Landen eines Flugzeuges, zu dem im Verlauf der Simulation ein „*communication link*“ aufgebaut wurde (Landegeräusch),
- b) nach dem Landen eines nicht kontaktierten Flugzeugs (verbale Mitteilung),
- c) nach erfolgter Kollision (Crash-Geräusch und Verschwinden der Ziele vom Display) und
- d) nach potentiellen (drei kurze Pieptöne) Kollisionen zweier Flugzeuge

Die bei unseren Untersuchungen genutzte Version von Multitask© ermöglicht fünf verschiedene Modi („*manual*“, „*information acquisition*“, „*information analysis*“, „*decision making*“ und „*action implementation*“). Nachfolgend sollen nur die für das Experiment relevanten Modi beschrieben werden:

1. manueller Modus („*manual mode*“): Der manuelle Modus bietet dem Probanden keinerlei automatische Unterstützung, d.h. alle Aktionen wie z. B. Abfragen der Fluginformationen („*communication link*“) müssen durch den Operator durchgeführt werden
2. Informationsbeschaffungsmodus („*information acquisition mode*“): In diesem Modus werden dem Operator die Fluginformationen aller auf dem Bildschirm vorhandenen Ziele zusätzlich angezeigt. Dabei rotiert ein Abtastbalken permanent im Uhrzeigersinn über den Radarschirm. Wenn er dabei über ein Flugzeugsymbol zieht, erscheint die so genannte TPA („*trajectory projection aid*“ = Flugrichtungslinie). Diese entspricht der Flugroute, also der Verbindung zwischen Flugzeug und Zielflughafen bzw. Warteschleife, und ist in Form einer gestrichelten Linie visualisiert. Die Fluginformationen *Geschwindigkeit*, *Zielflughafen* und *Landebahn* werden in der Mitte der TPA angezeigt. Diese Daten sind zwei Sekunden sichtbar. Nach Erscheinen der Informationen, kann der Operator durch Ziehen des Mauszeigers auf das Ziel und einen Klick mit der rechten Maustaste ihre Repräsentation auf acht Sekunden verlängern. Dieser Modus vereinfacht das Memorieren von Flugin-

formationen bzw. reduziert die manuellen Anfragen an das System und sollte somit zusätzliche zeitliche Ressourcen schaffen. Andererseits steigt die Komplexität der dargebotenen Informationen und das Filtern relevanter Daten gewinnt an Bedeutung. Für das „clearing“ eines Flugzeuges ist die einmalige Errichtung eines „communication link“ und das aktuelle Aktivieren des Ziels durch *Doppel-Mausklick* jedoch obligat.

3. Adaptiver Modus der Informationsbeschaffung: Bei dieser Variante des Modus „information acquisition“ erfolgt eine automatische Unterstützung dann, wenn die Leistung des Operators in der Sekundäraufgabe („gauge-monitoring“) sinkt. In diesem Falle erscheinen sowohl der Hinweis „Automation is ON“ unter der Steuerbox als auch der rotierende Abtastbalken auf dem Radarschirm.

Die Primärleistung in der Simulation ist die Differenz aus der Anzahl sicher zur Landung geführter Flugzeuge und der Zahl der tatsächlicher und potentieller Kollisionen in Relation zur Anzahl der vorgenommenen Änderungen der Fluganweisungen. Die Gesamtleistung („overall performance“) bildet die Summe der Leistungen bei der Haupt- und Nebenaufgabe. Es wird also zusätzlich die „hit-to-signal-ratio“ der Sekundäraufgabe hinzuaddiert.

$$P = \left[\frac{L - C - 0.5PC}{A} \right] + G$$

Formel für die Berechnung der Gesamtleistung („overall performance“) in der ATC-Simulation (P = Gesamtleistung, L = Zahl sicher zur Landung geführter Flugzeuge, C = Zahl der Kollisionen, PC = Zahl potentieller Kollisionen, A = Anzahl vorgenommener Änderungen der Fluganweisung, G = Leistung („hit to signal“-Ratio) in der Nebenaufgabe.

Laborgeräte und -umgebung

Die Untersuchungen wurden an einem Computerarbeitsplatz ausgeführt, der mit einem 2,8 GHz Prozessor und 512 MB RAM ausgestattet war. Die Multitask©- und Gauge-Monitoring Oberflächen wurden auf zwei nebeneinander angeordneten, 17“ TFT Flachbildschirmen (Fa. Yakumo, Braunschweig) mit einer Bildschirmaktualisierungsrate von 60 Hz angezeigt. Außerdem wurden eine Standard- PC-Maus und Tastatur (beide Fa. Logitech) verwendet (). Die Versuche fanden in einem abgetrennten Labor statt, in dem die Lichter während der eigentlichen Versuchsdurchgänge abgeschaltet waren und Tageslicht wurde durch eine transluzierende Jalousie gefiltert. Dadurch sollte größtmögliche Fokussierung des Probanden auf die Aufgabe gesichert werden. Der Untersucher saß während der gesamten Durchführung außerhalb des Sichtfeldes des Probanden und achtete sorgfältig darauf, den Probanden während der Trainings- und Untersuchungsphase nicht abzulenken, sondern dessen Aufmerksamkeit während der Experimente sicherzustellen.

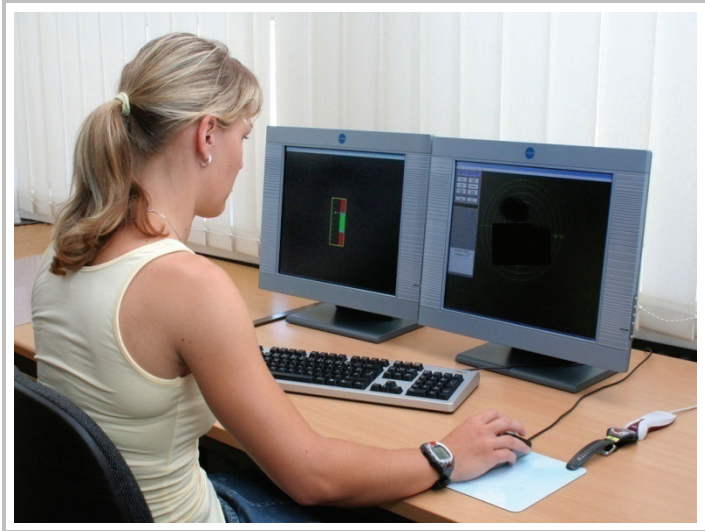


Abbildung 5.1-3: Versuchsaufbau ATC-Experiment

Multitask© Performance and Gauge Monitoring

Contest Rules and Score Sheet

Dieses Formblatt beinhaltet die Teilnahme- und Wettbewerbsbedingungen für das Multitask©-Experiment sowie die Einwilligung zur Teilnahme.

Preis: Die zwei Teilnehmer mit der höchsten durchschnittl Gesamtpunktzahl erhalten einen Preis im Wert von **€50.00.**

Berechnung: Die Gesamtpunktzahl errechnet sich nach der folgenden Formel:

$$\text{Total score} = [(x - 0,5*y - z)/a] + g$$

(x) = Gelandete Flugzeuge

(y) = Potentielle Kollisionen

(z) = Tatsächliche Kollisionen

(a) = Summe der Änderungen der Fluganweisungen

(g) = Höhenmesser-Fehler (mean hit to signal ratio)

Dies Formel wird auf alle Experiment-Durchgänge angewendet. Der Mittelwert aus allen 4 Versuchen ist ihr Gesamtwert und entscheidend für die Bewertung.

Bei Fragen bitte wenden an: _____

☐ I habe die Teilnahmeregeln gelesen und verstanden, ich möchte teilnehmen

☐ Ich möchte nicht teilnehmen.

Unterschrift Teilnehmer

Datum

Untersucher

Subject Number	
Score	

5.2 NASA-Task Load Index

NASA-TLX

subjektiver Vergleich von Beanspruchungsfaktoren

Bitte kreisen sie den Beanspruchungsfaktor ein, der ihrer Meinung nach größere Bedeutung bei der Bewältigung der Aufgabe hat.

Geistige Anforderungen vs. Körperliche Anforderungen

Geistige Anforderungen vs. Zeitliche Anforderungen

Geistige Anforderungen vs. Leistung

Geistige Anforderung vs. Frustration

Geistige Anforderung vs. Anstrengung

Körperliche Anforderung vs. Zeitliche Anforderung

Körperliche Anforderung vs. Leistung

Körperliche Anforderung vs. Frustration

Körperliche Anforderung vs. Anstrengung

Zeitliche Anforderung vs. Leistung

Zeitliche Anforderung vs. Frustration

Zeitliche Anforderung vs. Anstrengung

Leistung vs. Frustration

Leistung vs. Anstrengung

Frustration vs. Anstrengung

NASA TLX (*Task Load Index*)

Sie finden 6 Skalen, die verschiedene Beanspruchungsaspekte erfassen, die zur Gesamtbeanspruchung am Simulator beitragen.

Bitte schätzen sie Ihre durchschnittliche Beanspruchung während des zurückliegenden Versuchsdurchgangs retrospektiv ein.

Geistige Anforderungen	
Sehr niedrig	Sehr hoch

Körperliche Anforderungen	
Sehr niedrig	Sehr hoch

Zeitliche Anforderungen	
Sehr niedrig	Sehr hoch

Leistung	
Perfekter Erfolg	Misserfolg

(bitte beachten, gute Leistung befindet sich auf der linken Seite, schlechte Leistung auf der rechten Seite der Skala!)

Anstrengung	
Sehr niedrig	Sehr hoch

Frustration	
Sehr niedrig	Sehr hoch

Proband: _____ Versuchsnummer: _____

Mode: MAN IACQ ADAPT

5.3 Wiener Testsystem

Wiener Testsystem

Das Wiener Testsystem (WTS) der Fa. Schuhfried bietet eine computergestützte Diagnostik psychischer und psychomotorischer Leistung unter naturalistischen, standardisierten Bedingungen. Dabei können vielfältige Intelligenz-, Leistungs- und Persönlichkeitsstrukturtests genutzt werden. Die bei unserer Untersuchung verwendeten Testverfahren erfüllen sämtliche Gütekriterien wie Validität, Objektivität und Reliabilität. Zudem sind die verwendeten Tests sprachungebunden und, abgesehen vom Simultankapazitätstest (Simkap), intelligenzunabhängig. Die ermittelten Testergebnisse können sowohl absolut ausgewertet, als auch mit einer Normstichprobe verglichen werden. Sie dienen ebenfalls einer individuellen Verlaufsdiagnostik und als Basisuntersuchung für weiterführende Labor- oder Felduntersuchungen. Als Normskalen stehen Prozentränge und T-Wert-Skalen zur Verfügung. Eine Übersicht der Bildschirmdarstellung der verwendeten Testverfahren bieten die Abbildungen 5-4 bis 5-9.

Determinationstest (DT):

Beim Determinationstest (Version 31.00 des WTS) handelt es sich um ein Verfahren zur Messung sensorisch-motorischer Funktionen bei Wahlreaktionsaufgaben. Es eignet sich zur Erfassung reaktiver Belastbarkeit und geteilter Aufmerksamkeit. Bei der Rostocker Form erfolgt die Darbietung optischer und akustischer Reize in freier Bearbeitungszeit (Modus „Aktion“) und bei der Hannoverschen Form unter fester Darbietungsdauer (Modus „Reaktion“). Die dargebotenen Reize müssen durch das Betätigen von festgelegten Tasten auf einem vor der Untersuchungsperson liegenden Panel bzw. durch das Betätigen von Fußpedalen beantwortet werden. Im Modus Reaktion erfolgt die Bearbeitung unter Zeitdruck. Der Proband wird dabei bis an seine Leistungsgrenze gebracht. Ermittelt wird die Art der Reaktion (falsch, richtig, ausgelassen, verspätet) sowie die mittlere Reaktionszeit und deren Streuung für jedes Intervall und jeden Subtest. Die Durchführungsdauer beträgt etwa 10 Minuten. Für den Determinationstest „Hannover“ wurde anschließend der NASA-TLX erhoben.

Stroop-Test

Der Stroop-Test auch Stroop-Color-Word-Conflict-Test, ist ein Farb-Wort-Interferenztest. Die dem Probanden auf dem Bildschirm dargebotenen Informationen bestehen aus verschiedenfarbig dargestellten Farbwörtern. Dabei stimmen Bedeutung und Farbe des Wortes mitunter nicht überein: das Wort wird in einer anderen Farbe dargestellt ist, als vom Farbwort bezeichnet. In diesem Falle dauert das Benennen der Farbe (bzw. Drücken der Farbtaste auf dem WTS-Panel) länger, da der automatisierte Prozess des Lesens schwer zu unterdrücken ist. Umgekehrt kann beim Stroop-Test auch die Farbe des geschriebenen Wortes benannt bzw. gedrückt werden und auch hier kann wieder eine Diskrepanz zwischen Bedeutung des Wortes und der gedruckten Farbe vorliegen. Die Interferenzneigungen für das Benennen und Lesen der Farbe/des Wortes werden über die Reaktionszeiten erfasst. Mit der angewendete Testform S7 des Wiener Testsystems erfolgt zunächst eine Baseline-Erhebung, bevor die eigentlichen Interferenzbedingungen dargeboten werden. Die Gesamtdauer des Tests beträgt etwa 10 Minuten.

Corsi-Block-Tapping-Test

Dieser Test dient zur Erfassung der Kapazität des visuell-räumlichen Kurzzeitgedächtnisses und des implizit-räumlichen Lernpotentials. „Auf dem Monitor werden 9 unregelmäßig verteilte Würfel dargeboten. Ein Zeiger „tippt“ nacheinander auf eine bestimmte Zahl von Würfeln. Der Proband soll die Würfel in der vorgegebenen Reihenfolge nachtippen. Nach jeweils 3 beantworteten Items nimmt die Anzahl der Würfel um einen zu. Der Test bricht ab, wenn der

Proband drei aufeinander folgende Items fehlerhaft beantwortet. Zur Erfassung des impliziten visuell-räumlichen Lernens (Supra-Blockspanne) wird zunächst die unmittelbare Blockspanne des Probanden erfasst. Danach werden Items vorgegeben, die die Anzahl der Würfel der unmittelbaren Blockspanne +1 enthalten. Der Test enthält 24 Items. Innerhalb dieser wird eine Sequenz achtmal wiederholt (Targetsequenz). Der Test bricht ab, wenn die Targetsequenz richtig nachgetippt wird.“ (Schellig 2008, Internetquelle: <http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/corsi-corsi-block-tapping-test.html>)“ Dauer: ca. 10 Minuten.

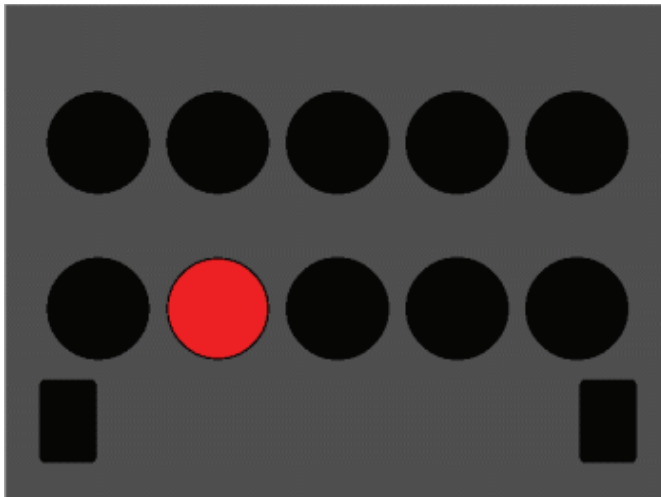


Abbildung 5.3-1: Bildschirmdarstellung beim Determinationstest (Bildnachweis: <http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/dt-determinationstest.html>).

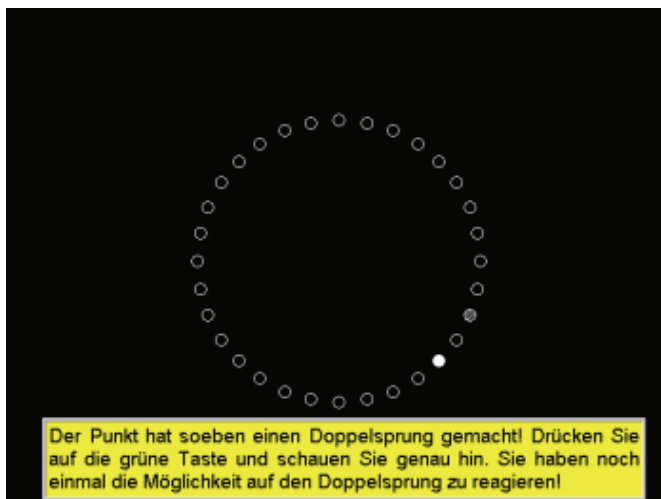


Abbildung 5.3-2: Bildschirmdarstellung beim Vigilanztest (Bildnachweis: <http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/vigil-vigilanz.html>).

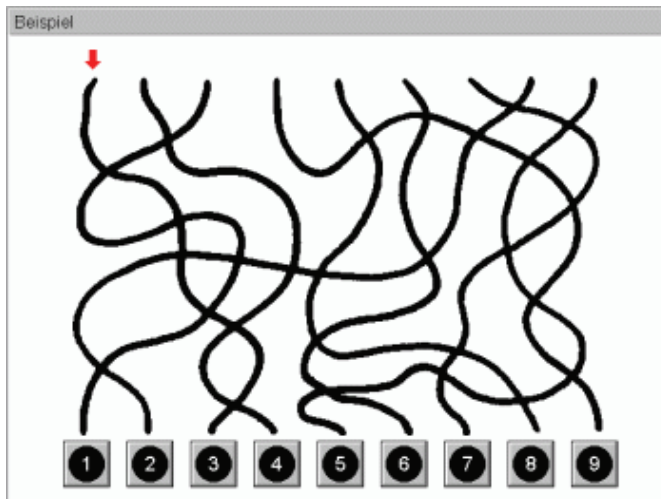


Abbildung 5.3-3: Bildschirmdarstellung beim Linienverfolgungstest (Bildnachweis: <http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/lvt-linienverfolgungstest.html>).



Abbildung 5.3-4: Bildschirmdarstellung beim Simultankapazitätstest (Bildnachweis: <http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/simkap-simultankapazitaetmulti-tasking.html>).

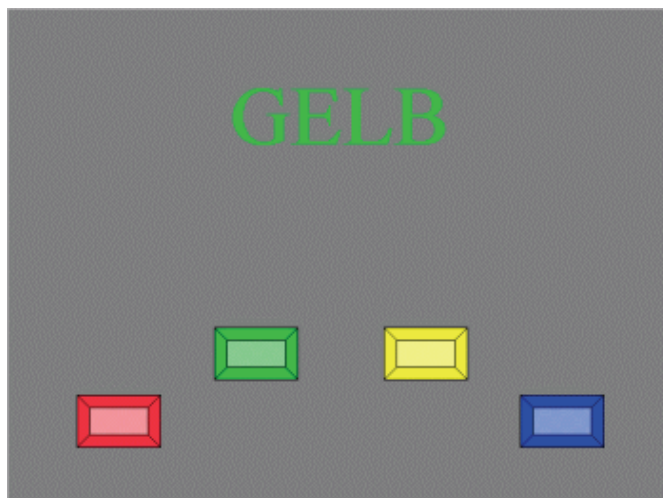


Abbildung 5.3-5: Bildschirmdarstellung beim Stroop-Test (Bildnachweis: <http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/stroop-interferenztest-nach-stroop.html>).

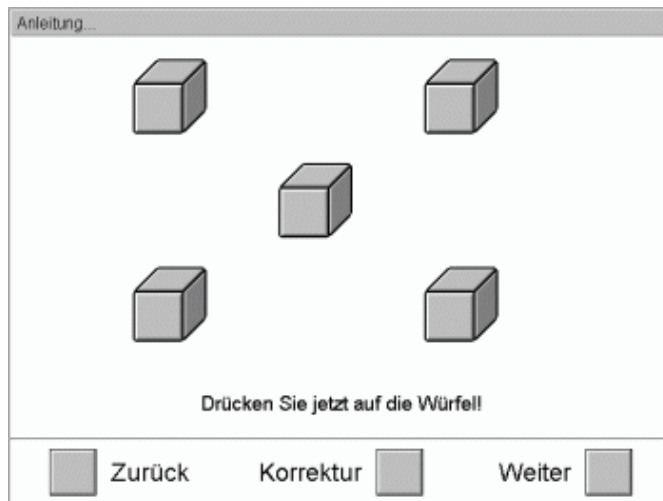


Abbildung 5.3-6: Bildschirmdarstellung beim Corsi-Block-Tapping-Test (Bildnachweis:<http://www.schuhfried.at/de/produkte/wiener-testsystem-wts/testverfahren/spezielle-leistungstests/corsi-corsi-block-tapping-test.html>)

