

Herz



Cardiovascular Diseases

**Elektronischer Sonderdruck für
S. Sammito**

Ein Service von Springer Medizin

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Herz 2015 · 40:S76–S84 · DOI 10.1007/s00059-014-4145-7

© Urban & Vogel 2014

S. Sammito · I. Böckelmann

Analyse der Herzfrequenzvariabilität

Mathematische Basis und praktische Anwendung

Herz 2015 · [Suppl 1] 40:76–84
 DOI 10.1007/s00059-014-4145-7
 Eingegangen: 25. September 2013
 Überarbeitet: 29. Juli 2014
 Angenommen: 29. Juli 2014
 Online publiziert: 10. Oktober 2014
 © Urban & Vogel 2014

S. Sammito^{1,2} · I. Böckelmann¹

¹ Bereich Arbeitsmedizin der Medizinischen Fakultät, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg

² Sachgebiet Wehrmedizinische Forschung, Kommando des Sanitätsdienstes der Bundeswehr, Koblenz

Analyse der Herzfrequenzvariabilität

Mathematische Basis und praktische Anwendung

Einführung

Mit Variationen des Herzschlags kann der Organismus optimal auf wechselnde endogene und exogene Einflüsse reagieren und sich damit den aktuellen Bedürfnissen der Blutversorgung anpassen. Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) liefert nicht nur Informationen über den Beanspruchungsgrad des Herz-Kreislauf-Systems, sondern auch über die Qualität der Herz-Kreislauf-Regulation [1] und hat sich in den letzten Jahren aufgrund immer kleinerer Messinstrumente und geringerer Kosten neben der Anwendung in der klinischen Forschung auch in anderen Bereichen etabliert.

Zum Thema „physiologische Grundlagen der Herztätigkeit und Variationen des Herzschlags“ liegt eine große Zahl an Publikationen vor [2, 3, 4], sodass in dieser Übersichtsarbeit zur HRV auf die Darstellung der physiologischen Mechanismen der Steuerung des Herzens verzichtet wird. Des Weiteren wird nicht auf die „heart rate turbulence“ (HRT) eingegangen, die auf der Analyse von kurzfristigen Änderungen der RR-Intervalle nach ventrikulären Extrasystolen basiert. Hier wird auf die umfangreiche Übersichtsarbeit von Bauer et al. [5] verwiesen.

Die Analyse der HRV stellt ein nicht-invasives Verfahren dar, das das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus, die die Aktivität des Herzens steuern, widerspiegelt und den Einfluss des autonomen Nervensystems auf das

Herz-Kreislauf-System mathematisch beschreibt.

Seit Mitte des letzten Jahrhunderts wurde eine Vielzahl mathematischer Methoden zur Messung der HRV entwickelt [6, 7], wobei sich die Erfassung der Veränderungen der Herzschlagfolge (NN-Intervalle oder RR-Intervalle als Abstände zwischen 2 aufeinanderfolgenden R-Zacken im EKG, auch Interbeat-Intervalle bezeichnet) von einem kürzeren (wenige Minuten) über den mittleren (bis zu 2 h) bis zu einem sehr langen Zeitraum (24 h) erstrecken kann [8]. Je nach Fragestellung ist die eine oder andere Methode bzw. die eine oder andere Aufzeichnungsdauer vorzuziehen.

Methoden

Diese Übersichtsarbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche über die Analysemethoden der HRV. Hierzu wird neben allgemeinen Kriterien der HRV-Messung die traditionelle Untergliederung der HRV-Parameter [6, 9, 10] in 3 Methodengruppen (zeitbezogene, frequenzbezogene und nichtlineare Methoden) im Folgenden hinsichtlich der sinnvollen Auswahl der Parameter und des Bedarfs an Erfassungszeit erörtert sowie einer kritischen Betrachtung für den Anwender unterzogen. Eine Übersicht über die möglichen HRV-Parameter ist in **Tab. 1** zusammengestellt.

Qualitätskriterien zur Erfassung von HRV-Parametern

Im Zuge des technologischen Fortschritts wurden die bis Ende der 1990er-Jahre eingesetzten Aufzeichnungen über Holter-Bandsysteme durch Festspeichersysteme ersetzt, was zu einer Qualitätsverbesserung für die Aufzeichnung der Herzaktionen und damit einhergehend für die Auswertung der HRV geführt hat [11]. Analoge Bandaufzeichnungsgeräte wiesen technisch bedingt eine höhere HRV auf: Die Abtastrate war wesentlich geringer (bis 200 Hz) und die Auflösung nur unwesentlich höher (bis 256 Hz) als die bereits Ende der 1990er-Jahre zur Verfügung stehender Festspeichersysteme [11]. Heutige Holter-Systeme erreichen Abtastraten und Auflösungen von bis zu 1024 Hz, was zu einer genaueren Erfassung der R-Zacke und damit zu einer qualitativ besseren NN-Intervallreihe als Grundlage zur Berechnung der HRV-Parameter führt.

Wenngleich die HRV auf den Abstand der Aktivität von 2 aufeinanderfolgenden Sinusknotenschlägen basiert, wird in der Praxis aufgrund der technisch einfacheren und automatisiert sicheren Detektierung der Ausschlag der R-Zacke bei konstantem Sinusrhythmus im EKG genutzt [11].

Darüber hinaus sollten bei Aufzeichnungen der NN-Intervalle zur späteren HRV-Analyse folgende Kriterien beachtet werden [12]:

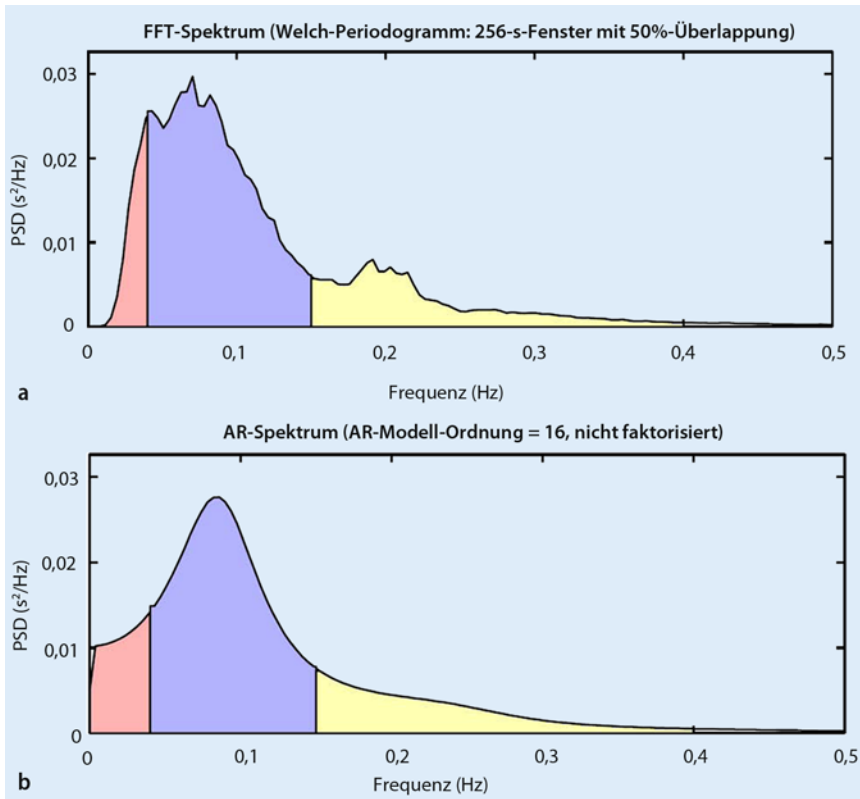


Abb. 1 ▲ Spektralanalyse mittels „Fast-Fourier“-Transformation (FFT, **a**) bzw. parametrischer Autoregression (AR, **b**), mit Trennung der unterschiedlichen Frequenzbänder eines 35-jährigen gesunden Probanden ohne kardiale Erkrankungen [PSD Leistungsdichtespektrum („power spectral density“)]

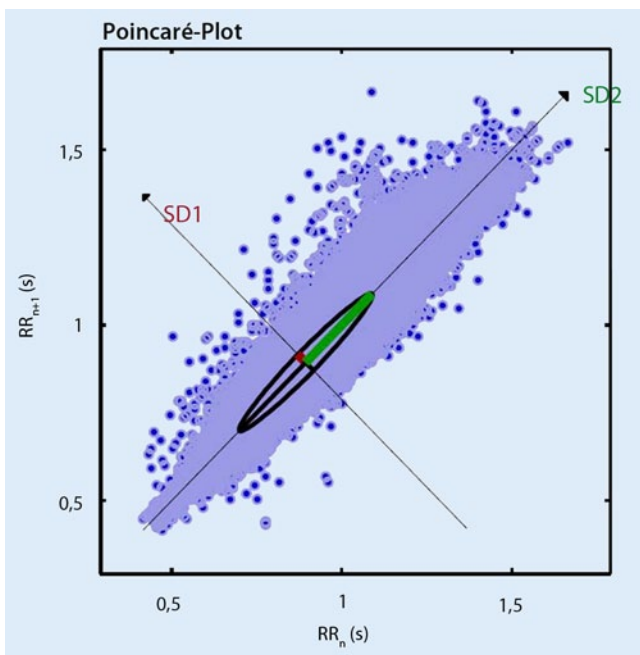


Abb. 2 ◀ Nichtlineare Herzfrequenzvariabilitätsanalyse mittels Lorenz-Plot (Poincaré-Plot) eines 35-jährigen gesunden Probanden ohne kardiale Erkrankungen [RR Abstand zweier Herzschläge (R-Zacken im EKG), SD1 Standardabweichung der Punktabstände zum Querdurchmesser; SD2 Standardabweichung der Punktabstände zum Längsdurchmesser]

- vorausgegangene Ruhe-EKG-Analyse zum Ausschluss von Herzrhythmusstörungen;
- artefaktfreie Zeitreihe oder Elimination von Aufzeichnungsartefakten,

die bei körperlicher Tätigkeit im Vergleich zur Ruhemessung vermehrt auftreten (siehe nachfolgenden Absatz);

- die gewählte Messdauer (später Länge der Analysesequenz) bzw. die zugrunde gelegte Datenmenge je nach gewählten Analysemethoden bzw. Fragestellungen (■ Tab. 2);
- Wahl der Abtastfrequenz, wobei mindestens 250 Hz [13], besser 1000 Hz [12] empfohlen werden;
- Art der Datenverarbeitung und -filterung, Fensterung;
- Beachtung der zirkadianen Rhythmik bei vergleichenden Untersuchungen mit Kurzzeitmessungen.

Artefaktbereinigung

In der Literatur sind verschiedene Verfahren der Artefaktvermeidung und -bereinigung beschrieben [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Dazu gehören die visuelle Begutachtung der Rohdaten sowie relative und absolute Filter mit Bezug zu den vorangegangenen und/oder nachfolgenden NN-Intervallen. Bei der Artefaktelimination wird das Ursprungssignal verkürzt, bei Artefaktersatz durch Interpolation dagegen bleibt die Länge der ursprünglichen Zeitreihe nahezu erhalten, wobei hier allerdings künstliche Werte in das Signal eingefügt werden [14].

Die Akzeptanz des Ausmaßes der Artefaktbereinigung soll im besten Fall bei einem Artefaktgehalt zum Gesamtdatensatz von weniger als 5–10% liegen, d. h. bei höheren Prozentsätzen kann der ursprüngliche Charakter der NN-Daten evtl. nicht adäquat widerspiegelt werden und deshalb nicht brauchbar sein [23]. Andere Autoren haben bereits signifikante höhere HRV ab 1% ventrikulärer bzw. supraventrikulärer Extrasystolen festgestellt [26].

Zeitbezogene HRV-Analyse („time domain“)

Die Methoden der HRV im Zeitbereich werden untergliedert in statistische und geometrische [27]. Bei diesen Methoden werden die NN-Intervalle mathematisch hinsichtlich ihrer Varianz ausgewertet.

Die Parameter der HRV im Zeitbereich werden sowohl der sympathischen als auch der parasympathischen Aktivität zugeschrieben. Einige Parameter der HRV im Zeitbereich (RMSSD, NN50, pNN50)

werden der parasympathischen Aktivität zugeschrieben, für die anderen gibt es keine klare Zuordnung, hier wird sowohl eine sympathische als auch eine parasympathische Aktivität diskutiert [28].

Auswahl der Parameter und Bedarf an Erfassungszeit

Die Literaturrecherche zur HRV-Thematik zeigt, dass in verschiedenen Studien eine unterschiedliche Aufzeichnungsdauer bzw. eine unterschiedliche Anzahl der ausgewerteten NN-Intervalle gewählt wurde [29]. Das erschwert nicht nur die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse, sondern kann sogar das Ergebnis maßgeblich verfälschen [2]. Außerdem sind alle zeitbezogenen Parameter der HRV-Analyse abhängig von der Aufzeichnungslänge des EKG [30]. Mit zunehmender Länge der Aufzeichnungsdauer nehmen die HRV-Werte zu. Aus diesem Grund sind Vergleiche von HRV-Daten aus Aufzeichnungen bzw. Auswertungsphasen verschiedener Längen nicht zulässig.

So korreliert der Parameter SDNN in der 5-min-Ruhemessung zwar gut mit dem SDNN der 24-h-Langzeitmessung [31], trotzdem eignet sich eine Kurzzeitregistrierung der SDNN hinsichtlich der Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten nicht [32]. Hier sollte die HRV-Analyse – auch unter Berücksichtigung zirkadianer Schwankungen – aus der Langzeitaufzeichnung erfolgen. Die klinischen Ergebnisse von Esperer et al. [33] zeigen, dass es nicht möglich ist, die HRV-Parameter SDNN und SDANN aus Kurzzeit-EKG-Aufzeichnungen – unabhängig davon, ob die 4 h tagsüber oder nachts aufgezeichnet wurden – als verlässliche Surrogatmarker für die Parameter der 24-h-EKG-Aufnahme heranzuziehen. Gerade diese beiden Parameter aus dem zeitbezogenen Bereich sind stark vom täglichen Aktivitätsmuster einer Person sowie von der Aufzeichnungslänge abhängig. So lassen sich mit anderen HRV-Parametern aus dem Zeitbereich, u. a. RMSSD, bei gesunden Probanden zuverlässiger die 24-h-HRV abschätzen [33]. Die Analyse von geometrischen Methoden ist für Kurzzeitaufzeichnungen gänzlich ungeeignet.

Um die Gesamtvariabilität der Herzschlagfolge zu beurteilen bzw. um die parasympathische Aktivität zu betrachten, sollten daher die Parameter SDNN (Gesamtvariabilität) bzw. RMSSD (parasympathische Aktivität) für die Auswertung herangezogen werden.

Kritische Auseinandersetzung mit den zeitbezogenen Messmethoden

Der Vorteil der zeitbezogenen statistischen Auswertung der HRV liegt in der besseren prognostischen Vorhersagekraft der HRV-Parameter. Eingeschränkt wird dieses Verfahren durch nicht eindeutig zugeordnete physiologische Mechanismen der Schwankungen der Herzschlagfolge [28].

Wie jede Messung hängt auch die zeitbezogene Methode der HRV-Messung entscheidend von der Qualität der EKG-Aufzeichnung ab. Insbesondere die artefaktfreien Daten der NN-Intervalle tragen zur sorgfältigen Verifikation des EKG bei. Von wichtiger Bedeutung für die korrekte Berechnung der HRV-Parameter sind eine valide Artefaktidentifizierung und -bereinigung sowie die Erkennung von Extrasystolen bei den statistischen Methoden der Zeitbereichsanalyse [34].

Frequenzbezogene HRV-Analyse („frequency domain“)

Bei diesen Methoden wird aus der gespeicherten Reihe der NN-Intervalle ein Leistungsspektrum berechnet. Bei den am häufigsten genutzten handelt es sich um die Spektralanalyse mittels nichtparametrischer „Fast-Fourier“-Transformation (FFT) oder mittels parametrischer Autoregression (AR; [14, 35, 36]). Hierbei werden z. B. bei der FFT die Zeitreihen aus NN-Intervallen additiv in ihren Mittelwert sowie in eine Summe von Sinusfunktionen zerlegt. Grafisch werden die Amplitude der Sinusfunktionen in [ms] auf der y-Achse und ihre Frequenz in [mHz] auf der x-Achse dargestellt (■ **Abb. 1**).

Es gibt noch eine Reihe von weiteren Methoden zur HRV-Analyse im Frequenzbereich wie „Zero-Crossing“-Verfahren [2], diskrete (DWT) und kontinuierliche (CWT) „Wavelet“-Transformation [14, 35], zirkuläre und nichtzirkuläre

Herz 2015 · [Suppl 1] 40:76–84
DOI 10.1007/s00059-014-4145-7
© Urban & Vogel 2014

S. Sammito · I. Böckelmann

Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Mathematische Basis und praktische Anwendung

Zusammenfassung

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) hat sich in den letzten Jahren zu einer etablierten nicht-invasiven Erfassung des Beanspruchungsgrades des Herz-Kreislauf-Systems entwickelt. Hierbei spiegelt die HRV das Zusammenspiel zwischen Sympathikus und Parasympathikus, die die Aktivität des Herzens steuern, wider und ermöglicht es dem Untersucher, den Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Regulierung des Herz-Kreislauf-Systems mathematisch zu beschreiben. Diese Übersichtsarbeit befasst sich mit den Analyseverfahren der HRV in den zeitbezogenen, frequenzbezogenen und nichtlinearen Methoden. Hinweise zur Auswahl des sinnvollen Erfassungszeitraums werden diskutiert sowie die Richtwerte für ausgewählte HRV-Parameter präsentiert.

Schlüsselwörter

Herzfrequenz · Analysemethoden · Sympathikus · Parasympathikus · Autonomes Nervensystem

Analysis of heart rate variability. Mathematical description and practical application

Abstract

The analysis of heart rate variability (HRV) has recently become established as a non-invasive measurement for estimation of demands on the cardiovascular system. The HRV reflects the interaction of the sympathetic and parasympathetic nervous systems and allows the influence of the autonomic nervous system on the regulation of the cardiovascular system to be mathematically described. This review explicates the analysis method of HRV for time, frequency and non-linear methods as well as the range of parameters and the demand on acquisition time. The necessity and possibilities of artefact correction and advice for the selection of a reasonable acquisition period are discussed and standard values for selected HRV parameters are presented.

Keywords

Heart rate · Analytical methods · Sympathetic nervous system · Parasympathetic nervous system · Autonomic nervous system

Tab. 1 Mathematische Beschreibung der Herzfrequenzvariabilität (HRV)					
Analyse	Methode	Variabilitätsmaß	Andere Bezeichnung	Messeinheit	Definition und Erklärung
Zeitbezogene („time domain“)	Statistisch	SDNN	RRSD, SD, SDRR	ms	Standardabweichung der NN-Intervalle im Messzeitbereich („standard deviation of NN intervals“); frequenzabhängiger Indikator für die Höhe der Gesamtvariabilität (hohe SDNN → hohe HRV, niedrige SDNN → niedrige HRV)
		SDANN		ms	Mittelwert der Standardabweichungen aller konsekutiven 5-min-NN-Intervalle; zur Abschätzung der HRV bei Langzeitmessungen
		RMSSD	R-MSSD, rMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen; Parameter der Kurzzeitvariabilität; zur Betrachtung des parasympathischen Einflusses
		SDNN-Index		ms	Mittelwert der Standardabweichung von allen normalen NN-Intervallen von 5-min-Segmenten aus der 24-h-EKG-Aufzeichnung; keine klare Zuordnung
		NN50		k. E.	Anzahl der Paare benachbarter NN, die mehr als 50 ms voneinander abweichen; zeigt den parasympathischen Einfluss
		pNN50		%	Prozentsatz aufeinanderfolgender NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen; ein hoher pNN50-Wert bedeutet hohe spontane Änderung der Herzschlagfrequenz; zur Betrachtung des parasympathischen Einflusses
	Geometrisch	HRV-Triangularindex		k. E.	Integral der Dichteverteilung [Anzahl aller NN-Intervalle, dividiert durch das Maximum (Höhe) der Dichteverteilung] bzw. Quotient aus der absoluten Anzahl der NN-Intervalle zur Anzahl der modalen NN-Intervalle; keine klare Zuordnung
	TINN		ms	Länge der Basis des minimalen quadratischen Unterschieds der triangulären Interpolation für den höchsten Wert des Histogramms aller NN-Intervalle; keine klare Zuordnung	
Frequenzbezogene („frequency domain“)	FFT („Fast-Fourier“-Transformation) und autoregressives (AR-) Modell	„Total power“	TP	ms ²	Gesamtleistung oder gesamtes Spektrum; „total power“ entspricht Energiedichte im Spektrum von 0,00001 bis 0,4 Hz; Parameter der Gesamtvariabilität
		UVLF		ms ²	„Ultra very low frequency“; Leistungsdichtespektrum unter 0,003 Hz, Periodendauer größer als 5:30 min
		VLF		ms ²	„Very low frequency“; Leistungsdichtespektrum von 0,003 bis 0,04 Hz, Periodendauer von 25 s bis 5:30 min
		LF	B-Band	ms ²	„Low frequency power“; Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,04 bis 0,15 Hz, Periodendauer von 7 bis 25 s; daran ist sowohl der Sympathikus als auch der Parasympathikus beteiligt, wobei der Anteil des Sympathikus überwiegt
		HF	C-Band, respiratorische Sinusarrhythmie, Atmungsband	ms ²	„High frequency power“; Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,15 bis 0,40 Hz, Periodendauer 2,5 bis 7 s; zeigt ausschließlich den parasympathischen Stimmungsanteil
		LF nu	LF n.U.	nu	„Low frequency normalized unit“; entspricht LF/(„total power“ - VLF) × 100
		HF nu	HF n.U.	nu	„High frequency normalized unit“; entspricht HF/(„Total-power“ - VLF) × 100
		LF/HF	Quotient aus LF und HF; LF/HF-Ratio		Quotient der sympathovagalen Balance; als Wert des Zusammenspiels von Parasympathikus (HF) und Sympathikus (LF) LF/HF ↑ = Sympathikus ↑ (Sympathikusaktivität steigt an) LF/HF ↓ = Parasympathikus ↑
		VLF-Peak		Hz	„Very low frequency peak“; Frequenzgipfel im VLF-Band; Thermoregulations-Peak
		LF-Peak		Hz	„Low frequency peak“: Frequenzgipfel im LF-Band; Baroreflex-Peak
HF-Peak		Hz	„High frequency peak“; Frequenzgipfel im HF-Band; respiratorischer Peak		

Tab. 1 Mathematische Beschreibung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) (Fortsetzung)

Analyse	Methode	Variabilitätsmaß	Andere Bezeichnung	Messeinheit	Definition und Erklärung
Nichtlineare	Poincaré-Plot	DL	D _L , Lorenz-Länge	ms	Länge des Längsdurchmessers der 95%-Vertrauensellipse; beschreibt die Langzeitabweichung der Herzschlagfrequenz
		DQ	D _q , DW, Lorenz-Breite	ms	Länge des Querdurchmessers der 95%-Vertrauensellipse; beschreibt kurzzeitige Änderungen der Herzschlagfrequenz
		SD1	SDQ, SD _w , stdb, SO _Q , SD-quer, SO _w	ms	Standardabweichung der Punktabstände zum Querdurchmesser; quantifiziert die spontane (kurzzeitige) Variabilität
		SD2	SDL, SD-längs, stda, SO _L	ms	Standardabweichung der Punktabstände zum Längsdurchmesser; beschreibt langfristige HRV-Änderungen
	„Detrended-fluctuation“-Analyse (DFA) oder trendbereinigende Fluktuationsanalyse	DFA1	Alpha 1	k. E.	Grad der Zufälligkeit/Korreliertheit; reicht von 0,5 (zufällig) bis 1,5 (korreliert) mit Normalwerten um 1,0; wird häufig als nichtlinearer Parameter für kurze NN-Intervall-Daten genutzt
		DFA2	Alpha 2	k. E.	Wird häufig als nichtlinearer Parameter für längere RR-Intervalle genutzt; reduzierte Werte sind assoziiert mit einer schlechten Prognose

k. E. keine Einheit, NN Abstand zweier Herzschläge („normal to normal“), RR Abstand zweier Herzschläge (R-Zacken im EKG).

Tab. 2 Empfohlene „Normwerte“ der HRV durch die Task Force der ESC/NASPE von 1996. (Nach [24])

Analysebereich	Parameter	„Normwerte“ (Mittelwert ± Standardabweichung)
Zeitbezogene HRV-Analyse (für 24-h-Messungen)	SDNN	141±39 ms
	SDANN	127±35 ms
	RMSSD	27±12 ms
	pNN50	9±7
	SDNN-Index	54±15 ms
	HRV-Triangularindex	37±15
Frequenzbezogene HRV-Analyse (FFT) (für 5-min-Messungen im Liegen)	„Total power“	3466±1018 ms ²
	LF	1170±416 ms ²
	LF n. U.	54±4 n. u.
	HF	975±203 ms ²
	HF n. U.	29±3 n. u.
	LF/HF	1,5–2
	VLF	1782±965

re Autokorrelationsfunktionen sowie trigonometrische regressive Spektralanalyse (TRS; [37]). U. a. verlangt die frequenzbezogene HRV-Analyse mittels „Zero-crossing“-Verfahren [2] keine speziellen Voraussetzungen. Dieses ist jedoch schon veraltet und nur bei periodischen Funktionen exakt. Das modulierte autoregressive Verfahren und die „Wavelet“-Analyse eignen sich auch für nichtstationäre Signale mit geringer Anzahl der Datenpunkte und können bei der Auswertung von kurzen Aufzeichnungen eingesetzt werden [2, 14, 35]. Insgesamt werden die aufgeführten alternativen Methoden jedoch nur selten genutzt und haben sich allesamt nicht durchgesetzt.

Auswahl der Parameter und Bedarf an Erfassungszeit

Je nach Fragestellung werden die Parameter der HRV-Analyse im Frequenzbereich unterschiedlich eingesetzt.

Die Oszillationen in den (sehr) niedrigen Frequenzbändern ULF („ultra very low frequency“), und VLF („very low frequency“) reflektieren die vasomotorische Komponente der Thermoregulation und möglicherweise auch die des Renin-Angiotensin-Systems [38]. Die VLF ist ein Parameter der sympathischen Aktivität, jedoch sehr abhängig von Algorithmen der Baseline- bzw. Trendbereinigung [9].

Die Fluktuationen im sog. LF („low frequency“)-Band, die aus sympathischen

und parasympathischen Komponenten bestehen, spiegeln die via Baroreflex vermittelten und aufgrund von Schwankungen des arteriellen Blutdrucks (Mayer-Wellen) zustande kommenden Einflüsse auf das Herzschlagfrequenzverhalten wider [39]. Hierbei überwiegt vermutlich der Anteil des Sympathikus.

Das HF („high frequency)-Band steht in Verbindung mit der parasympathischen (vagalen) Aktivität [13]. Die Oszillationen in diesem Frequenzbereich umschreiben insbesondere die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA).

Die „total power“ (TP) stellt die Gesamtvariabilität der Herzschlagfolge dar, findet jedoch bei Kurzaufnahmen keine Anwendung [13].

Die notwendige Aufzeichnungszeit für die Analyse von Frequenzbändern sollte etwa die 10-fache Dauer der Wellenlänge der zu untersuchenden Frequenz umfassen [15], d. h. die Erfassungszeit für die Analyse z. B. des VLF-Bandes sollte bei mindestens 50 min liegen. Für Analysen des ULF-Bandes sind Aufzeichnungen von mehreren Stunden notwendig. Daher sollte die Interpretation der Frequenzbänder nur bei ausreichender Aufzeichnungslänge, am besten aus Langzeit-EKG-Aufzeichnungen, erfolgen. Darüber hinaus wird für die Analyse mittels FFT eine (Quasi-)Stationarität (siehe nächstes Unterkapitel) vorausgesetzt, wodurch die Anwendbarkeit dieses Verfahrens eingeschränkt wird [15]. Aus diesem Grund werden vorrangig Kurzaufzeichnungen

gen unter stationären Bedingungen für die Analyse von LF und HF genutzt.

Für die Beschreibung der Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus wird der Quotient LF/HF gebildet. Dieser Quotient nimmt zwar bei Situationen mit einer Sympathikusaktivierung zu, eine genaue Zuordnung ist aber aufgrund noch nicht abschließend geklärter Mechanismen z. T. nicht eindeutig möglich.

Eine klinische Studie von Bigger et al. [40], in der 24-h-EKG von 715 Patienten 2 Wochen nach akutem Myokardinfarkt ausgewertet wurden, zeigte, dass zwischen den Parametern des Zeit- und Frequenzbereichs ein Zusammenhang besteht. Der SDNN-Index korreliert mit dem Leistungsspektrum im VLF- und LF-Band. Die beiden Parameter RMSSD und pNN50 können Informationen über die Leistung im HF-Band liefern. SDNN bzw. SDANN korrelieren sehr gut mit der Gesamtleistung („total power“) bzw. mit dem Leistungsspektrum im Frequenzbereich unter 0,003 Hz (ULF; [13]). Diese Ergebnisse zeigen, dass die zeitbezogenen und die frequenzbezogenen Parameter einem Einfluss des autonomen Systems unterliegen und möglicherweise bestimmte physiologische Zusammenhänge widerspiegeln.

Kritische Auseinandersetzung mit den frequenzbezogenen Messmethoden

Einen Nachteil der Spektralanalyse stellen viele zu beachteten Bedingungen dar, um die Qualitätssicherung von Studienergebnissen bei der HRV-Spektralanalyse zu gewährleisten [13, 14, 40, 41], damit das Ergebnis nicht zu sehr verfälscht wird. Dazu gehören:

- Wahl des Transformationsalgorithmus (autoregressives Modell, „Fast-Fourier“-Transformation) je nach Fragestellung und Signalcharakteristik der Rohdaten;
- Kriterien der Parametergewinnung (Ordnung des autoregressiven Modells, Definition der Frequenzbänder);
- Anwendungsvoraussetzung der verwendeten frequenzanalytischen Verfahren, wie Gewährleistung der Signal-(Quasi-)Stationarität der NN-

Zeitreihe (des NN-Tachogramms) bei einer Spektralanalyse und gewählte Messdauer bzw. Länge der Analysesequenz für die Auswertung (≥ 5 min) und der Signaläquidistanz (gleiche zeitliche Messabstände);

- Maßnahmen des „detrending“ (mathematisches Trendbereinungsverfahren zur Verbesserung der Stationarität des Datensatzes; [14, 15, 35, 42]);
- Interpretation der HRV auf der Grundlage von mehreren Parametern.

Eine (Quasi-)Stationarität ist vorhanden, wenn zumindestens innerhalb des zu analysierenden Zeitfensters die wichtigen Verteilungsgrößen des Signals wie Mittelwert und Varianz zeitunabhängig sind [14].

Vorteile dieser frequenzbezogenen HRV-Analyse gegenüber den Methoden des Zeitbereichs bestehen in der detaillierten Untersuchung der Oszillationen physiologischer Natur, die bei der Herz-Kreislauf-Regulation eine wichtige Rolle spielen. Hierbei sollten grundsätzlich Analysen von Kurzaufnahmen der NN-Reihe unter standardisierten Bedingungen vorgenommen werden. Die oben aufgeführten Voraussetzungen für eine aussagekräftige Bewertung im FFT- und AR-Verfahren sind bei den Messungen in Ruhe teilweise gegeben, bei den Messungen während hoher körperlicher Belastung dagegen nicht [14]. Weitere Vorteile der FFT liegen in der relativ einfachen Durchführung und der anschaulichen grafischen Darstellung [43]. Diese Methode ist in fast allen gängigen EKG-Auswertungsprogrammen vorhanden.

Dagegen bestehen bei der AR Vorteile durch die geglätteten Spektralkomponenten und die eindeutige Berechnung von Spektraldichten sowie die Festlegung der „Peak“-Frequenzen [14, 44]. Der Nachteil dieser Verfahren besteht darin, dass hier eine geeignete Modellzuordnung gewählt werden muss, was die Genauigkeit der Festlegung sowie die Vergleichbarkeit der Zeitreihen und Leistungsspektren beeinflussen kann [37].

Eine Gegenüberstellung beider Verfahren (FFT und AR) mit detaillierter Beschreibung der Vor- und Nachteile findet sich bei Hoos [14].

HRV-Analyse mit nichtlinearen Methoden

Bei dieser Analyse der HRV erfolgt eine Betrachtung sukzessiver NN-Abstände mit Methoden der nichtlinearen Dynamik schwingender Systeme wie z. B. Lorenz-Plot, trendbereinigende Fluktuationsanalyse (DFA) u. a. Diese Methoden bilden die Struktur und Komplexität von Herzschlagfrequenzzeitverläufen ab [45].

Der Lorenz-Plot ist eine grafische 2- oder 3-dimensionale Darstellung der Struktur der aufeinanderfolgenden NN-Intervalle, bei der auf den x- und y-Achsen die Koordinatenpaare (jeweils ein NN-Intervall gegen das nächstfolgende) aufgetragen werden ([46]; **Abb. 2**). Bekannt sind für die Lorenz-Plot-Analyse verschiedene andere Bezeichnungen wie Poincaré-, „Recurrence“- und „Scatter“-Plot sowie „return maps“ [6, 47].

Die DFA („detrended fluctuation analysis“) ist eine quantitative Methode zur Darstellung der Struktur der NN-Intervalle, bei der der Grad der Zufälligkeit/Korreliertheit einer Zeitreihe bestimmt wird [48]. Dabei kann die An- oder Abwesenheit von fraktalen Korrelationen in nichtstationären Signalen quantitativ beschrieben werden. Somit ermöglicht dieses Verfahren, aus den Zeitreihen die zufällige Variabilität von der Variabilität zu trennen, die aufgrund von physiologischen Prozessen entsteht.

Informationen und Details zu den weiteren Methoden der nichtlinearen Dynamik wie z. B. „mutual information“ (MI), „compression entropy“ (CE), „multiscale entropy“ (MSE), „symbolic dynamics“ (SD), „joint symbolic dynamics“ (JSD), „short term symbolic dynamics“ (STSD) sind den Literaturquellen [47, 49, 50, 51] zu entnehmen.

Es gibt noch eine Reihe von weiteren Methoden zur HRV-Analyse wie Cluster-Spektralanalyse, Lyapunov-Exponent, Chomogorov-Entropie (fraktale Dimensionen) und andere moderne Verfahren der Chaosforschung, die hier jedoch nicht weiter vertieft werden.

Auswahl der Parameter und Bedarf an Erfassungszeit

Die Standardabweichung der Punkt-abstände zum Querdurchmesser (SD1) quantifiziert die spontane (kurzzeitige) Variabilität. Der Parameter SD2 als Standardabweichung der Punktabstände zum Längsdurchmesser beschreibt langfristige HRV-Änderungen.

Es ist aus formalen Gründen richtig, dass der Lorenz-Plot zu den HRV-Analysen der nichtlinearen Parameter gezählt wird, da es sich um eine Phasenraumdarstellung der nichtlinearen Physik handelt, jedoch sind SD1 und SD2 mit $r = 1,0$ mit anderen HRV-Parametern aus dem Zeitbereich korreliert, da sie sich unmittelbar aus diesen errechnen lassen. Sie würden damit vielmehr dem Zeitbereich zuzuordnen sein [52]. Dies ergibt sich allein daraus, dass, mathematisch gesehen, SD1 nichts anderes ist als der HRV-Parameter des Zeitbereiches RMSSD, geteilt durch $\sqrt{2}$.

Bei DFA wird DFA 1 häufig als Parameter der Beschreibung der Kurzzeitkomponente und DFA 2 als Parameter der Darstellung der Langzeitkomponente genutzt [53].

Kritische Auseinandersetzung mit nichtlinearen Methoden

Vorteile der Methoden der nichtlinearen Dynamik liegen in der qualitativen Bewertung der NN-Reihen und in der guten Visualisierung komplexer Vorgänge (anschauliche Grafik). Einige dieser Verfahren wie z. B. Lorenz-Plot fordern keine strenge Voraussetzung der lückenlosen Zeitreihe, sind robust gegenüber Artefaktüberlagerungen und Extrasystolen und daher besonders gut geeignet bei Patienten mit einem abnormalen, pathologischen Herzrhythmusmuster, mit besonders hoher Prävalenz von VES und SVES. Demgegenüber wird vornehmlich das Gesamtschwingungsverhalten erkannt, wengleich auch andere Schwingungsmodulatoren erkannt werden können. Damit bleibt die physiologische Interpretation der Parameter der nichtlinearen Methoden weiter unklar, was als Nachteil dieser nichtlinearen Verfahren eingestuft werden muss.

Liegt ein Sinusrhythmus vor, kann die autonome Modulation der Sinusknotenaktivität anhand unterschiedlicher Lorenz-Plot-Muster (z. B. Torpedo, Komet, Diskus) als normal, reduziert oder aufgehoben eingestuft werden [54]. Weitere charakteristische Lorenz-Plot-Muster können spezifischen Herzrhythmusstörungen zugeordnet werden [46]. Die Interpretation der Muster des Lorenz-Plots sollte durch einen Kardiologen mit entsprechender Expertise erfolgen.

Die anderen Kenngrößen nichtlinearer dynamischer Systeme wie z. B. Entropie oder Lyapunov-Exponent sind im Gegenteil nicht robust gegenüber Artefaktüberlagerungen. Deren Artefaktanfälligkeit ist außerordentlich hoch. Bereits eine Artefaktüberlagerung von 2% führt zur Nichtanwendbarkeit dieser Methoden [55].

„Normwerte“ der HRV

Von der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology sind verbindliche Standards für die HRV-Analyse festgelegt worden [13], die bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Studien zu empfehlen sind. Nur dann wären die Werte dieser Studien mit den „Normwerten“ der HRV-Analyse, die in **Tab. 2** aufgelistet sind, vergleichbar. Hierbei beziehen sich die Werte des Zeitbereichs auf 24-h-EKG-Messungen und die des Frequenzbereichs auf Kurzaufnahmen von 5 min im Liegen.

Kritisch anzumerken ist, dass die Leistung des langwelligen VLF-Bandes aus den 5-min-Intervallen berechnet wurde (siehe oben „Kritische Auseinandersetzung ...“). Diese Aufnahmedauer für die Erfassung der sehr niedrigfrequenten Wellen ist als zu kurz zu bezeichnen, und die Normwerte sind daher als nicht zielführend zu betrachten.

Darüber hinaus muss kritisch angemerkt werden, dass die in den Empfehlungen aufgeführten „Normwerte“ die mittlerweile bekannten Einflussfaktoren, wie z. B. die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der HRV, nicht berücksichtigen. Daher sind Normwerttabellen ohne Berücksichtigung von Altersklassen wenig sinnvoll. Es sind dringend neue Normwerttabellen erforderlich [56, 57],

die das Alter und das Geschlecht einbeziehen und anstelle von Mittelwerten und Standardabweichung entsprechende Perzentile aufführen.

Aufgrund der zahlreichen möglichen Varianten der Spektralanalyse (Autoregression, Fourier-Transformation etc.) sind erhobene Normwerte streng genommen nur für das jeweilige mathematische Setting gültig, mit dem die Normwerte erhoben wurden. Ein Übertrag der Normwerte in Auswertesysteme, die mit anderen Einstellungen analysieren, ist nicht ohne Weiteres zulässig.

Fazit

- Alle hier vorgestellten Methoden stellen eine Möglichkeit dar, die bedeutendsten Variationen im Herzschlag-signal abzubilden.
- Bei der Auswahl der HRV-Messmethode sollte beachtet werden, dass das Phänomen der variablen Herzschlagfolge das Resultat der Anpassungsfähigkeit auf sich ständig ändernde endogene und exogene Einflüsse auf den menschlichen Körper ist. Daher sollten auch schon bei der Planung einer Studie mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt werden.

Korrespondenzadresse

Dr. S. Sammito

Bereich Arbeitsmedizin der Medizinischen Fakultät, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Str. 44, 39190 Magdeburg
Stefan.Sammito@med.ovgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Sammito und I. Böckelmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Hottenrott K (2007) Trainingskontrolle mit Herzfrequenz-Messgeräten. Meyer & Meyer, Aachen

2. Hottenrott K (2002) Grundlagen zur Herzfrequenzvariabilität und Anwendungsmöglichkeiten im Sport. In: Hottenrott K (Hrsg) Herzfrequenzvariabilität im Sport. Prävention – Rehabilitation – Training. Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaften, Bd 129. Feldhaus, Ed. Czwalina, Hamburg, S 9–26
3. Jordan D, Marshall J (1995) Cardiovascular regulation. The physiological society. Portland Press, London
4. Sesto F (1998) Die bioelektrische Steuerung des Herzens: Grundlagen. Springer, Berlin
5. Bauer A, Malik M, Schmidt G et al (2008) Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 52:1353–1365
6. Böckelmann I (2012) Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) – praktische Relevanz. *Zbl Arbeitsmed* 62:275–279
7. Voss A, Schulz S, Schroeder R et al (2009) Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 367:277–296
8. Löllgen H (1999) Herzfrequenzvariabilität. *Dtsch Arztebl* 96:2029–2032
9. Malik M (2004) Standard measurement of heart rate variability. In: Malik M, Camm AJ (eds) Dynamic electrocardiography. Blackwell, Oxford, S 13–21
10. Pfister EA, Böckelmann I, Rüdiger H et al (2007) Herzrhythmusanalyse in der Arbeitsmedizin. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 42:348–353
11. Körber T, Ismer B, Knorre GH von (2000) Die klinische Bedeutung der Verwendung unterschiedlicher Rekordechnologien für die Ergebnisse der Analyse der Herzfrequenzvariabilität aus dem Langzeit-EKG. *Herzschr Elektrophys* 11:110–116
12. Sammito S, Thielmann B, Seibt R et al (2014) Nutzung der Herzfrequenz und der Herzratenvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Reg-Nr 002-042
13. 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
14. Hoos O (2006) Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität im Sport – Methoden und Anwendungen, Möglichkeiten und Grenzen. In: Hottenrott K (Hrsg) Herzfrequenzvariabilität: Methoden und Anwendungen in Sport und Medizin. Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaften, Bd 162. Feldhaus, Ed. Czwalina, Hamburg, S 28–63
15. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL et al (1997) Heart rate variability: origins, methods and interpretive caveats. *Psychophysiology* 34:623–648
16. Berntson GG, Quigley KS, Jang JF, Boysen ST (1990) An approach to artifact identification: application to heart period data. *Psychophysiology* 27:586–598
17. Hoos OP, Gläser S, Sommer HM (2006) Untersuchung zur Ursache von Artefakten in der mobilen Erfassung der Herzfrequenzvariabilität bei Laufbelastungen. In: Hottenrott K (Hrsg) Herzfrequenzvariabilität: Methoden und Anwendungen in Sport und Medizin. Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaften, Bd 162. Feldhaus, Ed. Czwalina, Hamburg, S 188–196
18. Kaiser W, Findeis M (1999) Artifact processing during exercise testing. *J Electrocardiol* 32:212–219
19. Lippman N, Stein KM, Lerman BB (1993) Nonlinear predictive interpolation. A new method for the correction of ectopic beats for heart rate variability analysis. *J Electrocardiol* 26(Suppl):14–19
20. Loimaala A, Sievänen H, Laukkanen R et al (1999) Accuracy of a novel real-time microprocessor QRS detector for heart rate variability assessment. *Clin Physiol* 19:84–88
21. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-aho PO, Karjalainen PA (2002) Software for advanced HRV analysis. Report No. 2/2002. University of Kuopio, Department of Applied Physics, ISSN 0788-4672, pp 1–11
22. Ruha A, Sallinen S, Nissilä 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
23. Salo MA, Huikuri HV, Seppänen T (2001) Ectopic beats in heart rate variability analysis: effects of editing on time and frequency domain measures. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 6:5–17
24. Tikkanen P (1999) Characterisation and application of analysis methods for ECG and time interval variability data. Dissertation, Universität Oulu, Finland; University Library Oulu, <http://herkules.oulu.fi/isbn9514252144>
25. Sapozhnikov D, Luria M, Mahler Y, Gotsman M (1992) Computer processing of artifact and arrhythmias in heart rate variability analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 39:75–84
26. Sammito S, Böckelmann I (2014) Einfluss von Extrasystolen auf die Herzfrequenzvariabilitätsmessungen im Rahmen von 24h-Messungen. In: Hottenrott K, Gronwald T, Schmidt H (Hrsg) Herzfrequenzvariabilität: Grundlagen – Methoden – Anwendungen. Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaften, Bd 233. Feldhaus, Ed. Czwalina, Hamburg, S 82–86
27. Billman GE (2011) Heart rate variability – a historical perspective. *Front Physiol* 2:86
28. Pumplja J, Howorka K, Groves D et al (2002) Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 84:1–14
29. Schroeder EB, Whitsel EA, Evans GW et al (2004) Repeatability of heart rate variability measures. *J Electrocardiol* 37:163–172
30. Horn A (2003) Diagnostik der Herzfrequenzvariabilität in der Sportmedizin. Dissertation, Lehrstuhl für Sportmedizin, Ruhr-Universität Bochum
31. Haas J, Liebrich A, Himmrich E, Treese N (2000) Kurzzeitmessung der Herzfrequenzvariabilität bei Postinfarktpatienten. *Herzschr Elektrophys* 11:102–109
32. Klingenberg T, Zabel M, Hohnloser SH (1998) Kurzzeitanalyse der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich zur Prognosebeurteilung nach Myokardinfarkt: methodologisch sinnvolle Alternativen zum Langzeit-EKG? *Z Kardiol* 87:128–133
33. Esperer HC, Hollenbach P, Esperer HD (2006) Kann die 24-h-HRV im Zeitbereich aus Kurzzeit-EKG-Aufzeichnungen zuverlässig abgeschätzt werden? In: Hottenrott K (Hrsg) Herzfrequenzvariabilität: Methoden und Anwendungen in Sport und Medizin. Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaften, Bd 162. Feldhaus, Ed. Czwalina, Hamburg, S 132–142
34. Thuraisingham RA (2006) Preprocessing RR interval time series for heart rate variability analysis and estimates of standard deviation of RR intervals. *Comput Methods Programs Biomed* 83:78–82
35. Aubert AE, Seps B, Beckers F (2003) Heart rate variability in athletes. *Sports Med* 33:889–919
36. Burr RL, Cowan MJ (1995) Autoregressive spectral models of heart rate variability. Practical issues. *J Electrocardiol* 25(Suppl):224–233
37. Rüdiger H, Klinghammer L, Scheuch K (1999) Trigonometric regressive spectral analysis – a method for mapping of beat-to-beat recorded cardiovascular parameters on to frequency domain in comparison with Fourier transformation. *Comput Methods Programs Biomed* 58:1–15
38. Karas M, Lacourcière Y, LeBlanc AR et al (2005) Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens* 23:1251–1260
39. Billman GE (2013) The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* 4:26
40. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC et al (1992) Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 69:891–898
41. Seely AJ, Macklem PT (2004) Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care* 8:R367–R384
42. Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA (2002) An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 49:172–175
43. Brüggemann T, Weiss D, Andresen D (1995) Spektralanalyse zur Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität. *Herzschr Elektrophysiol* 5:19–24
44. Bartoli F, Baselli G, Cerutti S (1985) AR identification and spectral estimate applied to the RR interval measurements. *Int J Biomed Comput* 16:201–215
45. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE (2005) Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:13–20
46. Esperer HD (2001) Neue Methode zur Detektion und Differenzierung von kardialen Arrhythmien. Habilitationsschrift, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät
47. Esperer HD (2006) Nichtlineare HRV-Analyse im Sport: Grundlagen, Anwendungen und Limitationen. In: Hottenrott K (Hrsg) Herzfrequenzvariabilität: Methoden und Anwendungen in Sport und Medizin. Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaften, Bd 162. Feldhaus, Ed. Czwalina, Hamburg, S 64–97
48. Boardman A, Schindwein FS, Rocha AP, Leite A (2002) A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability. *Physiol Meas* 23:325–336
49. Mäkilä TH, Perkiömäki JS, Huikuri H (2004) Nonlinear dynamics of RR intervals. In: Malik M, Camm AJ, (eds) Dynamic electrocardiography. Blackwell, Oxford, S 23–30
50. Mäkilä TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV (2002) Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev* 6:250–255
51. Voss A, Schulz S, Schroeder R et al (2009) Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 367:277–296
52. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P (2001) Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng* 48:1342–1347

53. Hoshi RA, Pastre CM, Vanderlei LC, Godoy MF (2013) Poincaré plot indexes of heart rate variability: relationships with other nonlinear variables. *Auton Neurosci* 177:271–274
54. Esperer HD, Esperer HC, Schädlich B, Hottenrott K (2006) Determinanten der Poincaré Plot-Muster von sehr kurzen EKG-Aufzeichnungen. In: Hottenrott K (Hrsg) *Herzfrequenzvariabilität: Methoden und Anwendungen in Sport und Medizin*, Bd 162. Feldhaus, Ed. Czwalina, Hamburg, S 143–154
55. Schreiber T, Kantz H (1995) Noise in chaotic data: diagnosis and treatment. *Chaos* 5:133–142
56. O'Brien JA, O'Hare P, Corral RJ (1986) Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 55:248–354
57. Ziegler D, Laux G, Dannehl K et al (1992) Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med* 9:166–175