



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
*Hamburg University of Applied Sciences*

# Die Analyse der Herzratenvariabilität – Methodik und diagnostische Aussagekraft

---

**Masterarbeit im Studiengang Medizintechnik vorgelegt von**

**Tasmia Khokhar**

**01.04.2014**

Erstprüfer: Prof. Dr. Jürgen Lorenz

Zweitprüfer: Prof. Dr. Boris Tolg

## Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	4
1 Einleitung .....	5
2 Grundlagen .....	7
2.1 Herzratenvariabilität .....	7
2.2 Methoden der HRV Analyse .....	8
2.2.1 Analyse im Zeitbereich .....	9
2.2.2 Analyse im Frequenzbereich .....	10
2.2.3 Nichtlineare Analyse .....	12
2.3 Biologische Ursachen der HRV .....	13
2.3.1 Respiratorische Sinusarrhythmie .....	14
2.3.2 Baroreflex .....	16
2.4 Die Bedeutung der Parameter im Zusammenhang zur HRV .....	18
2.5 Zusammenfassung .....	20
3 Empirischer Teil .....	21
3.1 Gesunde Probanden und Patienten .....	22
3.2 Versuchsaufbau .....	22
3.3 Durchführung .....	28
3.4 Artefaktbehebung .....	29
3.5. Statistische Auswertung .....	31
4 Ergebnisse .....	33
4.1 Respirogramme .....	33
4.2 Spektrogramme .....	37
4.3 Riechtest .....	41
4.4 Statische Auswertung .....	41
4.4.1 Zeitbereichskennwerte .....	42
4.4.2 Frequenzbereichskennwerte .....	42
4.4.3 Low frequency band (LF) .....	43
4.4.4 High frequency band (HF) .....	43
4.4.5 Nicht-lineare Analysekenwerte aus dem Poincaré-Plot: .....	44
5 Diskussion .....	46
6 Fazit .....	47
7 Anhang .....	48
I. Literaturverzeichnis .....	48
II. Abbildungsverzeichnis .....	51

III. Tabellenverzeichnis .....	53
IV. Abkürzungsverzeichnis .....	53
V. Formelverzeichnis .....	54
VI. Studiendokumente .....	55

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Jürgen Lorenz bedanken, der mir dieses Projekt ermöglicht hat und mich während der Ausführung der Masterarbeit tatkräftig unterstützt hat.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. Happe und seinem Team der Praxisklinik Mümmelmansberg, sowie Frau Dr. med. Raji, Herrn Dr. med. Winkler und dem Praxisteam des Neurozentrum Bergedorf für die Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Tolg für die Betreuung meiner Masterarbeit.

Ebenso danke ich den Probanden und Patienten, ohne deren Mitarbeit und Geduld die Datenerhebung nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir dieses Studium ermöglicht hat und während der Zeit eine große moralische Stütze gewesen ist.

## 1 Einleitung

Bereits 220 n. Chr. wurde die Herzratenvariabilität (HRV) in der chinesischen Medizin beschrieben. „Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben“ [5] - so formulierte der chinesische Arzt Wang Shu-He seine Beobachtungen über den Pulsschlag in seinen Schriften „Mai Ching“ („The Knowledge of Pulse Diagnosis“). Damit erkannte Wang Shu-He die Bedeutung des variablen Herzschlages für die Gesundheit.

Dennoch wurde in der modernen Medizin erst relativ spät die klinische Relevanz der HRV erkannt: 1965 wurde die Verminderung der HRV bei Föten mit der möglichen Entwicklung von Hypoxien, welche eine Mangelversorgung des Gewebes mit Sauerstoff bezeichnet, in Verbindung gebracht [6 zit. n. 1]. Das Interesse am Thema HRV gewann in der Forschung immer mehr an Bedeutung: von den 80er Jahren bis heute nahm die Anzahl an Publikationen zu diesem Thema stetig zu [3]. Der medizinischen Meta-Datenbank PubMed zufolge sind aktuell 16778 Publikationen zum Suchbegriff „heart rate variability“ verfügbar (PubMed Recherche Stand: 23.03.2014).

Heute wird die Analyse der HRV in diversen Fachgebieten genutzt. Vor allem in der Kardiologie wird die HRV zur Risikoanalyse bei kardialen Erkrankungen verwendet, insbesondere bei der Bestimmung des Risikos für einen plötzlichen Herztod bei Patienten nach einem Herzinfarkt und bei Patienten mit Diabetes Mellitus [2,8]. Auch in den Bereichen Sport und Ernährung sowie zur Bewertung von negativen Folgen beruflicher Belastung kommt die HRV zum Einsatz. Im Vordergrund dieser Anwendungen steht ein Konzept, die HRV zur Bewertung einer gestörten Regulation des autonomen Nervensystems heran zu ziehen, wobei speziell die Balance zwischen den beiden Gegenspielern Sympathikus und Parasympathikus (Nervus Vagus) betrachtet wird [4,1].

Aufgrund der steigenden Bedeutung der HRV in der klinischen Anwendung hat es in den letzten Jahren Bemühungen gegeben, die Methoden der HRV-Analyse weiter zu entwickeln und zu standardisieren [12], damit eine differenzierte, möglichst genaue und zuverlässige Analyse der HRV möglich ist

und die Ergebnisse verschiedener Untersucher vergleichbar sind. Die HRV-Analyse umfasst Kennwerte im Zeit-, Frequenz- oder nichtlinearen Bereich.

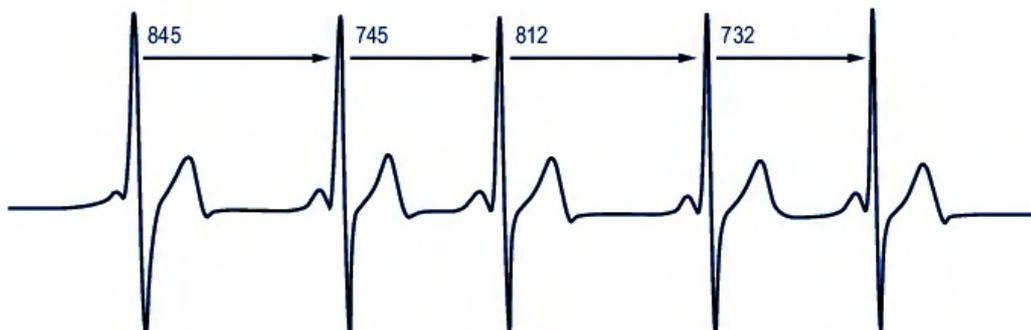
Im Grundlagenteil dieser Arbeit werden die Methoden zur Berechnung dieser Parameter sowie die biologischen Entstehungsmechanismen eingehend beschrieben. Ziel des empirischen Teils der Arbeit ist der Versuch einer Validierung der HRV durch vergleichende Untersuchungen von gesunden Freiwilligen mit Patienten. Es handelt sich zum einen um Patienten mit einem so genannten Obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) und Patienten mit Morbus Parkinson (MP), die jeweils durch Vermittlung der HNO-Praxisklinik am Mümmelmannsberg (Leiter Dr. Egbert Happe) sowie dem Neurozentrum Bergedorf (Leitung: Dr. Alaleh Raji und Dr. Gerhard Winkler) untersucht wurden. Beide Patientengruppen haben die Gemeinsamkeit, dass sie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen [13,14]. Ziel dieser Arbeit ist es, Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten zu identifizieren. Besonderes Augenmerk wurde darauf gelegt, ob etwaige Unterschiede durch systematische Kontrolle der Atmung und der Körperposition sensitiver erfasst werden können.

Abschließend werden die Ergebnisse mit einem kurzen Ausblick für künftige Forschung diskutiert.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Herzratenvariabilität

Bei einem gesunden Menschen treten unter Ruhebedingungen etwa 60 Herzschläge pro Minute auf. Das entspricht einem zeitlichen Abstand zweier aufeinanderfolgender Herzschläge von einer Sekunde. Im Elektrokardiogramm (EKG) lässt sich der Abstand zweier Herzschläge sehr einfach durch die Zeit zwischen zwei R- Zacken bestimmen, denn die R-Zacke repräsentiert die Depolarisation der Herzkammer, die sich unmittelbar vor jeder Herzkontraktion ereignet. Ein langes, beziehungsweise kurzes RR-Intervall bedeutet dementsprechend jeweils eine niedrige oder hohe Herzfrequenz. Die Herzschlagfolge eines gesunden Herzens und damit auch das RR-Intervall ist nicht konstant, sondern schwankt charakteristisch (siehe Abb.1.1). Diese zeitliche Variation von aufeinanderfolgenden Herzschlägen wird als Herzratenvariabilität (HRV) bezeichnet.



**Abbildung 1.1: Schwankungen der RR-Intervalle im EKG<sup>1</sup>.** Dargestellt sind 5 EKG-Zyklen bei denen die unterschiedlichen Intervalle aufeinanderfolgender R-Zacken angegeben sind.

---

<sup>1</sup> [10]

## 2.2 Methoden der HRV Analyse

Bevor die RR-Intervalle der statistischen Analyse unterzogen werden können, müssen Artefakte, etwa durch Bewegungen, Elektrodenfehler oder starke Grundlinienschwankungen ausgeschlossen werden. Extrasystolen, das sind zusätzliche Herzschläge, die nicht vom primären Herzschrittmacher, dem Sinusknoten, generiert werden, stellen ein Problem für die HRV-Analyse dar. Denn die HRV bezieht sich grundsätzlich auf eine Variabilität der Sinusarrhythmie. Einzelne Extrasystolen können auch bei Gesunden auftreten, diese lassen sich rechnergestützt leicht erkennen und vor der Parametrisierung eliminieren. Für die automatische R-Zackenerkennung muss zudem sichergestellt sein, dass die QRS-Komplexe mit einer möglichst hochamplitudigen R-Zacke auftreten. Dies ist bei den meisten Menschen in der Ableitung II nach Eindhoven der Fall, mit der die Spannung zwischen rechtem Arm und linken Bein registriert wird. Dies entspricht einer elektrischen Ableiterichtung von 30 – 60 Grad (0 Grad entspricht der Horizontallinie Rechter Arm – Linker Arm ; Ableitung I nach Eindhoven). Ein Proband mit einem so genannten Indifferenzlagetyp den die meisten Menschen haben, weist in Ableitung II den höchsten R-Ausschlag auf. Schließlich werden zur schnellen differenzierten Analyse der HRV zeitbasierte, frequenzbasierte und nichtlineare Methoden herangezogen. Bevor rechnergestützte Verfahren es ermöglichten, die RR-Intervalle genau zu messen, wurde die Herzschlagfolge oder Pulsfrequenz bei Stimulation kardiovaskulärer Reflexe, etwa durch tiefe Atmung oder einem Körperlagewechsel vom Liegen zum Stehen zur Schätzung der HRV verwendet [1]. Wengleich diese Methoden für quantitative Vergleiche wenig geeignet waren, machen sie deutlich, dass beschleunigende und verlangsamende Effekte durch autonome Regelkreise entstehen, die durch kurze Manipulationen provozierbar sind [15]. Da die Reflexantworten allerdings nur über eine kurze Zeitspanne erfasst wurden, konnte dieser Ansatz nicht die charakteristische Spontanvariabilität der Herzschlagfolge abbilden. Dennoch sei an dieser Stelle bereits angemerkt, dass die Kombination der rechnergestützten HRV mit kontrollierten Manipulationen der Atmungsfrequenz und –tiefe oder der Körperlage die Aussagekraft der HRV durchaus ergänzen kann. Im Folgenden werden Methoden aufgelistet, die eine genauere HRV Analyse ermöglichen.

## 2.2.1 Analyse im Zeitbereich

Über kontinuierliche EKG Aufnahmen werden die RR-Intervalle ermittelt. Zur Analyse dieser RR-Intervalle werden einfache mathematische Verfahren genutzt.

Der deutlichste Parameter bei der Analyse im Zeitbereich ist der  $Mean_{RR}$ . Der  $Mean_{RR}$  ist das mittlere RR-Intervall, d.h. er gibt den durchschnittlichen RR-Intervall aller Herzschläge einer Messung an. Der Parameter ist folgendermaßen definiert:

$$Mean_{RR} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RR_i} \quad \text{Formel 2.1}^2$$

Dieser Wert berechnet sich aus der Quadratwurzel des Mittelwertes der aufeinanderfolgenden RR-Intervalle  $RR_i$  mit der Gesamtanzahl  $N$ .

Weiterhin ist der SDNN (standard deviation of NN intervals) von Bedeutung. Dieser Wert stellt die Standardabweichung aller RR-Intervalle der Messung dar und berechnet sich aus der Quadratwurzel der Varianz, also dem Quadrat der Summe aller Mittelwertsabweichungen. Dieser Wert gibt die Gesamtvariabilität einer Messung für die Langzeit- und Kurzzeit-HRV wieder.

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2} \quad \text{Formel 2.2}^3$$

Ein weiterer relevanter Parameter ist der RMSSD (root mean square of successive differences). Dieser berechnet sich durch die Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle.

---

<sup>2</sup> Vgl. [25]

<sup>3</sup> Vgl. [25]

$$\text{RMSSD} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}$$

Formel 2.3<sup>4</sup>

Der RMSSD drückt aus, wie stark sich die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten ändert.

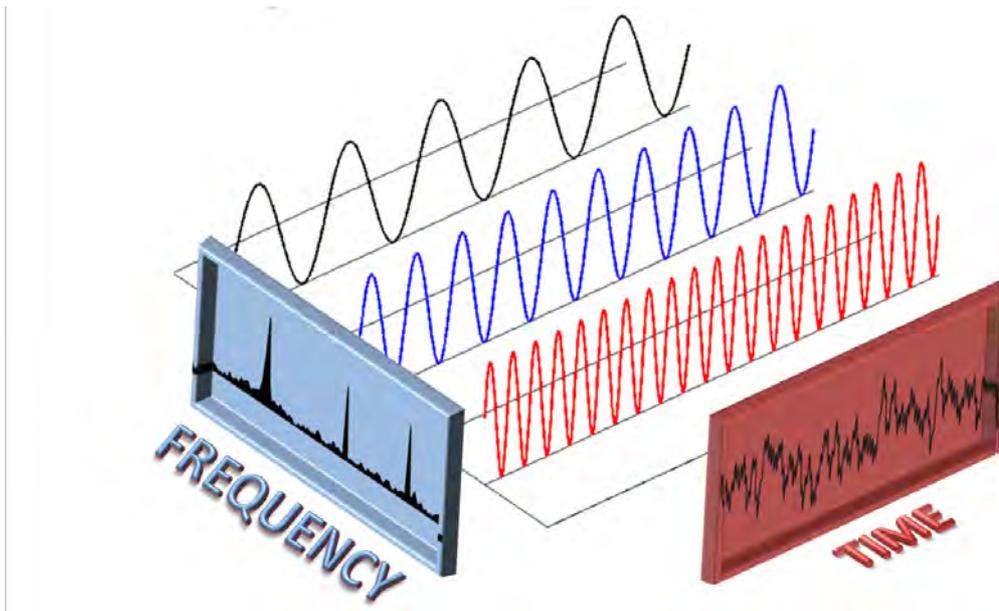
Starke Sprünge der Herzfrequenz kennzeichnen oft Artefakte, sodass sich die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten sehr stark ändert. Daher ist der RMSSD sehr empfindlich für Artefakte. Bei niedriger Standardabweichung, aber einem hohen RMSSD-Wert ist eine Überprüfung der Messung auf Artefakte sinnvoll.

### 2.2.2 Analyse im Frequenzbereich

Grundlage für die Frequenzanalyse ist die Periodizität von Systemen. Wiederholt sich ein biologisches Signal innerhalb eines bestimmten Zeitraumes, dann verfügt es über eine bestimmte Frequenz. Das aufgezeichnete Zeitsignal, hier das EKG, wird bei der Spektralanalyse mit Hilfe der Fast Fourier Transformation (FFT) in das Frequenzspektrum umgerechnet. Das EKG-Signal besteht aus unabhängigen Augenblickswerten, die in Abhängigkeit einer äquidistanten Zeitachse digital bereitgestellt werden. Dementsprechend besteht das Spektrum aus Spektrallinien, die in einer äquidistanten Frequenzachse dargestellt werden. Die einzelne Spektrallinie stellt das Maß für die Intensität und Häufigkeit des Auftretens von Schwingungen mit der zugeordneten Frequenz im Zeitfenster dar. Die FFT geht somit von Stationarität (Konstanz des Mittelwertes und der Varianz) des Signals bezüglich der Amplitude und der Frequenz aus. In Abbildung 1.2 ist die Spektralanalyse schematisch dargestellt.

---

<sup>4</sup> Vgl. [25]



**Abbildung 1.2: Spektralanalyse<sup>5</sup>:** In dieser Abbildung ist schematisch die Umrechnung eines Zeitsignals in das Frequenzspektrum zu sehen.

So werden die HRV Spektralkomponenten über die FFT in ihre Grundfrequenzen zerlegt und anschließend die Verteilung (Power) der unterschiedlichen Frequenzen dargestellt. Dazu wird die spektrale Power üblicherweise für drei unterschiedliche Frequenzbänder angegeben:

- Power Very Low Frequency (VLF)-Band: Leistungsdichtespektrum von 0,00 bis 0,04 Hz in  $ms^2$
- Power Low Frequency (LF)-Band: Leistungsdichtespektrum von 0,04 bis 0,15 Hz in  $ms^2$
- Power High Frequency (HF)-Band: Leistungsdichtespektrum von 0,15 bis 0,40 Hz in  $ms^2$

Durch die Analyse im Frequenzbereich werden die dynamischen Eigenschaften eines schwingenden Systems beschrieben, die von Ein- und Ausgangssignalen dieses Systems abhängig sind. Dementsprechend lassen sich durch die Frequenzanalyse die Regulationsmechanismen der HRV aufzeigen.

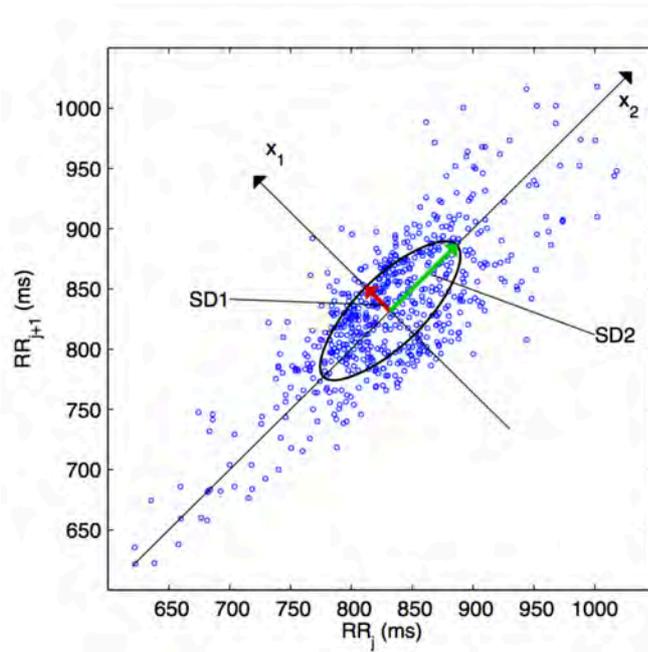
<sup>5</sup> Vgl. [16]

### 2.2.3 Nichtlineare Analyse

Mit dem sogenannten Poincaré Plot ist eine Möglichkeit der nichtlinearen HRV Analyse im Zeitbereich gegeben. Hier wird die Korrelation von zwei aufeinanderfolgenden RR-Intervallen grafisch dargestellt, indem jedem RR-Intervall das nachfolgende RR-Intervall als Funktionswert zugeordnet wird. Es können qualitative sowie quantitative Aussagen über die grafische Darstellung gemacht werden. Bei der qualitativen Analyse wird sich an die Form der Grafik orientiert. Dazu wird der Grafik eine Ellipse hinzugefügt (siehe Abb. 1.3), um einen Vergleich mit den Funktionswerten anzustellen. Denn Normalpersonen weisen eine ellipsenförmige Ausprägung der Punktwolke auf. Die quantitative Auswertung der Grafik erfolgt anhand der folgenden beiden Parameter:

- SD1: Standardabweichung der orthogonalen Abstände der  $RR_i/RR_{i+1}$ -Punkte zum Querdurchmesser der Ellipse
- SD2: Standardabweichung der orthogonalen Abstände der  $RR_i/RR_{i+1}$ -Punkte zum Längsdurchmesser der Ellipse

Der SD1 ist sensitiver zu schnellen, höher frequenten Änderungen der Herzfrequenz, wohingegen der SD2 die Langzeit-HRV quantifiziert.



**Abbildung 1.3: Darstellung des Poincaré Plot<sup>6</sup>:** Zu sehen ist die grafische Zuordnung jedes RR-Intervalls zum nachfolgenden RR-Intervall mit der Ellipse und den gekennzeichneten SD1 und SD2 Parametern.

### 2.3 Biologische Ursachen der HRV

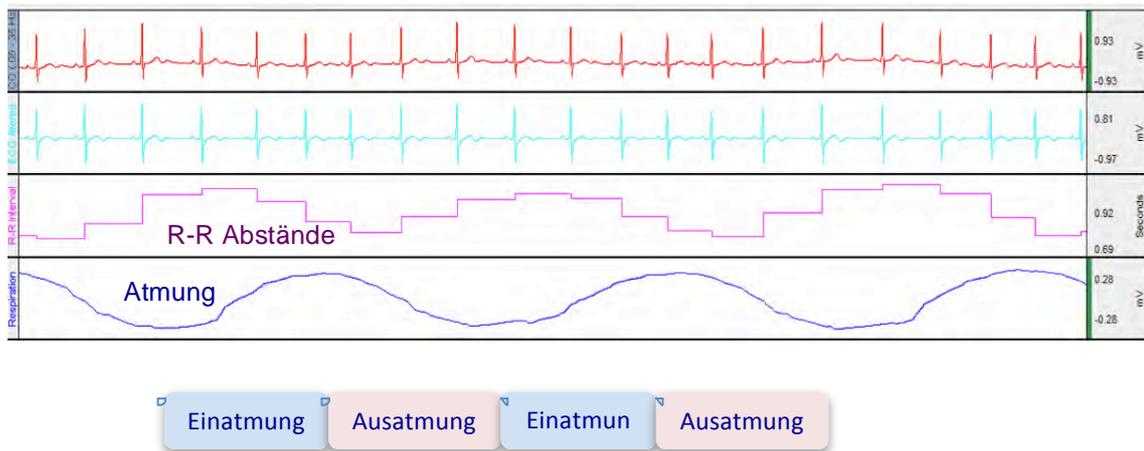
Die menschlichen Organfunktionen werden von dem vegetativen Nervensystem gesteuert, welches aus den beiden Gegenspielern Sympathikus und Parasympathikus besteht. Der Sympathikus wirkt aktivierend und ist für Kampf- und Fluchtreaktionen verantwortlich, wohingegen der Parasympathikus mit seiner hemmenden Wirkung in Ruhephasen und bei Regenerationsprozessen aktiv ist. Auch die Steuerung des Herzrhythmus übernehmen Sympathikus und Parasympathikus, indem sie auf den Sinusknoten - den primären elektrischen Taktgeber der Herzfunktion - einwirken. Der Sympathikus bewirkt eine Erhöhung der Herzfrequenz, ausgelöst durch die Freisetzung des Transmitterstoffs Noradrenalin, der an den  $\beta$ -Rezeptoren des Sinusknoten bindet und Aktionspotentiale auslöst. Bis die sympathische Anregung ihre Wirkung vollständig entfalten kann, vergehen 20 bis 30 Herzschläge. Da die Wiederaufnahme des Noradrenalins an den  $\beta$ -Rezeptoren relativ langsam ist,

<sup>6</sup> Vgl. [25]

dauert das erneute Ansprechen des Sinusknotens einige Sekunden. Dagegen verursacht der Parasympathikus eine Abnahme der Herzfrequenz, indem er Acetylcholin freisetzt, welches sich an den Acetylcholinrezeptoren des Sinusknoten bindet. Im Vergleich zum Sympathikus reagiert der Sinusknoten, durch die schnelle Signalübertragung an den Acetylcholinrezeptoren, sofort auf die parasympathische Anregung. Hier beträgt die Latenzzeit nur etwa 150 ms, da Acetylcholin relativ schnell von dem Enzym Acetylcholinesterase abgebaut wird.

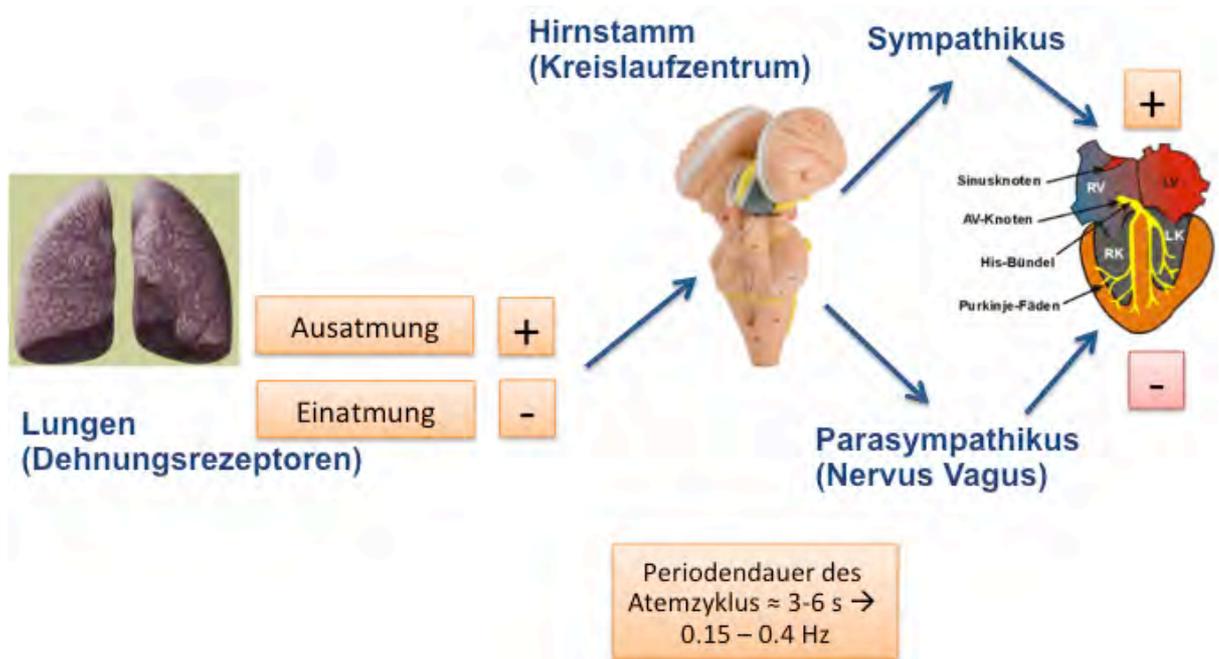
### **2.3.1 Respiratorische Sinusarrhythmie**

Die Herzfunktion ist von einer Vielzahl von inneren und äußeren Einflüssen abhängig. Einen Einflussfaktor auf die Herzschlagfolge stellt die Atmung dar. Bei Inspiration (Einatmung) entsteht ein erniedrigter und bei Expiration (Ausatmung) ein erhöhter intrathorakaler Druck, welcher ebenfalls mit Druckänderungen auf den Sinusknoten verbunden ist. Durch diese Mechanismen werden sympathische und parasympathische Nervenzellen angeregt. Die Einatmung hat eine Erhöhung der Herzfrequenz zur Folge. Beim Ausatmen dagegen wird eine abnehmende Herzfrequenz beobachtet (siehe Abb. 1.4).



**Abbildung 1.4: Die parallele Aufnahme des EKG-Signals, der RR- Abstände und der Atmung mit der Biopac Student Lab Software:** Hier sind das EKG-Signal, die daraus berechneten RR-Abstände und die Atemfrequenz parallel dargestellt. Diese Abbildung zeigt, wie bei Einatmung die RR-Intervalle abnehmen und bei Ausatmung zunehmen.

Dieses Phänomen spiegelt das Zusammenspiel von Herz, Atmung, Sympathikus und Parasympathikus wieder und wird respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) genannt (siehe Abbildung 1.5). Die RSA liegt in dem Bereich von 0,16 bis 0,4 Hz und wird als Differenz des kürzesten vom längsten RR-Intervall eines Atemzyklus beschrieben. Primär wird die RSA dem Einfluss des Parasympathikus zugeschrieben, denn bei Blockierung der Parasympathikusaktivität wird das Phänomen RSA-Phänomen gänzlich aufgehoben [17]. Bei abnehmender Atemfrequenz und parallel zunehmender Atemtiefe erhöht sich die RSA bei vorgegebener Atemfrequenz. Ihr Maximum erzielt die RSA bei einer Atemfrequenz von 6 Atemzügen pro Minute, gleichzeitig kommt es zu einer deutlichen Steigerung der HRV, d.h. der Parasympathikuseinfluss nimmt zu [9].

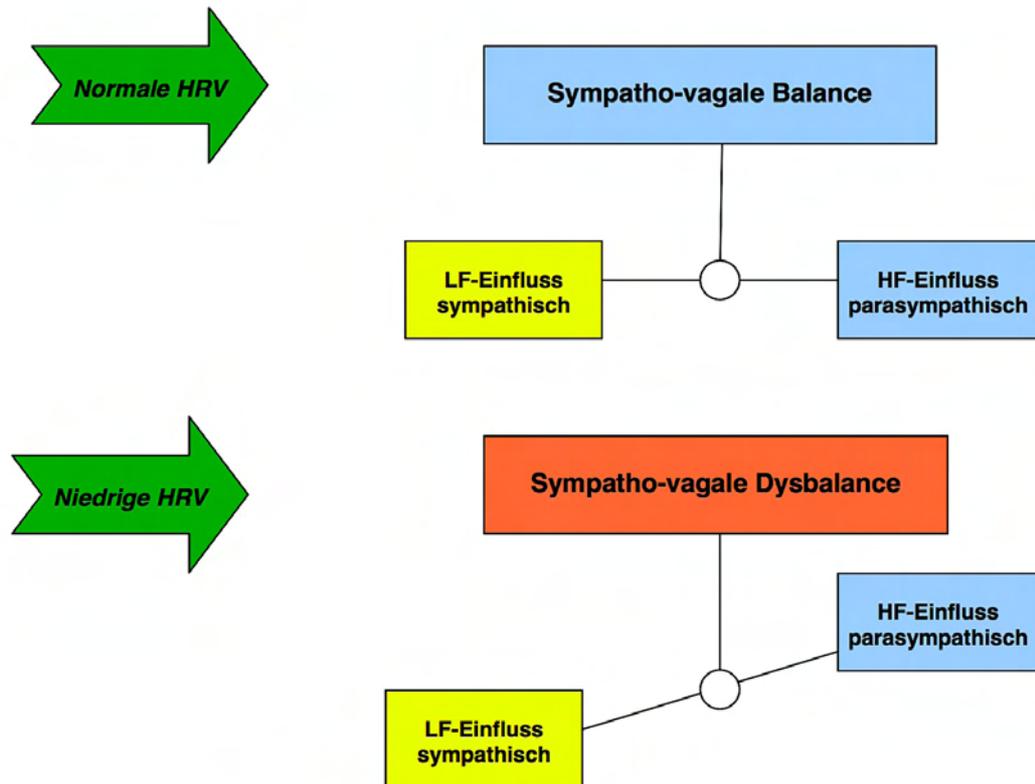


**Abbildung 1.5: Einfluss der Atmung auf die Herzschlagfolge:** Hier ist der Einfluss der Atmung, welcher über das Hirnstamm erfolgt, auf den Sympathikus und den Parasympathikus dargestellt, sowie die Wirkung des Sympathikus und Parasympathikus auf die Herzfrequenz.

### 2.3.2 Baroreflex

Neben der Atmung stellen die Barorezeptoren einen weiteren Einflussfaktor der HRV und somit der Aktivität des vegetativen Nervensystems dar. Die Barorezeptoren sind am Aortenbogen (Teil der Hauptschlagader) und dem Carotissinus (Anfang der inneren Kopfschlagader) lokalisiert, um die arteriellen Druckänderungen zu registrieren. Die Informationen über diese Druckänderungen werden an das vegetative Nervensystem weitergeleitet, der über Sympathikus und Parasympathikus die Herzfrequenz reguliert. Dieser Mechanismus passt den Kreislauf alltäglichen Belastungen an. Beispielsweise werden durch das einfache Aufstehen 500 bis 1000 Milliliter (ml) Blut in die Beine und den Bauch verlagert. Der Baroreflex sorgt dafür, dass sich der Blutdruck und die Herzfrequenz beim Aufstehen nur geringfügig ändern. Wenn der Baroreflex nicht funktioniert, kommt es beim Aufstehen zu sehr starkem Blutdruckabfall. Dieses Symptom tritt bei Patienten mit autonomer Neuropathie auf [11]. Nachdem die Barorezeptoren eine Erhöhung der arteriellen Drücke registrieren, verschicken sie ein spezielles Impulsmuster an das vegetative

Nervensystem und bewirken eine Zunahme der Parasympathikusaktivität. Dadurch wird die Herzfrequenz verringert. Gleichzeitig wird die sympathische Aktivität gehemmt und damit auch die Erhöhung der Herzfrequenz [10]. Abhängig vom gegenwärtigen Sympathikus-Parasympathikus-Verhältnis kann das Barorezeptorsystem die Herzfrequenz von Herzschlag zu Herzschlag verändern. Dieses ist der Fall, wenn die Parasympathikusaktivität überwiegt. Dominiert die sympathische Aktivität, liegt also eine sympathovagale Dysbalance vor (siehe Abb.1.6), ist die Aktivierung der Barorezeptoren weniger effektiv. Die barorezeptorischen Variationen treten typischerweise bei 0,1 Hz oder 6 Atemzügen pro Minute auf und können durch die Blockade des Sympathikus modifiziert werden [17]. Dieser Sachverhalt suggeriert, dass der Sympathikus ein wichtiger Überträger der niedrigen Frequenz ist.



**Abbildung 1.6: Zusammenhang von HRV und sympathovagaler Balance<sup>7</sup>:** Hier ist die schematische Darstellung des Zusammenspiels vom Sympathikus und Parasympathikus dargestellt, die je nach Gewichtung zur normalen oder niedrigen HRV führen, sowie eine sympathovagale Balance oder eine sympathovagale Dysbalance hervorrufen.

## 2.4 Die Bedeutung der Parameter im Zusammenhang zur HRV

Bisher wurde die Wirkungsweise des vegetativen Nervensystems, welches aus Sympathikus und Parasympathikus besteht, auf die HRV erläutert. Diese beiden Anteile des vegetativen Nervensystems sind wiederum von den Faktoren Atmung und Baroreflex abhängig. Daraus ergibt sich, dass die HRV ein komplexes Phänomen ist, das keiner strikten linearen Regelung unterliegt, sondern im unterschiedlichen Maße von verschiedenen Faktoren beeinflusst

---

<sup>7</sup>[11] Seite 18

wird. Die Analyse der HRV kann Aussagen über die Aktivität des vegetativen Nervensystems liefern, jedoch sind diese stets mit Vorsicht zu behandeln [12].

Die Parameter aus der Zeitbereichsanalyse können Abnormitäten der autonomen Aktivität erkennen [1]. Auch positive Schlüsse können aus den Werten gezogen werden. So kann aus dem RMSSD eine Aussage über den Entspannungsgrad und die Erholungsfähigkeit des Organismus getroffen werden. Je höher der RMSSD-Wert ist, desto entspannter ist der Mensch [18]. Bei einem hohen RMSSD-Wert, also bei hochfrequenten Schwankungen, wird davon ausgegangen, dass sie parasympathischer Natur sind. Mit den Parametern der Zeitbereichsanalyse können jedoch nicht die Wechselwirkungen der sympathischen und parasympathischen Aktivität beschrieben werden.

Die Parameter der Frequenzanalyse können dagegen herangezogen werden, um Interaktionen des Sympathikus und Parasympathikus zu schildern [1].

Studien liefern Hinweise dazu, dass die Frequenzen im LF-Band sowohl sympathischen als auch parasympathischen Ursprungs sind, wobei der sympathische Einfluss überwiegt [17]. Eine Messung der LF kann damit keine quantitative Aussage über die sympathische Aktivität liefern. Der LF Bereich ist kennzeichnend für die Barorezeptoraktivität. Bei gleichzeitiger Messung von LF und HF Komponenten, können Aussagen über die sympathovagale Balance gemacht werden, indem das Verhältnis beider Systeme berechnet wird. Dazu wird das Verhältnis des LF- Bandes zum HF- Band errechnet. Der daraus resultierende Wert ist der LF/HF- Ratio. Durch die relative Darstellung der LF zur HF wird der Anteil des Sympathikus an dem Gesamtspektrum der LF veranschaulicht. Je größer der Quotient ist, desto mehr Sympathikusaktivität ist erkennbar.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Wirkungsweise der RSA. Diese atmungsabhängige Variabilität der Herzfrequenz wird dem HF-Band zugeordnet. Da sie vermutlich ausschließlich vom Parasympathikus beeinflusst wird [1], kann die Messung des HF- Bandes direkte quantitative Aussagen über die parasympathische Aktivität liefern.

## 2.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden die Grundlagen der Herzratenvariabilität und ihr Zusammenhang zum vegetativen Nervensystem dargelegt. Anschließend wurden auf die RSA und dem Baroreflex ausführlich eingegangen, die eine wichtige Komponente der HRV darstellen und im Weiteren eine entscheidende Rolle bei den Messungen spielen. Außerdem wurden ausführlich die Parameter der HRV ausführlich dargestellt und ihre Bedeutung in Bezug auf die Aktivität des vegetativen Nervensystems festgestellt. Im nächsten Kapitel wird die Validität der HRV anhand einer Studie überprüft. Dazu wird speziell die Analyse der RSA durchgeführt.

### 3 Empirischer Teil

Im Folgenden wird die Vorgehensweise dargelegt anhand derer die Studie an Patienten des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) und des Morbus Parkinson (MP) durchgeführt wurde. Das OSAS ist eines der häufigsten Erkrankungen in Bezug auf schlafbezogene Atmungsstörungen. Charakteristisch für das OSAS sind Atemstillstände (Apnoen) während des Schlafes, die durch die Verlegung der oberen Atemwege zustande kommen. Dem Apnoe wirkt der Körper mit einer Weckreaktion entgegen. Bei Patienten mit OSAS wiederholt sich diese Prozedur sehr oft in der Nacht, sodass ein erholsamer Schlaf nicht mehr gewährleistet ist. Der MP zählt zu den häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems und ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, welche durch den Untergang des für Motorik verantwortlichen Hirnbereichs hervorgerufen wird. Im Zuge der Erkrankung nimmt der Neurotransmitter Dopamin ab.

Diese beiden Patientengruppen wurden für die Untersuchung ausgewählt, weil sie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen [13,14]. Ebenso ist bei OSAS-Patienten eine verminderte Barorezeptorsensitivität zu beobachten, welche wiederum zu einem erhöhten Herzkreislaufisiko führt [21]. Des Weiteren tauchen autonome und olfaktorische Beeinträchtigungen bei MP Patienten sehr früh auf, bevor sich motorische Symptome entwickeln, und werden daher als Indikatoren für die vorklinische Diagnose des MP in Betracht gezogen [22].

Bei OSAS- Patienten wird unter kontrollierter Atmung die RSA analysiert und der Frage nachgegangen, ob und inwieweit sich Veränderungen der RSA im Vergleich zu Gesunden nachweisen lassen. Bei MP-Patienten dagegen werden neben RSA Analysen auch Riechtests durchgeführt, um zu klären, ob die HRV-Parameter mit den Ergebnissen der Riechtests korrelieren.

### 3.1 Gesunde Probanden und Patienten

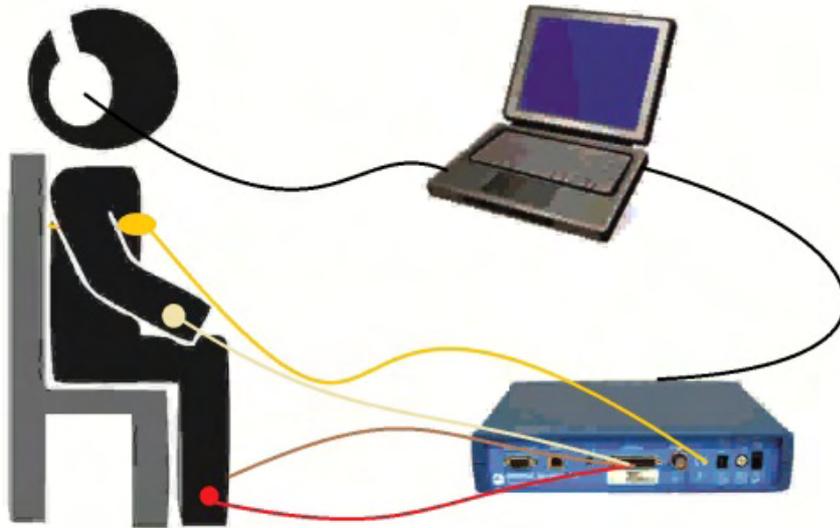
Zur Untersuchung der HRV wurden die folgenden drei Teilnehmergruppen festgelegt: vom Leiter der HNO- Praxisklinik Mümmelmannsberg (Dr. Egbert Happe) ausgewählte OSAS-Patienten, die entsprechenden Kontrollpersonen aus dem Bekannten- und Verwandtenkreis mit jeweils 11 Teilnehmern mit gleichem Durchschnittsalter und gleicher Anzahl von männlichen und weiblichen gesunden Probanden - in diesem Fall 45,6 Jahre und 2 weibliche bzw. 9 männliche Teilnehmer und 22 MP-Patienten, die von den Ärzten des Neurozentrums Bergedorf (Dr. Alaleh Raji und Dr. Gerhard Winkler) ausgesucht wurden. Das Durchschnittsalter der 9 weiblichen und 13 männlichen MP-Patienten lag bei 72,1 Jahren.

### 3.2 Versuchsaufbau

Für die Durchführung der Untersuchung wurden folgende Materialien verwendet:

- Computer
- Biopac Student Lab Software
- Kubios HRV Software
- Deep Breathing (Atemtaktsoftware)
- EKG- Messgerät von Biopac
- Elektroden
- Brustgurt von Biopac
- Kopfhörer
- Riechstifte

Vor Ort wurden Computer, Elektroden und Brustgurt an das EKG- Gerät angeschlossen (siehe Abb. 1.7). Die Kubios HRV Software wurde im Anschluss für die Datenanalyse verwendet.

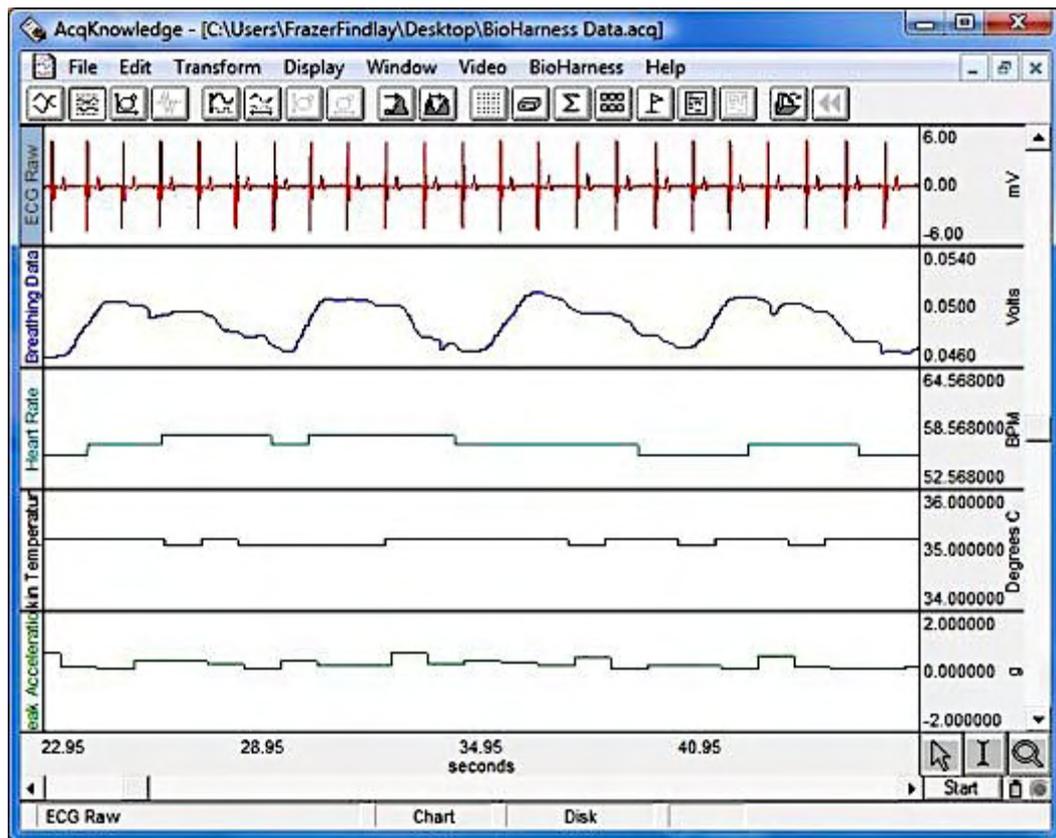


**Abbildung 1.7: Versuchsaufbau:** Diese Abbildung zeigt den schematischen Aufbau des Versuchs.

Im Folgenden werden die verwendeten Materialien beschrieben.

### 3.2.1 Biopac Student Lab

Für die Aufzeichnung der Herzaktionen - insbesondere der RR-Intervalle - wurde das Programm Biopac Student Lab verwendet. Hard- und Software in einem, können mit Hilfe dieses Werkzeugs „Life-Science“ Daten erfasst und analysiert werden. Des Weiteren dient die Software der Speicherung, Auswertung und Abfragung von Daten. Biopac Student Lab ermöglicht Analysen: Nach Erfassung von Messdaten können diese bearbeitet sowie Datenabschnitte kopiert und hinzugefügt werden. Die Abbildung 1.8 zeigt die Anwenderoberfläche der Biopac Software. Zudem können mathematische und statistische Transformationen durchgeführt werden als auch Daten für andere Anwendungen übertragen werden.



**Abbildung 1.8: Anwenderoberfläche der Biopac Software:** Hier ist das Bioapac Fenster mit den unterschiedlichen Messsignalen in verschiedenen Kanälen untereinander dargestellt.

### 3.2.2 Kubios HRV

Zur HRV Auswertung wurde die Analysesoftware Kubios HRV verwendet. Hierbei werden Kennwerte der Fast- Fourier- Transformation ausgewertet.

Kubios HRV - entwickelt von „Biosignal Analysis and Medical Imaging Group“ in Finnland - ist ein erweitertes Softwareprogramm und dient der Analyse der Variabilität von Herzschlagintervallen, also der Herzratenvariabilität. Aufgrund der großen Auswahl von unterschiedlichen Analyseoptionen und der einfach zu bedienenden Schnittstelle, ist die Software besonders für Wissenschaftler und Ärzte geeignet [25]. Primär für die Analyse der menschlichen Herzratenvariabilität entwickelt, kann es beispielsweise auch im Bereich der tierischen Wissenschaft angewandt werden.

Die Software beinhaltet die allgemein verwendeten Variablen des Zeit- und Frequenzbereiches. Variablen des Frequenzbereiches werden sowohl für parametrische Bandbreitenkalkulation - der Fourier Transformation basierend - als auch für nicht Parametrische - der autoregressiven Modellierung basierend - berechnet. Weitere diverse nicht-lineare HRV Variablen, wie beispielsweise das Poincaré Plot, werden berechnet (siehe Abb.1.9).

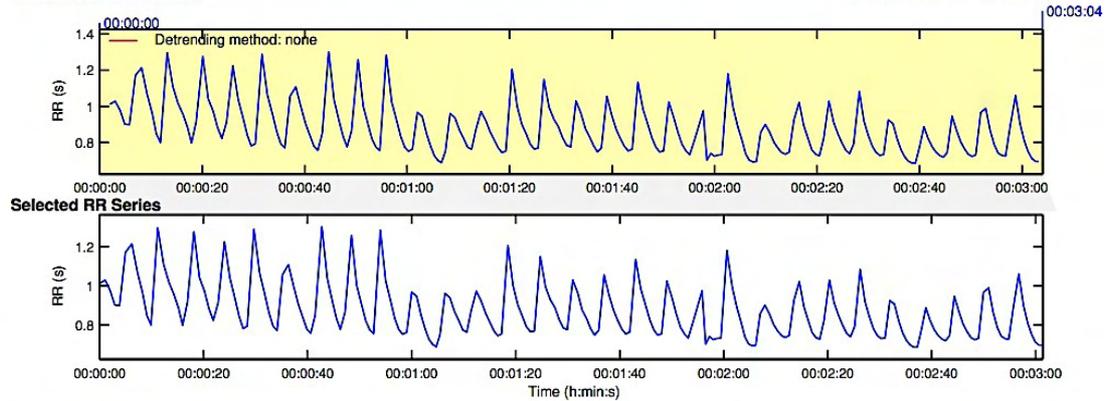
# HRV Analysis Results

TAhm3S.bt - xx/xx/xx - xx:xx:xx

Page 1/1

## RR Interval Time Series

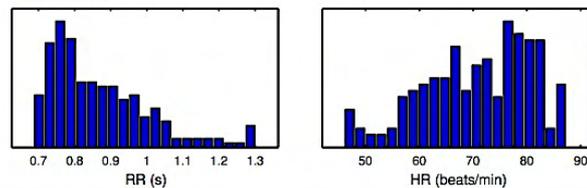
Results for a single sample



## Time-Domain Results

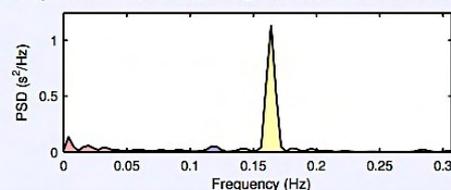
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	868.2
STD RR (SDNN)	(ms)	138.8
Mean HR*	(1/min)	70.68
STD HR	(1/min)	10.04
RMSSD	(ms)	141.4
NN50	(count)	129
pNN50	(%)	61.7
RR triangular index		21.000
TINN	(ms)	325.0

## Distributions\*



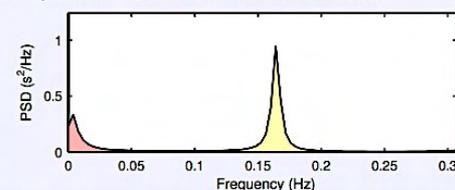
## Frequency-Domain Results

**FFT spectrum** (Welch's periodogram: 256 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	1637	12.8	
LF (0.04-0.127 Hz)	0.1172	1133	8.9	10.2
HF (0.127-0.207 Hz)	0.1641	10014	78.3	89.8
Total		12783		
LF/HF		0.113		

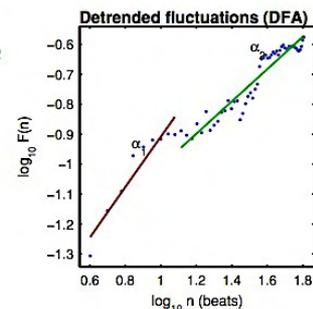
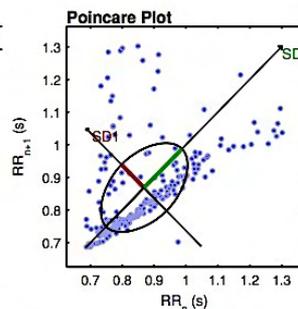
**AR Spectrum** (AR model order = 32, not factorized)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	3752	25.8	
LF (0.04-0.127 Hz)	0.0430	701	4.8	6.5
HF (0.127-0.207 Hz)	0.1641	10079	69.4	93.5
Total		14532		
LF/HF		0.070		

## Nonlinear Results\*

Variable	Units	Value
<b>Poincare plot</b>		
SD1	(ms)	100.2
SD2	(ms)	168.6
<b>Recurrence plot</b>		
Mean line length (Lmean)	(beats)	8.81
Max line length (Lmax)	(beats)	75
Recurrence rate (REC)	(%)	23.08
Determinism (DET)	(%)	98.22
Shannon Entropy (ShanEn)		2.701
<b>Other</b>		
Approximate entropy (ApEn)		0.716
Sample entropy (SampEn)		0.767
Detrended fluctuations (DFA): $\alpha_1$		0.842
Detrended fluctuations (DFA): $\alpha_2$		0.540
Correlation dimension (D2)		2.368



\*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

20-Oct-2013 18:42:18  
Prof. Dr. Jürgen Lorenz  
Biomedical Engineering, University of Applied Sciences Hamburg

Kubios HRV, version 2.0  
Department of Physics  
University of Kuopio, Finland

**Abbildung 1.9: Kubios Auswertedatei:** Die Abbildung zeigt die Auswertedatei mit den zeitbasierte, frequenzbasierten und nichtlinearen Parametern der HRV.

### **3.2.3 Brustgurt**

Um die Atemfrequenz parallel zur HRV zu beobachten und daraus Schlüsse zu ziehen, ob der Proband im Takt ein- und ausatmet, wurde ein Brustgurt mit einem druckempfindlichen Transmitter um den Brustkorb des Probanden gelegt. Dieser Brustgurt misst die Hebungen und Senkungen des Brustkorbes.

### **3.2.4 Riechstifte**

Die Riechstifte („sniffing sticks“) sind für die Testung des Riechvermögens entwickelt und als Medizinprodukte zugelassen. Die „sniffing sticks“-Testbatterie beinhaltet 12 Stifte, die mit unterschiedlichen Odorantien gefüllt sind. Der Test stellt eine „reliable“ und sensitive Methode zur quantitativen Erfassung von Riechstörungen dar [24].

### **3.2.5 Deep Breathing Software**

Die Software Deep Breathing ist ein Programm, das eine kontrollierte Atmung ermöglicht. Dabei gibt das Programm einen Ton in der eingestellten gleichmäßigen Frequenz aus, die die Ein- und Ausatemzeit widerspiegeln. Auch visuell wird die Dauer der Ein- und Ausatmung durch die Verkleinerung und Vergrößerung eines Kreises dargestellt (siehe Abb. 1.10).



**Abbildung 1.10: Deep Breathing:** Hier ist das Fenster der Software zu sehen, welches die visuelle Darstellung durch Vergrößerung und Verkleinerung des Kreises die Ein- und Ausatemzeit zeigt.

### 3.3 Durchführung

Die HRV Untersuchung wurde bei beiden Patientengruppen- OSAS und MP- und den gesunden Kontrollen gleichermaßen durchgeführt:

Die Probanden wurden in der Regel am frühen Morgen oder am Mittag der Messung unterzogen. Ausschlusskriterium für die Teilnahme eines OSAS-Patienten waren Diabetes Mellitus, Polyneuropathie, Alkoholabusus, Depression und andere neurologische und/ oder psychiatrische Erkrankungen.

Vor der Untersuchung hatten die Patienten die Möglichkeit, Angaben über ihren Gesundheitszustand in einem Anamnese-Bogen festzuhalten. Außerdem wurden ein Aufklärungsbogen (siehe A3 und A4) und eine Einverständniserklärung (siehe A5 und A6) sowohl für die Patienten als auch für die Kontrollpersonen angefertigt, welches unterschrieben werden musste.

Dann wurde die HRV-Messung durchgeführt. Diese beinhaltete eine 1-kanalige EKG-Registrierung der Ableitung II nach Einthoven in Kombination mit einer

Registrierung der Atmung über einen Brustgurt. Der Proband atmete 3 Minuten lang in einem kontrollierten Rhythmus von 10 und 15 Mal pro Minute in getrennten Messblöcken, der ihm als akustisches Signal über einen Kopfhörer dargeboten wurde. Damit wurde gewährleistet, dass die RSA in den spektralen Komponenten der HRV erkannt und quantifiziert werden konnte. Um den Einfluss der Orthostase zu testen, wurde der Proband in gesonderten Messblöcken zunächst 90 Sekunden liegend und anschließend 90 Sekunden sitzend bei einem Atemrhythmus von 10 pro Minute gemessen. Nach Bestimmung der R-Zackenintervalle wurden diese in ein Tachogramm der Biopac Software umgewandelt. Im Anschluss wurden die RR-Intervalle in eine Textdatei abgespeichert, welche in Kubios HRV geladen und ausgewertet wurde.

Zudem erfolgte bei den MP-Patienten vor der eigentlichen HRV Untersuchung die Testung des Riechvermögens. Dazu wurden, die für diese Zwecke entwickelten und als Medizinprodukte zugelassenen, Riechstifte verwendet. Nach Entfernung der Verschlusskappe wurden die Filzspitzen dem Probanden in 2 cm Entfernung vor die Nasenöffnung gehalten. Der Patient „schnüffelte“ durch einmaliges Einatmen durch die Nase daran. Gleichzeitig wurden ihm vier Möglichkeiten dargeboten, anhand derer er den Geruch des Stiftes erkennen sollte. Dem Probanden ist es beim Test möglich gewesen maximal 12 Punkte zu erreichen. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte über einen Auswertebogen, der in dem Riechstifte-Set inbegriffen war. Anhand des Bogens konnte abhängig vom Patientenalter und der erreichten Punktzahl ermittelt werden, ob eine Hyposmie (verminderte Geruchswahrnehmung), Anosmie (hochgradig verminderte Geruchswahrnehmung) oder Normosmie (normale Geruchswahrnehmung) vorlag.

### **3.4 Artefaktbehebung**

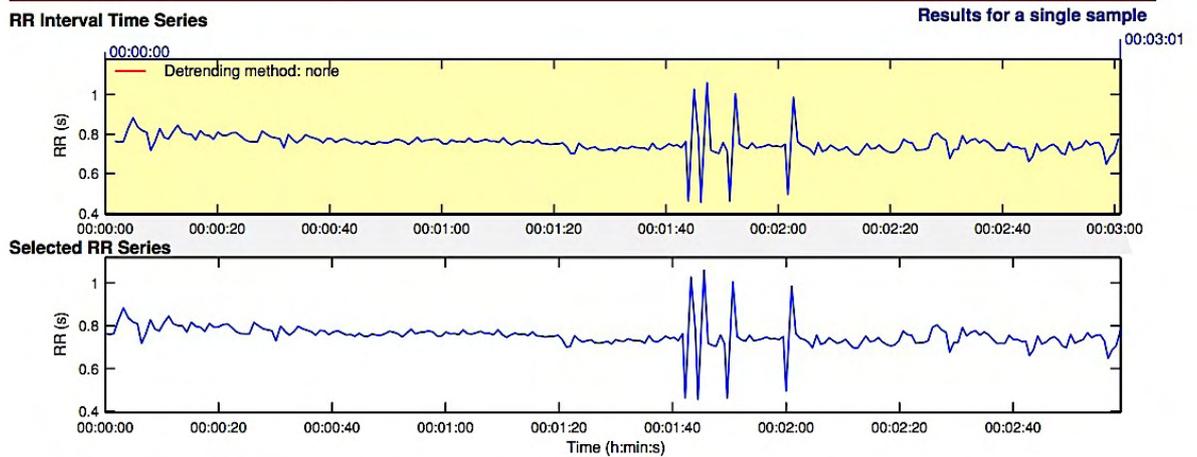
Bevor die in Biopac erzeugte Textdatei mit den RR-Intervallen in Kubios HRV hochgeladen wurde, musste die Datei auf Artefakte untersucht werden. Es kam gelegentlich vor, dass eine R-Zacke von Biopac nicht detektiert wurde und ein

ungewöhnlich großes RR-Intervall in der Textdatei auftauchte. In diesem Fall musste der Wert in der Datei manuell korrigiert werden. Weiterhin kam es vor, dass ungewöhnliche RR-Intervalle durch physiologische Gegebenheiten detektiert wurden: Insbesondere im EKG von MP-Patienten waren gelegentlich Extrasystolen erkennbar (siehe Abb.1.11), vermutlich bedingt durch die Nebenwirkungen der starken Parkinsonmedikamente.

## HRV Analysis Results

ClaG\_10SRate.txt - xx/xx/xx - xx:xx:xx

Page 1/1



**Abbildung 1.11: Ausschnitt einer Kubios- Auswertedatei eines MP- Patienten:** In dieser Abbildung sind die RR-Intervalle, aufgenommen in einem Zeitraum von 3 Minuten, dargestellt. Der Graph weist große Sprünge in der Abfolge auf, welche Extrasystolen darstellen.

Kubios HRV verfügt über eine Funktion, die es ermöglicht Artefakte zu korrigieren. Dabei wird die sogenannte kubische Splinefunktion zur Interpolation verwendet. Abbildung 1.12 zeigt die interpolierte Abfolge der RR-Intervalle.

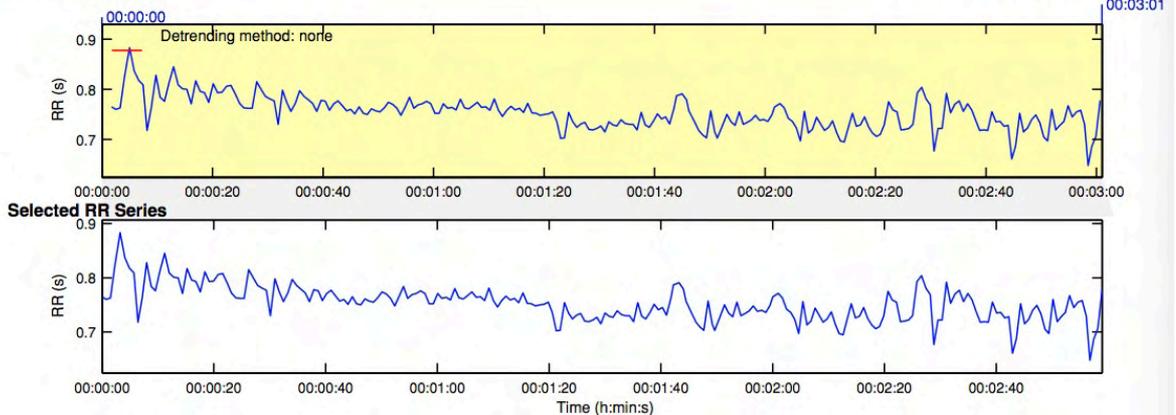
## HRV Analysis Results

ClaG\_10SRate.txt - xx/xx/xx - xx:xx:xx

Page 1/1

RR Interval Time Series

Results for a single sample



**Abbildung 1.12: Interpolierter Ausschnitt einer Kubios-Auswertedatei eines MP-Patienten:** In dieser Abbildung ist die interpolierte Abfolge der RR-Intervalle dargestellt.

Die Korrektur der Artefakte durch Interpolation kann eine Verzerrung der Analyse zur Folge haben [25].

### 3.5. Statistische Auswertung

Folgende Kennwerte wurden statistisch ausgewertet:

Zeitbereichsanalyse: RR-Intervalldauer, RMSSD

Frequenzbereichsanalyse: LF, HF aus der FFT

Nicht-lineare Kennwerte aus den Poincaré-Plots: SD1 und SD2.

Zunächst wurden die Kennwerte einer Varianzanalyse mit Messwiederholung zugeführt. Als Innersubjektvariable wurden die Effekte Atemfrequenz (10 versus 15 Atemzüge) und Körperposition (liegend versus sitzend) sowie als Zwischensubjektvariable der Effekt Gruppe (Normalpersonen, OSAS, MP) verwendet. Signifikante Haupt- und Wechselwirkungen wurden bei einer Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese von kleiner als 5 % akzeptiert ( $p < 0.05$ ).

Zur Analyse eines Zusammenhanges zwischen Riechvermögen und HRV wurden bivariate Korrelationskoeffizienten berechnet.

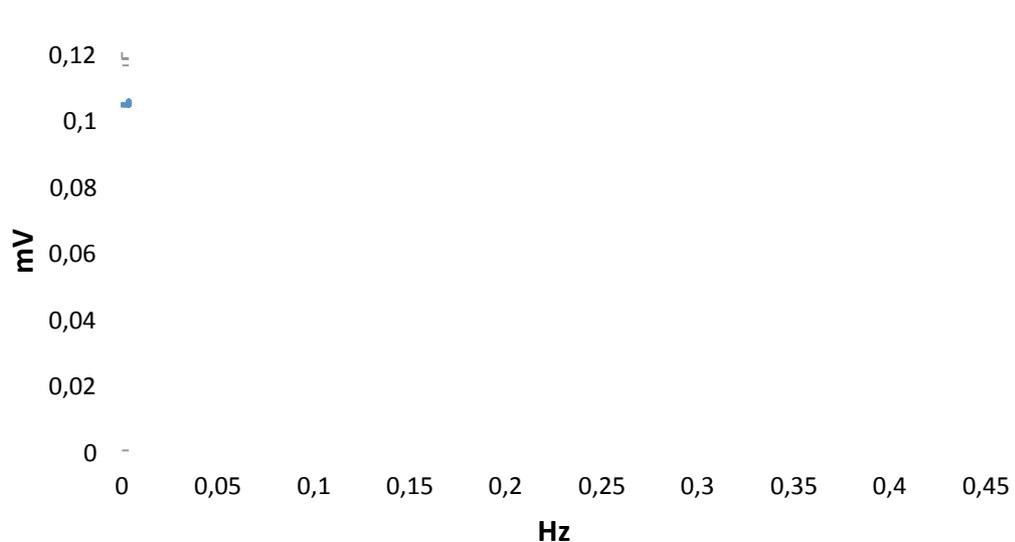
## 4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Studie dargestellt. Bevor nähere Aussagen über diese spezifischen Parameter gemacht werden können, muss geprüft werden, ob die Patienten die vorgegebene Atemfrequenz eingehalten haben- die Erkennung der RSA in der Spektralkomponente setzt die vorgegebene getaktete Atmung aus.

### 4.1 Respirogramme

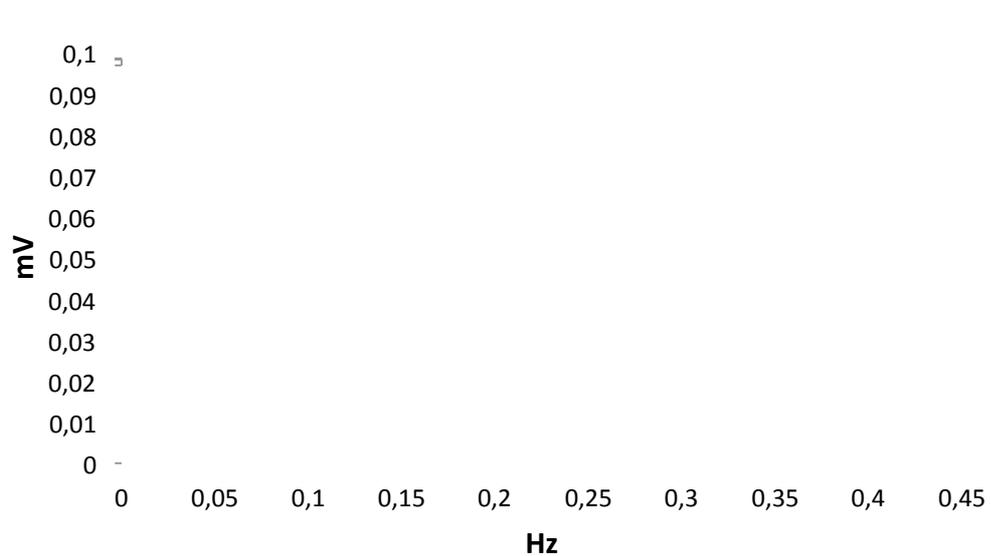
Die nachfolgenden Respirogramme bilden die Atemstärke in Abhängigkeit von der Atemfrequenz der beiden Patientengruppen und der Kontrollen bei kontrollierter Atmung von 10 Mal pro Minute und 15 Mal pro Minute ab (siehe Abb.1.13-1.18). Die Atemstärke ist als das sogenannte Grand Mean abgebildet, welches sich ergibt, wenn die Mittelwerte der Atemstärken aller Patienten einer Probandengruppe nochmals gemittelt werden.

Die Abbildung 1.13 zeigt deutlich, dass die Patienten der OSAS die Atemfrequenz von 10/min, welches 0,167 Hz entspricht, eingehalten haben.



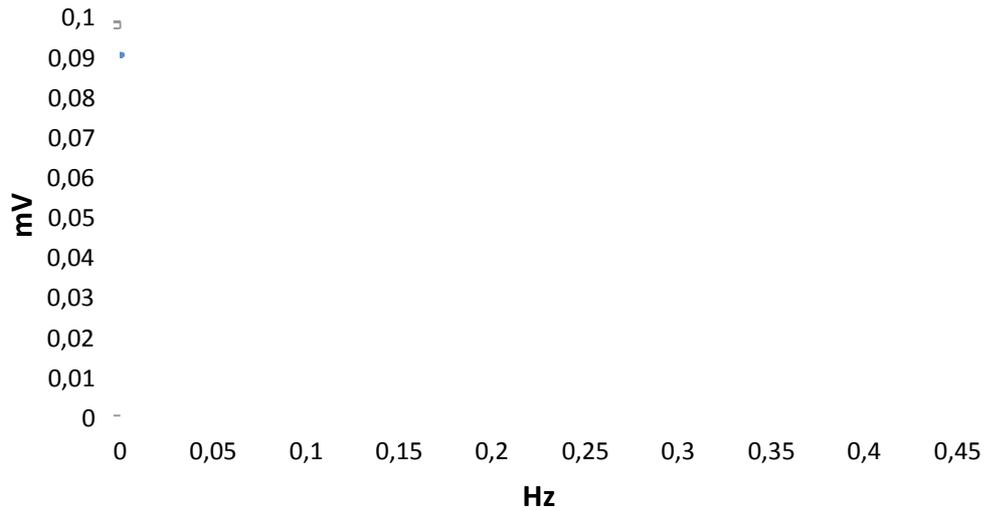
**Abbildung 1.13: Respirogramm des Grand Mean der OSAS-Patienten bei 10/min:** Dieser Graph bildet die Atemstärke in mV in Abhängigkeit von der Frequenz in Hz ab.

Auch Abbildung 1.14 zeigt deutlich, dass die Patienten der OSAS die Atemfrequenz von 15/min, welches 0,25 Hz entspricht, eingehalten haben.

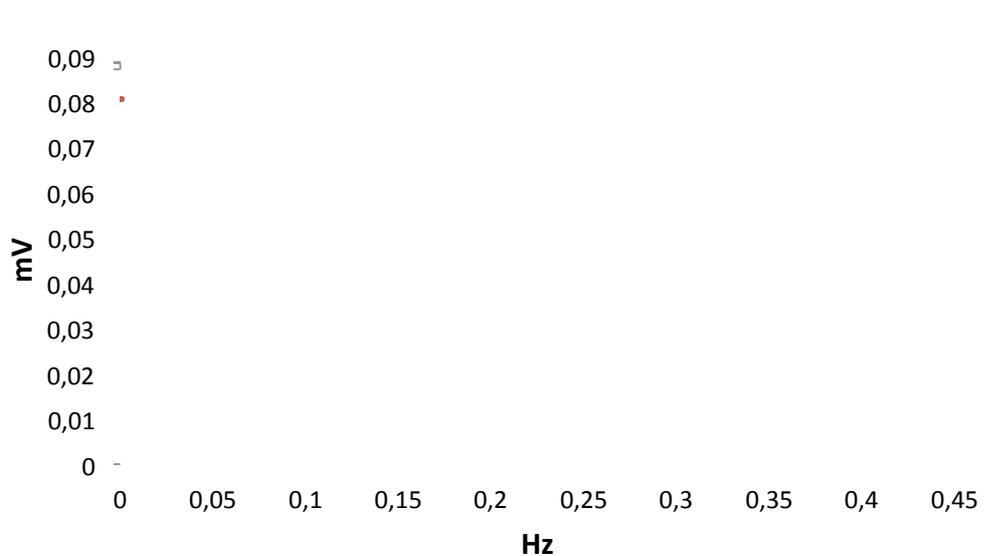


**Abbildung 1.14: Respirogramm des Grand Mean der OSAS-Patienten bei 15/min:** Dieser Graph bildet die Atemstärke in mV in Abhängigkeit von der Frequenz in Hz ab.

Die MP- Patienten zeigen in Abbildung 1.15 und 1.16 ebenfalls einen Peak bei beiden Atemfrequenzen. Bei der Atemfrequenz von 10 pro Minute sind Schwankungen erkennbar. Die MP- Patienten sind größtenteils im Takt, hatten jedoch Schwierigkeiten den Takt einzuhalten.

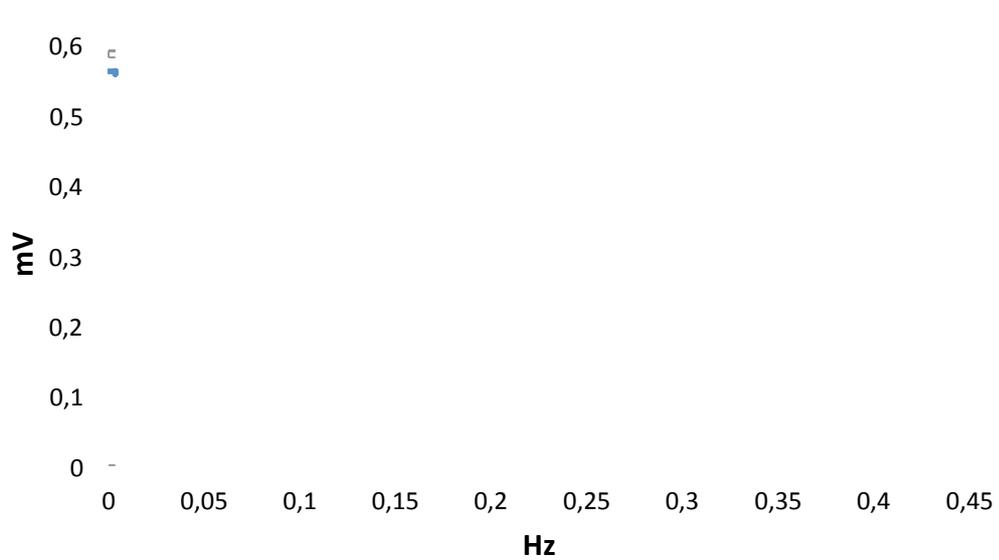


**Abbildung 1.15: Respirogramm des Grand Mean der MP- Patienten bei 10/min:** Dieser Graph bildet die Atemstärke in mV in Abhängigkeit von der Frequenz in Hz ab.

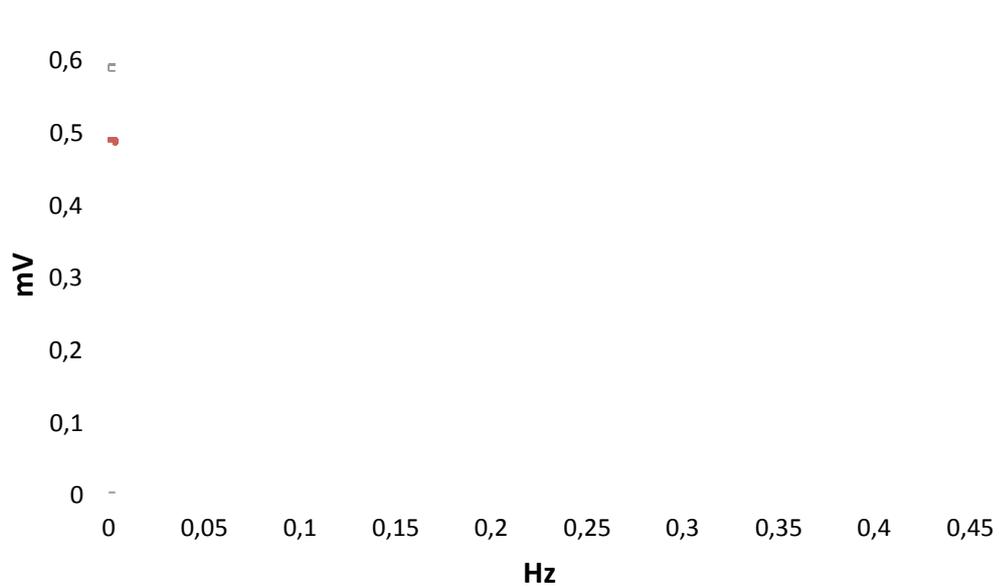


**Abbildung 1.16: Respirogramm des Grand Mean der MP- Patienten bei 15/min:** Dieser Graph bildet die Atemstärke in mV in Abhängigkeit von der Frequenz in Hz ab.

Die Respirogramme der Kontrollen zeigen in den Abbildungen 1.17 und 1.18 eine deutliche Steigerung der Atemstärke bei 10 und 15 Atemzügen pro Minute gegenüber den Patienten.



**Abbildung 1.17: Respirogramm des Grand Mean der Kontrollen bei 10/min:**  
Dieser Graph bildet die Atemstärke in mV in Abhängigkeit von der Frequenz in Hz ab.

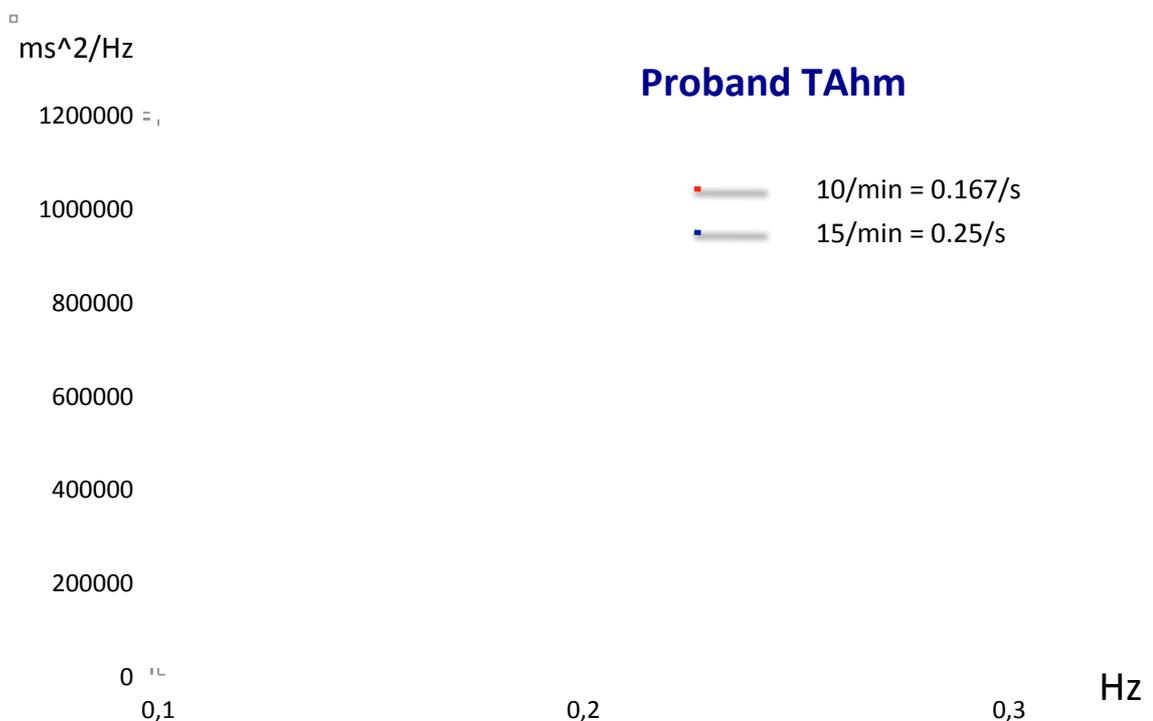


**Abbildung 1.18: Respirogramm des Grand Mean der Kontrollen bei 15/min:**  
Dieser Graph bildet die Atemstärke in mV in Abhängigkeit von der Frequenz in Hz ab.

## 4.2 Spektrogramme

Dieser Kapitelabschnitt befasst sich mit den HRV- Parametern im Frequenzbereich.

Die Abbildung 1.19 zeigt die RSA unter kontrollierter Atmung bei den Atemfrequenzen von 10 und 15 pro Minute eines gesunden Probanden. Dabei ist die Stärke der RSA bei der Atemfrequenz von 10 pro Minute mehr als doppelt so groß im Vergleich zur RSA bei einer Atemfrequenz von pro Minute.

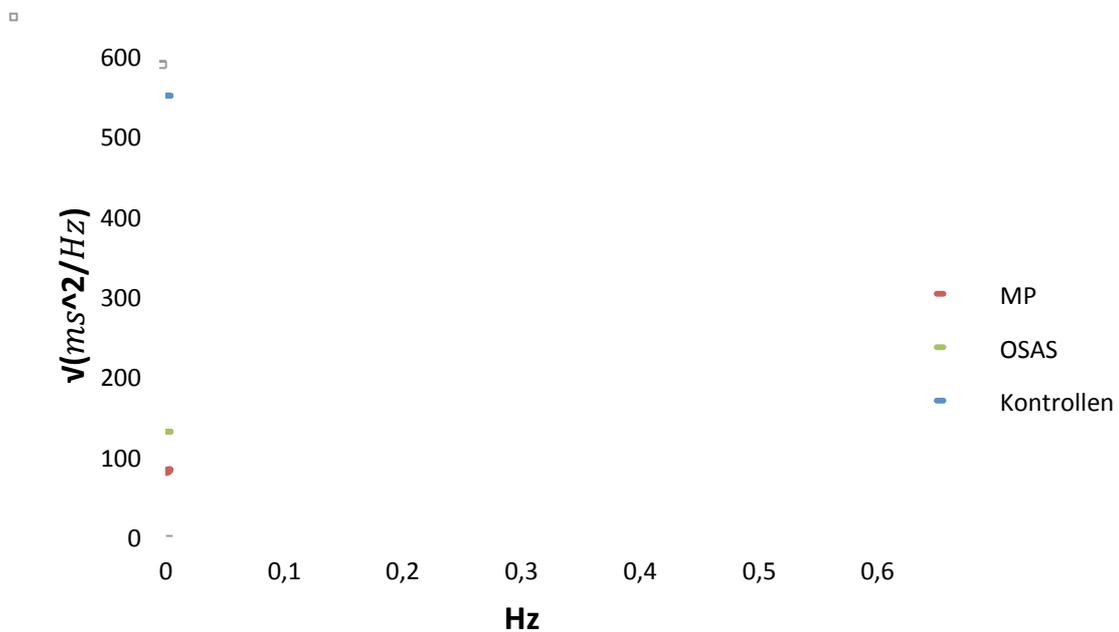


**Abbildung 1.19: Spektrogramm der RSA Komponente einer Kontrollperson<sup>8</sup>:**In dieser Abbildung ist die Power der RSA in Abhängigkeit von den Atemfrequenzen 10/min und 15/min zu sehen.

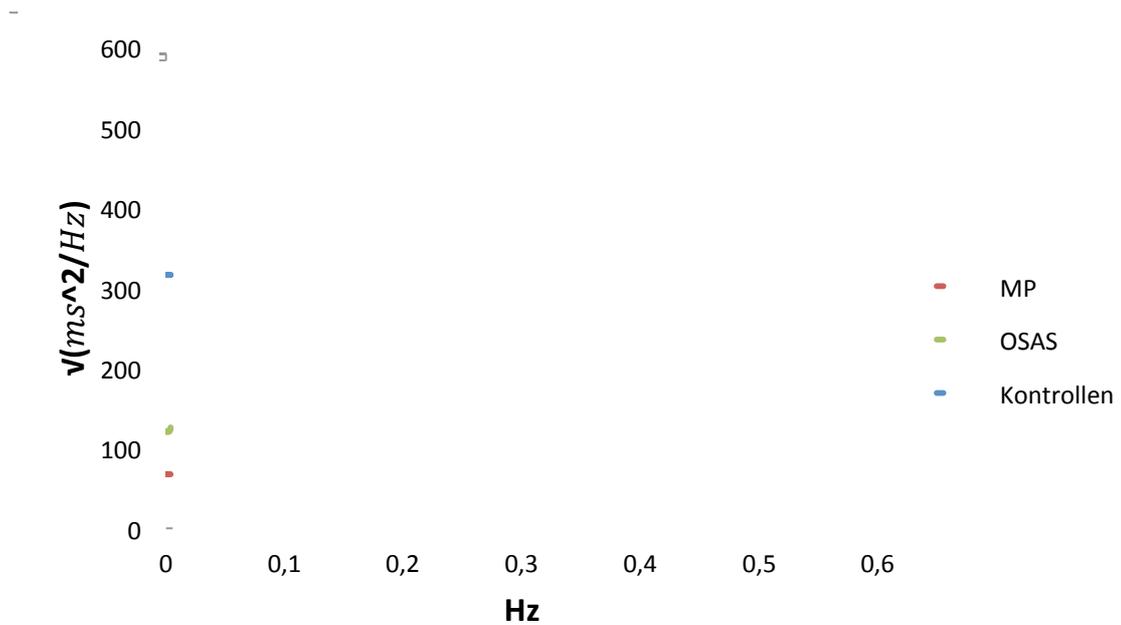
In den folgenden Abbildungen sind die Powerwerte der RSA in Abhängigkeit von der Atemfrequenz der beiden Patientengruppen und der Kontrollen im Vergleich zu sehen.

<sup>8</sup> Vgl. [20]

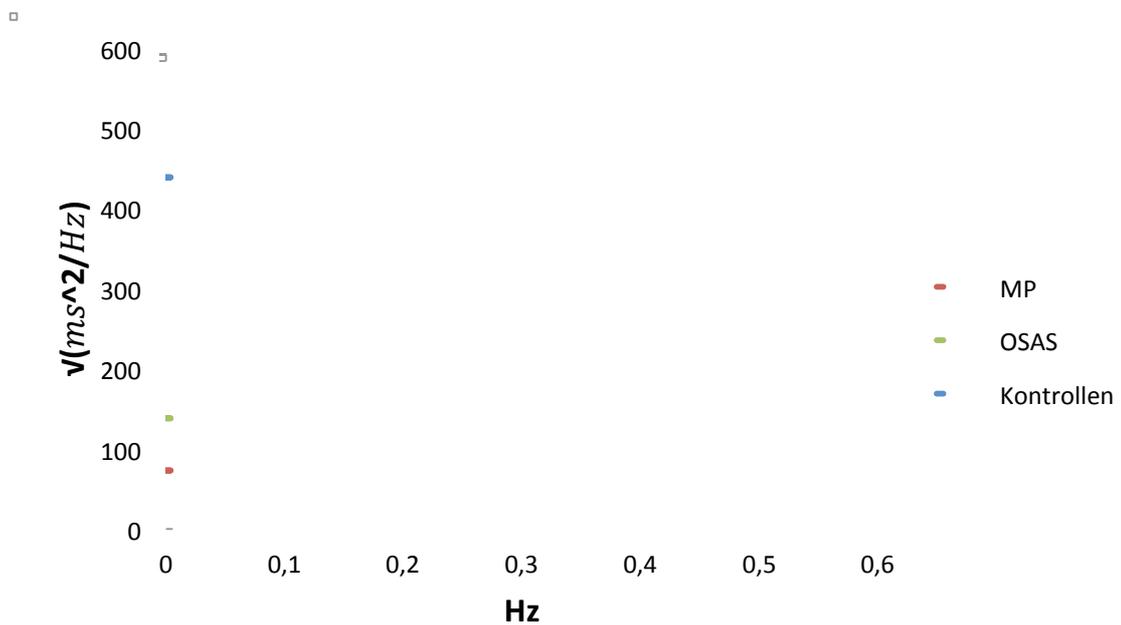
Die OSAS- und MP- Patienten zeigen im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikante Verminderung der atemsynchronen HF-Komponente in der HRV (siehe Abb. 1.20 bis 1.23). Bei der langsamen Atemfrequenz von 10 pro Minute ist der Unterschied besonders stark ausgeprägt. Die vorwiegend sympathoton modulierte LF-Komponente ist bei den Patienten ebenfalls signifikant vermindert. Beim Wechsel vom Liegen zum Sitzen zeigt sie bei den Kontrollpersonen und OSAS-Patienten eine gleichstarke Erhöhung. Die MP-Patienten weisen generell eine geringere RSA auf, als die Kontrollen und die OSAS- Patienten. Ausgenommen bei 15 Atemzügen pro Minute. Hier ist die Höhe der RSA von OSAS- und MP-Patienten beinahe gleich.



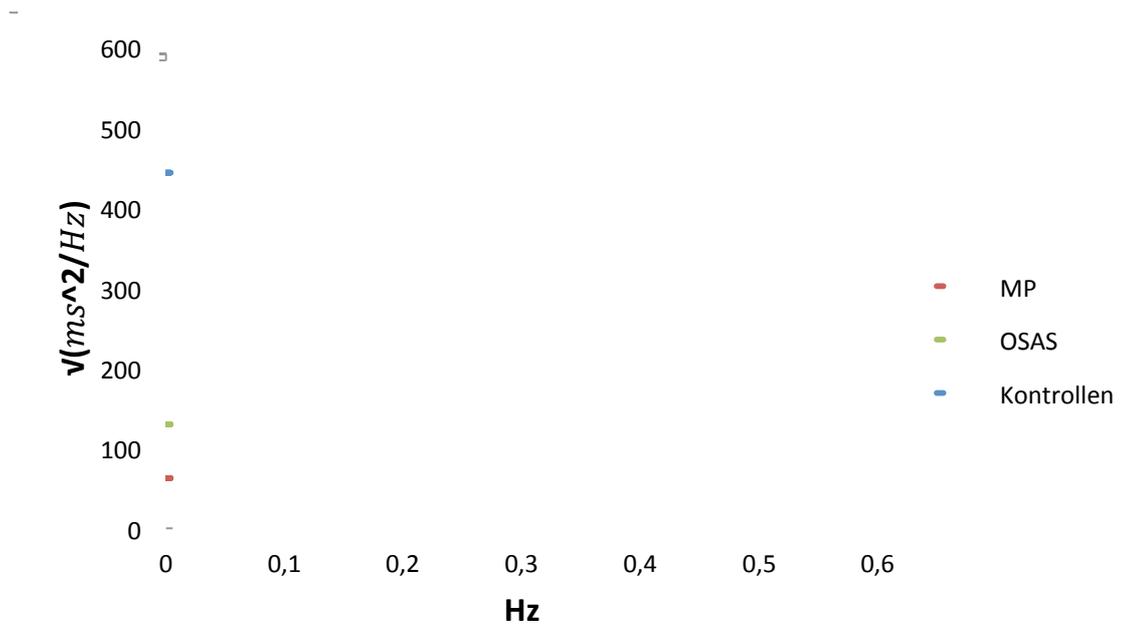
**Abbildung 1.20: FFT- Spektrogramm der RSA bei 10/min:** Hier ist die Power der RSA in Abhängigkeit von der Atemfrequenz als Grand Mean der Kontrollen, der MP- und der OSAS-Patienten im Vergleich zu sehen.



**Abbildung 1.21: FFT- Spektrogramm der RSA bei 15/min:**Hier ist die Power der RSA in Abhängigkeit von der Atemfrequenz als Grand Mean der Kontrollen, der MP- und der OSAS-Patienten im Vergleich zu sehen.



**Abbildung 1.22: FFT- Spektrogramm der RSA vor der Orthosthase:**Hier ist die Power der RSA in Abhängigkeit von der Atemfrequenz als Grand Mean der Kontrollen, der MP- und der OSAS-Patienten im Vergleich zu sehen.



**Abbildung 1.23: FFT- Spektrogramm der RSA nach der Orthostase:**Hier ist die Power der RSA in Abhängigkeit von der Atemfrequenz als Grand Mean der Kontrollen, der MP- und der OSAS-Patienten im Vergleich zu sehen.

### 4.3 Riechtest

VP #	Geschlecht	Alter	Ergebnis
1	w	63	8
2	m	85	5
3	w	71	3
4	m	75	0
5	m	74	3
6	m	82	1
7	m	74	10
8	w	78	10
9	w	74	1
10	w	68	2
11	w	75	4
12	m	67	7
13	m	71	4
14	m	75	9
15	m	69	5
16	m	76	8
17	m	53	6
18	m	69	3
19	w	71	4
20	m	75	0
21	w	75	3
22	w	67	6

**Tabelle 1.1: Ergebnisse des Riechtests:** Die Tabelle zeigt die jeweiligen beim Riechtest erreichten Gesamtpunkte, Alter und Geschlecht der MP-Patienten.

22 MP- Patienten haben am Riechtest teilgenommen - maximal konnten 12 Punkte erreicht werden. 13 dieser Probanden erzielten eine Punktzahl unter 6. Einen Punktebereich zwischen 6 und 10 haben 7 Teilnehmer erreicht. Nur 2 Patienten konnten anhand ihrer Geruchswahrnehmung 10 Punkte erreichen. 91 Prozent der Patienten weisen demnach eine verminderte Geruchssensibilität auf. Bei beiden Geschlechtern ist die Abnahme der Geruchswahrnehmung gleichermaßen verteilt. Die durchschnittliche Punktzahl aller Patienten liegt bei 4,6 Punkten.

### 4.4 Statische Auswertung

Die statistische Datenauswertung wurde mit dem Programm SPSS (Version 20) durchgeführt. In zwei getrennten Varianzanalysen mit

Messwiederholungsdesign wurden die Effekte ‚Atemfrequenz‘ (10 versus 15 pro Minute) und ‚Körperlage‘ (liegend versus sitzend) mit dem Zwischensubjekt-Faktor ‚Gruppe‘ (Normalpersonen, OSAS, MP) über jeweils ein 2x3-faktorielles Design getestet. Nacheinander sollen die Kennwerte aus den Zeit- und Frequenzbereichsanalysen sowie die beiden nicht-linearen Parameter SD1 und SD2 aus den Poincaré-Plots dargestellt werden.

#### **4.4.1 Zeitbereichskennwerte**

RR-Intervalldauer: Die RR-Intervalldauer war bei OSAS-Patienten geringfügig, allerdings nicht signifikant gegenüber den beiden anderen Gruppen verkürzt ( $P = 0.10$ ). Wie erwartet zeigte sich ein hoch-signifikanter Effekt der Körperlage, da bei allen Gruppen die RR-Intervalldauer in sitzender Position kürzer als in liegender Position war ( $p < 0.001$ ). Diese Reaktion spiegelt die physiologische Anpassung im Rahmen der sympathoton gesteuerten Orthostasereaktion wider. Die Atemfrequenz hatte hingegen keinen Einfluss auf die RR-Intervalldauer.

RMSSD: Dieser Parameter, der die Schwankung eines RR-Intervalls zum nächsten quantifiziert, ergab einen hoch-signifikanten Einfluss von Gruppe ( $p < 0,001$ ). Er beruhte darauf, dass die gesunden Normalpersonen eine signifikant höhere RMSSD als beide Patientengruppen aufwiesen. Wenn lediglich die beiden Patientengruppen getestet wurden, verschwand der Gruppenunterschied. OSAS und MP-Patienten waren diesbezüglich folglich nicht verschieden.

#### **4.4.2 Frequenzbereichskennwerte**

Zur Analyse der Frequenzbereichskennwerte wurde das Histogramm der RR-Intervalle zunächst durch eine kubische Splinefunktion in ein Periodogramm mit äquidistanten Messwerten auf der Zeitachse transformiert, um es dann einer Fast-Fourier-Transformanalyse zuführen zu können. Zwei Banden wurden

ausgewertet. Die LF-Bande (low frequency) umfasste den Bereich 0,04 - 0,15 Hz. Die HF-Bande (high frequency) wurde der jeweiligen Atemfrequenz angepasst, um die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) bei beiden Atemrhythmen adäquat zu erfassen. Die HF-Bande betrug bei 10 Atemzügen/Minute 0,127 - 0,207 Hz und bei 15 Atemzügen/Minute 0,21 - 0,29 Hz.

#### **4.4.3 Low frequency band (LF)**

Sowohl bei den Messungen mit Variation der Atemfrequenz als auch bei denen mit Körperlagewechsel war ein hoch-signifikanter Einfluss von Gruppe ( $p < 0.001$ ) festzustellen, da wiederum die gesunden Normalpersonen deutlich höhere Werte als beide Patienten zeigten. Unterschiede zwischen den beiden Patienten gab es hingegen wiederum nicht.

#### **4.4.4 High frequency band (HF)**

Auf die Effekte in diesem Band lag ein besonderes Augenmerk, da die Bandbreite der HF-Komponente der Atemfrequenz angepasst wurde (siehe oben), um die RSA gezielt bei den beiden Atemrhythmen zu vergleichen und auf mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen zu testen. In der Tat zeigten sich hier interessante Effekte. Der Faktor Atemfrequenz übte einen hochsignifikanten Einfluss auf die Leistungsdichte im HF-Band aus. Der Atemrhythmus von 10 pro Minute zeigte deutlich höhere Werte als die schnellere Atmung bei 15 pro Minute. Die Othostasemanipulation übte hingegen keinen Effekt auf die HF-Komponente aus. Der Faktor ‚Gruppe‘ war in beiden Varianzanalysen hochsignifikant. Wiederum wiesen die beiden Patientengruppen deutlich niedrigere Leistungswerte im Vergleich zu den Normalpersonen auf. Außerdem ergab sich eine signifikante Wechselwirkung von ‚Atemfrequenz‘ mit ‚Gruppe‘, da die Gruppenunterschiede bei 10

Atemzügen pro Minute deutlich stärker ausgeprägt waren im Vergleich zur Atemfrequenz mit 15/Minute. Zusätzlich ist interessant, dass die HF-Leistungsdichte auch zwischen den Patientengruppen signifikant unterschiedlich war, wenn die Normalpersonen aus der Analyse in einem 2x2-Faktorendesign mit Gruppe (OSAS versus MP) und Atemfrequenz (10 versus 15/min) herausgelassen wurden. Die Wechselwirkung von Gruppe mit Atemfrequenz war weiterhin hoch-signifikant, da die MP-Patienten deutlich niedrigere Leistungsdichten im HF-Band nur bei langsamer (10/Minute), nicht aber bei schneller Atemfrequenz (15/Minute) im Vergleich zu den OSAS-Patienten zeigten ( $P < 0.01$ ).

#### **4.4.5 Nicht-lineare Analysekenwerte aus dem Poincaré-Plot:**

Sowohl die SD1, als auch die SD2 waren hoch-signifikant durch den Faktor ‚Gruppe‘ beeinflusst. Dieser Effekt war aber wiederum ausschließlich auf die höhere Variabilität in SD1 und SD2 bei den Normalpersonen im Vergleich zu beiden Patientengruppen zurück zu führen. Ein Unterschied zwischen den Patientengruppen gab es für beide Kennwerte nicht.

Abschließend wurden die Ergebnisse in sämtlichen HRV-Parametern innerhalb der Gruppe der MP-Patienten noch mit den Ergebnissen des Riechtests über die Berechnung bivariater Korrelationskoeffizienten ausgewertet. Keiner der HRV-Parameter korrelierte signifikant mit dem Riechscore. Auch das Lebensalter korrelierte nicht mit dem HRV-Parameter. Ferner ergab sich auch kein korrelativer Zusammenhang zwischen HRV und Riechvermögen, wenn man Alter als Kovariate in die Berechnung einbezog.

Zusammenfassend ergab die statistische Auswertung, dass beide Patientengruppen eine gegenüber Normalpersonen deutlich erniedrigte Herzratenvariabilität aufweisen. Am stärksten reduziert war die Gruppe der Parkinsonpatienten. Hier muss man allerdings anmerken, dass die MP-Patienten im Mittel älter als die OSAS-Patienten und die Normalpersonen waren. OSAS-Patienten und Normalpersonen unterschieden sich aber nicht im Alter. Die Kontrolle der beiden Einflussgrößen Atemfrequenz durch getaktete Atmung bei

langsamer und schneller Frequenz sowie der Wechsel von liegender zu sitzender Körperposition zeigt, dass die HRV differentiell auf Atmung und Orthostase reagiert. Die Atmung übte ihren Effekt auf die HF-Leistungsdichte aus, die synchron mit der Atemfrequenz als so genannte respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) im Leistungsdichtespektrum sichtbar ist. Die RSA differenzierte am besten sowohl zwischen Normalpersonen und Patienten, als auch zwischen den beiden Patientengruppen.

## 5 Diskussion

Die Untersuchung der Herzratenvariabilität in den verschiedenen Analysemethoden zeigt eine generelle Abnahme der HRV bei Patienten mit OSA und MP. Insbesondere imponierte eine deutlich abgeschwächte Synchronisierbarkeit der vornehmlich vagal gesteuerten respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) mit der Atemfrequenz. Ursache könnte eine gestörte Ansprechbarkeit der Hirnstammneurone für afferente Impulse aus der Lunge sein, die sich bei OSAS Patienten als Folge wiederkehrender Hyperkapnien (erhöhter Kohlenstoffdioxidgehalt im Blut) und Hypoxien (verminderter Sauerstoffgehalt im Gewebe) entwickelt. Bei den MP-Patienten könnten neben Störungen der autonomen Regulation auf der Ebene des Hirnstamms als Ausdruck einer vegetativen Dystonie bei Morbus Parkinson auch die medikamentöse Therapie ausgewirkt haben. Dopamin-Agonisten greifen ihrer Wirkungsweise zufolge grundsätzlich in die sympatho-vagalen Steuerungskreise ein. Weitere Studien sollten klären, wie die Schwere der nächtlichen Apnoen bei OSAS-Patienten sowie die Therapie auf die abnorme HRV Einfluss nehmen.

## 6 Fazit

Die Herzratenvariabilitätsanalyse ist ein vielversprechendes Instrument, um pathologische Veränderungen der autonomen Steuerung der Herzschlagfolge quantitativ zu erfassen. Insbesondere die spektralen Kennwerte differenzieren sensitiv Einflüsse von physiologischen Regelsystemen, die mit Atmung und Orthostase zusammenhängen. Daher eignen sie sich besonders, wenn eine autonome Störung in diesen Regelsystemen bei bestimmten Erkrankungen oder unter der Wirkung von Medikamenten vermutet wird. Generell bestätigen diese eigenen Versuche auch die Beobachtung, dass die Kontrolle von Atmung und Körperlage die Zuverlässigkeit der HRV-Parameter im Vergleich zu einem Spontanverlauf des EKGs deutlich erhöhen. Die gleichzeitige Erfassung der Respirogramme, durch die die Atemexkursionen bezüglich der Einhaltung der getakteten Atmung über eine FFT-Analyse bewertet werden können, ermöglicht die Differenzierung, ob die Atmung selbst nicht wie gewünscht geleistet werden kann oder die Übertragung der nervösen Impulse, die eine Lungendehnung mit Wirkung auf die Herzschlagfolge bewirkt, gestört ist. Diese Unterscheidung war gerade bei den MP-Patienten wichtig, da die Patienten typischerweise Störungen der Willkürmotorik haben.

## 7 Anhang

### I. Literaturverzeichnis

- [1] Pumprla J., Howorka K., Groves D., Chester M., Nolan J., Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications, *International Journal of Cardiology*, 2002
- [2] Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, Hodges M, Schmidt G, Ulm K, *Characteristics of heart beat intervals and prediction of death*. *Int J Cardiol*, 2005
- [3] <http://www.hrv24.de/HRV-Geschichte.htm>, 23.03.2014
- [4] McCraty R, Atkinson M, Tomasino D, Impact of a workplace stress reduction program on blood pressure and emotional health in hypertensive employees. *J Altern Complement Med*, 2003
- [5] Doris Eller- Berndl, *Herzratenvariabilität*, Verlagshaus der Ärzte, 2010, S.10
- [6] Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the foetal heart rate patterns preceding foetal death. *Am J Obstet Gynecol*, 1963
- [7] Hottenrott, K.(2002). *Herzfrequenzvariabilität im Sport – Prävention, Rehabilitation und Training*. Hamburg: Feldhaus Verlag.
- [8] Gerasimos Dimitropoulos, Abd A Tahrani, Martin J Stevens, Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus, *World J Diabetes*, 2014
- [9] Schiek, M, Quantifizierung und Modellierung der respiratorischen Sinusarrhythmie *Berichte des Forschungszentrums Jülich*, 1994
- [10] Hainsworth R. The Control and Physiological Importance of Heart Rate. In: Marek Malik AJC, editor. *Heart Rate Variability*. New York: Futura Publishing Company; 1995
- [11] <http://www.charite-buch.de/nephrologie/human.htm>, 26.03.14

- [12] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, European Heart Journal, 1996
- [13] Parish JM, Somers VK., Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc. 2004
- [14] Jain S, Ton TG, Perera S, Zheng Y, Stein PK, Thacker EL, Strotmeyer ES, Newman AB, and WT Longstreth Jr., Cardiovascular physiology in pre-motor Parkinson disease: A Neuroepidemiologic study, Mov Disord. 2012
- [15] Batin PD, Nolan J. Assessment of autonomic function: reflex testing or variability analysis. J Amb Mon, 1996
- [16] <http://groups.csail.mit.edu/netmit/sFFT/algorithm.html>, 27.03.14
- [17] Keselbrener L, Akselrod S. Autonomic responses to blockades and provocations. In: Malik M, editor, Clinical guide to cardiac autonomic tests, Dordrecht: Kluwer, 1998
- [18] Liao D, Sloan RP, Cascio WE et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care, 1998
- [19] Greenwood JP, Batin PD, Nolan J. Assessment of cardiac autonomic function. Br J Cardiol 1997
- [20] Tsuji H, Larson MG, Venditti Jr. FJ et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: The Framingham Heart Study. Circulation, 1996
- [21] La Rovere, MT, Bigger, JT, Jr., Marcus, FI, Mortara, A & Schwartz, PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction, Investigators. Lancet, 1998
- [22] Mutsumi Iijima, Mikio Osawa, Mitsuru Momose, Tatsu Kobayakawa, Sachiko Saito, Makoto Iwata, Shinichiro Uchiyama, Cardiac Sympathetic Degeneration Correlates with Olfactory Function in Parkinson's Disease 2010

- [23] Somers, VK, Dyken, ME, Clary, MP, Abboud, FM. Sympathetic neuralmechanisms in obstructive sleep apnea. J.Clin.Invest, 1995
- [24] Gerschlager W, Diagnose und Differentialdiagnose Morbus Parkinson. Neurologie & Psychiatrie, 2007
- [25] Tarvainen P., Niskanen J., Kubios HRV User's Guide, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, 2008

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Schwankungen der RR-Intervalle im EKG	7
Abbildung 1.2: Spektralanalyse	11
Abbildung 1.3: Darstellung des Poincaré Plot	13
Abbildung 1.4: Die parallele Aufnahme des EKG- Signals, der RR- Abstände und der Atmung mit der Biopac Student Lab Software	15
Abbildung 1.5: Einfluss der Atmung auf die Herzschlagfolge	16
Abbildung 1.6: Zusammenhang von HRV und sympathovagaler Balance	18
Abbildung 1.7: Versuchsaufbau	23
Abbildung 1.8: Anwenderoberfläche der Biopac Software	24
Abbildung 1.9: Kubios Auswertedatei	26
Abbildung 1.10: Deep Breathing	28
Abbildung 1.11: Ausschnitt einer Kubios-Auswertedatei eines MP- Patienten	30
Abbildung 1.12: Interpolierter Ausschnitt einer Kubios- Auswertedatei eines MP- Patienten	31
Abbildung 1.13: Respirogramm des Grand Mean der OSAS-Patienten bei 10/min	33
Abbildung 1.14: Respirogramm des Grand Mean der OSAS-Patienten bei 15/min	34
Abbildung 1.15: Respirogramm des Grand Mean der MP- Patienten bei 10/min	35
Abbildung 1.16: Respirogramm des Grand Mean der MP- Patienten bei 15/min	35
Abbildung 1.17: Respirogramm des Grand Mean der Kontrollen bei 10/min	36
Abbildung 1.18: Respirogramm des Grand Mean der Kontrollen bei 15/min	36
Abbildung 1.19: Spektrogramm der RSA Komponente einer Kontrollperson	37
Abbildung 1.20: FFT- Spektrogramm der RSA bei 10/min	38

Abbildung 1.21: FFT- Spektrogramm der RSA bei 15/min	39
Abbildung 1.22: FFT- Spektrogramm der RSA vor der Orthosthase	39
Abbildung 1.23: FFT- Spektrogramm der RSA nach der Orthosthase	40

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Ergebnisse des Riechtests

41

### IV. Abkürzungsverzeichnis

HRV	Herzratenvariabilität
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
MP	Morbus Parkinson
EKG	Elektrokardiogramm
SDNN	standard deviation of NN intervals
RMSSD	root mean square of successive differences
FFT	Fast Fourier Transformation
VLF	Very Low Frequency
LF	Low Frequency
HF	High Frequency
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie

## V. Formelverzeichnis

2.1 Mean <sub>RR</sub>	9
2.2 SDNN	9
2.3 RMSSD	10

## **VI. Studiendokumente**

### **Inhaltsverzeichnis**

- A1 Ethikantrag MP- Studie
- A2 Ethikantrag OSAS- Studie
- A3 Aufklärungsbogen MP- Studie
- A4 Aufklärungsbogen OSAS- Studie
- A5 Einverständniserklärung MP
- A6 Einverständniserklärungen OSAS

## A1 Ethikantrag MP- Studie

**Ethik-Antrag****Zusammenhang von Riechvermögen und vegetativer Dystonie im Frühstadium des Morbus Parkinson**

1	Name der Studentin	Tasmia Khokhar
	Schule/Adresse	Hochschule für Angewandte Wissenschaften  Lohbrügger Kirchstraße 65  21033 Hamburg
	Position	Studentin im Studiengang
2	Name der Supervisoren	(1) Prof. Dr. Jürgen Lorenz (HAW Hamburg, Arzt)  (2) Dr. med. Alaleh Raji (Neurozentrum <i>Hamburg, Fachärztin für Neurologie</i> )  (3) Dr. med. Gerhard Winkler (Neurozentrum <i>Hamburg, Facharzt für Neurologie</i> )

3	Titel          <b>Zusammenhang von Riechvermögen und vegetativer Dystonie im Frühstadium des Morbus Parkinson</b>
---	---

4	<b>Was ist die wissenschaftliche Rechtfertigung für die Untersuchung? Was ist der Hintergrund? Warum ist dieses Forschungsfeld von Relevanz?</b>  8 Der Morbus Parkinson ist eine degenerative neurologische Erkrankung, die langsam fortschreitet und in erster Linie durch die motorischen Störungen Bewegungsarmut, Zittern in Ruhe, Muskelsteifheit sowie Gang- und Gleichgewichtsstörungen gekennzeichnet ist. Die Ursachen
---	--

	<p>dieser Störungen können auf den Untergang von Nervenzellen der so genannten Basalganglien zurückgeführt werden, deren Botenstoff Dopamin ist.</p> <p>9 Daneben leiden Patienten mit Parkinson auch an Störungen des autonomen Nervensystems, die sich durch Störungen des Blutkreislaufs (z.B. Orthostaselabilität) zeigen können. Diese so genannte autonome oder vegetative Dystonie geht interessanterweise mit Einschränkungen des Riechvermögens einher. (Kang et al. 2012, Oka et al. 2010). Die Ursachen hierfür sind noch unbekannt.</p> <p>10 Wir wollen anhand der Analyse der Herzratenvariabilität (HRV) im EKG Abweichungen der autonomen Herzinnervation bei Patienten mit Parkinson im Vergleich zu alters- und geschlechtskontrollierten Gesunden erfassen und die Ergebnisse mit den Ergebnissen aus standardisierten Riechtests korrelieren. <u>Die erhobenen Daten dienen ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken und werden weder zur Diagnosestellung noch zur Therapie verwendet. Es handelt sich nicht um eine Untersuchung zur Leistungsbewertung eines Diagnose- oder Behandlungsverfahrens. Zwei klinisch etablierte Verfahren, EKG und Riechtest sollen miteinander verglichen werden</u></p>
--	---

5	<p><b>Geben Sie eine vollständige Zusammenfassung des Zwecks, Designs und Methodik der geplanten Untersuchung, inklusive einer kurzen Beschreibung des theoretischen Rahmens.</b></p> <p>Geplant ist eine prospektive Fallkontrollstudie, die jeweils 25 Parkinson Patienten und gesunden <i>Kontrollen</i> <u>entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien</u> untersuchen soll. Sie werden von den Ärzten des Neurozentrums <i>Hamburg</i> (Dr. Raji und Dr. Winkler) ausgewählt. Es soll geklärt werden, ob sich diese Patientengruppen signifikant in den Parametern der HRV unterscheiden und ob die HRV-Parameter mit den Ergebnissen der Riechtests korrelieren.</p> <p>Zuerst erfolgt vor der Untersuchung die Ausgabe eines Fragebogens, um das Wohlbefinden des Patienten zu erfragen. Die HRV-Messung beinhaltet eine 1-kanalige EKG-Registrierung der Ableitung II nach Einthoven in Kombination mit einer Registrierung der Atmung über einen Brustgurt. Die Patienten atmen in einem kontrollierten Rhythmus (10 und 15 mal pro Minute in getrennten Messblöcken), der ihnen als akustisches Signal über einen Kopfhörer dargeboten wird. Damit ist gewährleistet, dass die respiratorische Sinusarrhythmie in den spektralen Komponenten der HRV erkannt und quantifiziert werden kann. Um den Einfluss der Orthostase zu testen, werden die Patienten in gesonderten Messblöcken zunächst liegend, dann sitzend bei</p>
---	--

	<p>einem Atemrhythmus von 10 pro Minute gemessen. Nach Bestimmung der R-Zackenintervalle werden diese in ein Tachogramm umgewandelt. Zudem erfolgen noch Riechtests (s.u.). Insbesondere die Spektralanalyse der RR-Intervalle mittels Fast-Fouriertransformation (FFT) ermöglicht die Quantifizierung niedrig- und hochfrequenter Schwankungsbanden, die so genannten Low frequency (LF) und high Frequency (HF) Komponenten, die in unterschiedlichem Maß von sympathischen und parasympathisch-vagalen Einflüssen auf die Herzrhythmusvariabilität abhängig sind.</p> <p>Die Testung des Riechvermögens erfolgt mit für diese Zwecke entwickelten und als Medizinprodukte zugelassene Riechstifte („sniffing sticks“). Die „sniffing sticks“-Testbatterie beinhaltet 48 Stifte, die an ihrer Filzspitze mit unterschiedlichen Odorantien, oder geruchslosen Kontrollen gefüllt sind. Nach Entfernung einer Verschlusskappe werden die Filzspitzen dem Probanden, in 2 cm Entfernung vor die Nasenöffnung gehalten. Auf Hinweis des Untersuchers „schnüffelt“ der Proband durch einmaliges Einatmen durch die Nase. Die ‚Sniffing stick‘ – Testbatterie hat sich als reliable und sensitive Methode zur quantitativen Erfassung von Riechstörungen (Hyposmie, Anosmie) etabliert.</p> <p><b>Design</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambulante Patienten des Neurozentrums <i>Hamburg</i></li> <li>• Je 25 Patienten pro Gruppe</li> </ul> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>- <u>50 bis 80 Jahren</u></p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Diabetes Mellitus</u></li> <li>- <u>Polyneuropathie</u></li> <li>- <u>Alkoholabusus</u></li> <li>- <u>Depression und</u></li> <li>- <u>andere neurologische oder psychiatrische Erkrankung</u></li> <li>• Statistische Auswertung mittels Varianzanalyse und post-hoc Paarvergleichen sowie Pearsson-Korrelationen und Spearman-Rangkorrelationen</li> </ul> <p><u>Die Untersuchungen finden im Neurozentrum <i>Hamburg</i> statt.</u></p>
-	

6	<b>Wie lang wird die Teilnahme für jede(n) TeilnehmerIn voraussichtlich dauern?</b>
---	---

	20-30 Minuten für die EKG-Untersuchung und die Testung des Riechvermögens in der Klinik.
--	--

7	<p><b>Wie werden die potenziellen TeilnehmerInnen ausgesucht (i), angesprochen (ii) und rekrutiert (iii)?</b></p> <p>(i) TeilnehmerInnen werden von Dr. Raji und Dr. Winkler entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe oben) persönlich angesprochen und über das Vorhaben informiert.</p> <p>(ii) Ein Aufklärungsbogen und eine Einverständniserklärung werden den TeilnehmerInnen durch die Untersucher ausgehändigt und erläutert. Nur TeilnehmerInnen, die die Einverständniserklärung unterschreiben, werden in die Studie aufgenommen.</p>
---	---

8	<p><b>Welche Maßnahmen werden angewendet um Vertraulichkeit der persönlichen Daten zu gewährleisten? Nennen Sie detailliert welche Codierung und Anonymisierung vorgenommen wird und an welcher Stelle.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Alle persönlichen Daten werden auf einem Passwort-geschützten Laptop-PC gesichert und bleiben bei den Untersuchern und den Studienleitern Prof. Lorenz, Dr. Raji und Dr. Winkler, bis sie nach Abschluss aller Verwertungen vernichtet werden.</u></li> <li>• Codierungen werden während der Datensammlung angelegt. Diese Codierungen werden für die Dateneingabe und –verarbeitung genutzt. Anonymität aller gesammelten Daten ist garantiert.</li> <li>• Alle Regeln des deutschen Datenschutzgesetzes werden eingehalten.</li> <li>• Alle TeilnehmerInnen erhalten ein Informationsblatt und eine zu unterschreibende Einverständniserklärung.</li> </ul>
---	---

9	<p><b>Wer wird Zugang zu den Daten haben und welche Maßnahmen werden getroffen, um die Daten vertraulich zu behandeln?</b></p>
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zugang zu den Daten haben nur die Untersucher und die Studienleiter. Alle elektronischen Dateien sind mit einem Passwort geschützt, das nur die Untersucher und Studienleiter kennen.</li> <li>• Die Daten werden ausschließlich in anonymisierter Form für Publikationszwecke genutzt.</li> </ul>
--	---

10	<p><b>Wird eine Einverständniserklärung von den Teilnehmern erhalten?</b></p>
	<p><b>Ja</b></p> <p>Falls ja, geben Sie genaue Details, wer die Einverständniserklärung bekommt und wie. Nennen Sie alle Schritte, wie die TeilnehmerInnen alle Informationen (zusätzlich zu dem schriftlichen Informationsblatt) bekommen.</p> <p>Alle TeilnehmerInnen werden persönlich mündlich informiert,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wie die Studie abläuft.</li> <li>• dass die Teilnahme freiwillig ist.</li> <li>• dass alle Daten anonym behandelt werden.</li> </ul>

11	<p><b>Wird eine unterschriebene Einverständniserklärung vorliegen?</b></p>
	<p>Ja.</p>

12	<p><b>Wie lang können die TeilnehmerInnen entscheiden, ob sie an der Studie teilnehmen?</b></p>
	<p>Die TeilnehmerInnen können das Einverständnis zur Teilnahme zu jedem Zeitpunkt der Studie ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zurücknehmen.</p>

13	<p><b>Werden die TeilnehmerInnen darüber informiert, dass sie jederzeit die Teilnahme zurücknehmen können?</b></p> <p>Ja.</p>
----	---

14	<p><b>Wo wird die Untersuchung stattfinden?</b></p> <p>Neurozentrum <i>Hamburg, Standort Bergedorf</i></p>
----	--

15	<p><b>Wie wird die Untersuchung finanziert?</b></p> <p>Es fallen Kosten aus dem Grundfinanzierungsetat des Department Gesundheitswissenschaften an.</p> <p><i>Zudem fallen Kosten aus dem Wissenschaftsetat des Neurozentrums Hamburg an.</i></p>
----	---

16	<p><b>Welche Dokumente liegen diesem Antrag bei?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patienten-Informationsblatt</li><li>• Einverständniserklärung</li><li>• Lebensläufe der Projekt- und Studienleiter</li></ul>
----	---

Literatur:

Kang P, Kloke J, Jang S (2012). Olfactory dysfunction and parasympathetic dysautonomia in Parkinson's disease. Clin Auton Res. Published online February 2012.

Oka H, Toyoda C, Yogo M, Mochio S. (2010). Olfactory dysfunction and cardiovascular

dysautonomiain Parkinson's disease. J Neurol (2010) 257:969–976.

Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother. 2012 Jun;12(6):697-706.

Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2012 May 15;8(6):329-39.

## A2 Ethikantrag OSAS- Studie

**Ethik-Antrag**

zum Master Study Project Bioemcdical Engineering

**Einfluss des Schnarchens mit und ohne obstruktive Schlafapnoe auf die Herzschlagunregelmäßigkeit im Elektrokardiogramm (EKG)**

1	Name der Studierenden	Derya Domac Tasmia Kokhar Dieba Ayasi
	Schule/Adresse	Hochschule für Angewandte Wissenschaften
	Position	Studierende im Master Programm Biomed. Eng.
2	Name der Supervisoren	(1) Jürgen Lorenz (HAW Hamburg) (2) Egbert Happe (Praxisklinik Mümmelmannsberg)

3	Titel <b>Einfluss des Schnarchens mit und ohne obstructive Schlafapnoe auf die atmungsbedingte Herzschlagunregelmäßigkeit im Elektrokardiogramm (EKG)</b>
---	--

4	<p><b>Was ist die wissenschaftliche Rechtfertigung für die Untersuchung? Was ist der Hintergrund? Warum ist dieses Forschungsfeld von Relevanz?</b></p> <p>Schnarchen ist in den meisten Fällen ein harmloses Phänomen des Schlafs. Es kann aber auch Zeichen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSA) sein, bei dem es durch Verlegung der Atemwege zu einer verminderten Lungenventilation und folglich zu einem verminderten Gasaustausch kommen kann. Die Diagnose eines OSA wird durch die Polysomnographie gestellt, bei der neben der Schlafstadienregistrierung durch ein EEG die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie sowie eine Registrierung der Schnarchaktivität erfasst werden. Da die OSA ist mit einem signifikant erhöhtem kardiovaskulärem Risiko verbunden ist (Zanelli et al. 1991, Marin et al. 2005), sollte die Diagnose frühzeitig gestellt werden. Die Therapie besteht in einer Therapie mit einer Atemmaske und einem so genannten CPAP-Respirator, der einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck während des Schlafes bewirkt und so die Atemwegsverlegung unterdrückt (Buchner et al. 2007). Da die Patienten mit OSA in der Nacht wiederholt aufwachen, sind sie typischerweise durch abnorme Müdigkeit am Tage geplagt, die zu plötzlichen Schlafattacken führen können und beim Autofahren oder anderen unfallträchtigen Tätigkeiten eine zusätzliche Gesundheitsgefährdung darstellen.</p> <p>Bislang basiert der Zusammenhang zwischen OSA und kardiovaskulärem Risiko ausschließlich auf epidemiologischen Untersuchungen. Derzeit ist nicht klar, welcher Patient im Einzelfall ein erhöhtes Risiko besitzt. Auch konnte noch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Schwere eines gestörten Nachtschlafes durch OSA und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gefunden werden. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass ein kardiovaskuläres Risiko durch Veränderungen des autonomen Nervensystems gekennzeichnet sind, die sich durch eine Abnahme der Herzratenvariabilität (HRV) erfassen lassen.</p> <p>Wir wollen herauszufinden, ob Patienten mit OSA eine Veränderung der HRV am Tag aufweisen und wie Schnarchen ohne OSA Einfluss auf die HRV hat.</p>
---	---

5	<p><b>Geben Sie eine vollständige Zusammenfassung des Zwecks, Designs und Methodik der geplanten Untersuchung, inklusive einer kurzen Beschreibung des theoretischen Rahmens.</b></p> <p>Gepplant ist eine offene Fallkontrollstudie, die Patienten, die mit und ohne OSA schnarchen, sowie Kontrollpatienten ohne Schnarchen und ohne OSA untersuchen soll. Sie werden durch den Leiter der HNO-Praxisklinik Mümmelmannsberg (Dr. Egbert Happe) ausgewählt. Es soll geklärt werden, ob sich diese Patientengruppen signifikant in den Parametern der HRV unterscheiden. Die HRV-Messung beinhaltet eine 1-kanalige EKG-Registrierung der Ableitung II nach Eindhoven in Kombination mit einer Registrierung der Atmung über einen Brustgurt. Die Patienten atmen in einem kontrollierten Rhythmus (10 und 15 mal pro Minute in getrennten Messblöcken), der ihnen als akustisches Signal über einen Kopfhörer dargeboten wird. Damit ist gewährleistet, dass die respiratorische Sinusarrhythmie in den spektralen Komponenten der HRV erkannt und quantifiziert werden kann. Um den Einfluss der Orthostase zu testen, werden Die Patienten in gesonderten Messblöcken zunächst liegend, dann sitzend bei einem Atemrhythmus von 10 pro Minute gemessen. Nach Bestimmung der R-Zackenintervalle werden diese in ein Tachogramm umgewandelt. Weitere Auswertungsschritte betreffen die Berechnung von verschiedenen Variabilitätsparametern im Zeit- und Frequenzbereich. Insbesondere die Spektralanalyse der RR-Intervalle mittels Fast-Fouriertransformation (FFT) ermöglicht die Quantifizierung niedrige- und hochfrequenter Schwankungsbanden, die so genannter Low frequency (LF) und high Frequency (HF) Komponenten, die in unterschiedlichem Maß von sympathischen und parasympathisch-vagalen Einflüssen auf die Herzaktivität abhängig sind.</p> <p><b>Design</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambulante Patienten der HNO-Praxisklinik Mümmelmannsberg</li> <li>• Je 10 Patienten pro Gruppe (nur Schnarchen, Schnarchen + OSA; Kontrollen ohne Schnarchen ohne OSA balanciert für Geschlecht und Alter).</li> <li>• Statistische Auswertung durch Varianzanalyse mit einem 3 (Gruppen s.o.) x 2 (Atemrhythmen s.o.) Faktorenmodell und post-hoc Paarvergleiche sowie in einem zweiten 3 x 2 Faktorenmodell zum Einfluss von Patientengruppe und Körperposition bei 10/Minute Atmung liegend versus sitzend.</li> </ul> <p>Die Untersuchungen finden in der Praxisklinik Mümmelmannsberg statt.</p>
6	<p><b>Wie lang wird die Teilnahme für jede(n) TeilnehmerIn voraussichtlich dauern?</b></p> <p>20-30 Minuten für die EKG-Untersuchung in der Klinik.</p>
7	<p><b>Wie werden die potenziellen TeilnehmerInnen ausgesucht (i), angesprochen (ii) und rekrutiert (iii)?</b></p> <p>(i) TeilnehmerInnen werden von Dr. Happe persönlich angesprochen und über das Vorhaben informiert.</p> <p>(ii) Ein Informationsblatt und eine Einverständniserklärung werden den TeilnehmerInnen durch die Untersucher ausgehändigt und erläutert. Nur TeilnehmerInnen, die die Einverständniserklärung unterschreiben, werden in die Studie aufgenommen.</p>

8	<p><b>Welche Maßnahmen werden angewendet um Vertraulichkeit der persönlichen Daten zu gewährleisten? Nennen Sie detailliert welche Codierung und Anonymisierung vorgenommen wird und an welcher Stelle.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle persönlichen Daten bleiben bei den Untersuchern und den Studienleitern Prof. Lorenz und Dr. Happe.</li> <li>• Codierungen werden während der Datensammlung angelegt. Diese Codierungen werden für die Dateneingabe und –verarbeitung genutzt. Anonymität aller gesammelten Daten ist garantiert.</li> <li>• Alle Regeln des deutschen Datenschutzgesetz werden eingehalten.</li> <li>• Alle TeilnehmerInnen erhalten ein Informationsblatt und eine zu unterschreibende Einverständniserklärung.</li> </ul>
---	---

9	<p><b>Wer wird Zugang zu den Daten haben und welche Maßnahmen werden getroffen, um die Daten vertraulich zu behandeln?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zugang zu den Daten haben nur die Untersucher und die Studienleiter. Alle elektronischen Dateien sind mit einem Passwort geschützt, das nur die Untersucher und Studienleiter kennen.</li> <li>• Die Daten werden ausschließlich in anonymisierter Form für Publikationszwecke genutzt.</li> </ul>
---	--

10	<p><b>Wird eine Einverständniserklärung von den Teilnehmern erhalten?</b></p> <p>Ja <span style="float: right;">X</span></p> <p>Nein</p> <p>Falls ja, geben Sie genaue Details, wer die Einverständniserklärung bekommt und wie. Nennen Sie alle Schritte, wie die TeilnehmerInnen alle Informationen (zusätzlich zu dem schriftlichen Informationsblatt) bekommen.</p> <p>Alle TeilnehmerInnen werden persönlich mündlich informiert,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wie die Studie abläuft.</li> <li>• dass die Teilnahme freiwillig ist.</li> <li>• dass alle Daten anonym behandelt werden.</li> </ul>
----	--

11	<p><b>Wird eine unterschriebene Einverständniserklärung vorliegen?</b></p> <p>Ja.</p>
----	---

12	<p><b>Wie lang können die TeilnehmerInnen entscheiden, ob sie an der Studie teilnehmen?</b></p> <p>Die TeilnehmerInnen können das Einverständnis zur Teilnahme zu jedem Zeitpunkt der Studie ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zurücknehmen.</p>
----	---

13	<p><b>Werden die TeilnehmerInnen darüber informiert, dass sie jederzeit die Teilnahme zurücknehmen können?</b></p> <p>Ja.</p>
----	---

14	<p><b>Wo wird die Untersuchung stattfinden?</b></p>
----	---

	Praxisklinik Mümmelmannsberg Hamburg
--	--------------------------------------

15	<b>Wie wird die Untersuchung finanziert?</b>  Es fallen lediglich Kosten aus dem Grundfinanzierungsetat des Department Medizintechnik an
----	--

16	<b>Welche Dokumente liegen diesem Antrag bei?</b>  Patienten-Informationsblatt  Einverständniserklärung
----	---

## 17 Literatur

Zanelli A, Fariello R, Boni E, et al., snoring and risk of cardiovascular disease, *Int J Cardiol*, 1991;32:347–51.

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG, Long-term cardiovascular outcome in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study, *Lancet*, 2005;365:1046–53.

Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC, continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk *Am J Respir Crit Care Med*, 2007;176:1274–80.

---

## A3 Aufklärungsbogen MP- Studie



### **Kontakt:**

Projektleitung: Hr. Prof. Dr. med. Jürgen Lorenz  
Tel.: 040 /428 75 - 62 61  
Email: [juergen.lorenz@haw-hamburg.de](mailto:juergen.lorenz@haw-hamburg.de)  
Mobil : 0172-4331315  
Raum: N 5.10

### Studienort und Studienleitung:

Neurozentrum Bergedorf  
Dr. Alaleh Raji (Fachärztin für Neurologie)  
Dr. Gerhard Winkler (Facharzt für Neurologie)  
Glindersweg 80  
21029 Hamburg  
Telefon (040) 72554-2055

## **Information und Aufklärung**

### **Zusammenhang von Riechvermögen und vegetativer Dystonie im Frühstadium des Morbus Parkinson**

Die Hochschule für Angewandte Wissenschaften (Prof. Dr. Jürgen Lorenz) und das Neurozentrum Bergedorf (Dr. med. Alaleh Raji, Dr. med. Gerhard Winkler) möchten Sie bitten an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Wir wollen den Zusammenhang zwischen der Parkinsonerkrankung und der Herztätigkeit untersuchen.

### **Wissenschaftlicher Hintergrund und Ziel dieser Studie**

Der Herzschlag eines gesunden Menschen ist nicht regelmäßig. Die Unregelmäßigkeit des Herzschlages wird durch das so genannte vegetative oder autonome Nervensystem hervorgerufen, das aus zwei „Gegenspielern“ besteht. Der Sympathikus beschleunigt, der Parasympathikus (vom Vagusnerv vermittelt) verlangsamt den Herzschlag. Eine gesunde vegetative, so genannte

sympatho-vagale Balance herrscht, wenn beide in einem ausgeglichenen Verhältnis zu einander den Herzschlag beeinflussen. Wenn man vom Liegen zum Stehen kommt, sorgt das Zusammenspiel auch dafür, dass einem nicht „schwarz vor den Augen wird“, also das Blut nicht in den Beinen versackt und man nicht ohnmächtig wird. Eine solche so genannte orthostatische Dysregulation kann ein Zeichen der Parkinsonerkrankung sein. Mit dem Elektrokardiogramm können wir die sympatho-vagale Balance der Herztätigkeit messen.

Wir vermuten, dass die gestörte sympatho-vagale Balance ein Frühzeichen der Parkinsonerkrankung darstellen könnte, das man durch eine einfache EKG-Messung erfassen kann, bevor ernstere Folgen, etwa Bewusstseinsverluste und Sturzverletzungen auftreten. Eine gesicherte Erkenntnis darüber würde dazu beitragen, Patienten effizient frühzeitig zu behandeln. Ergänzend wollen wir Ihr Riechvermögen überprüfen. Die Testung des Riechvermögens erfolgt mit für diese Zwecke entwickelten und als Medizinprodukte zugelassenen Riechstiften („sniffing sticks“). Die „sniffing sticks“-Testbatterie beinhaltet 48 Stifte, die an ihrer Filzspitze mit unterschiedlichen Duftstoffen, oder geruchslosen Kontrollen gefüllt sind. Nach Entfernung einer Verschlusskappe werden Ihnen die Filzspitzen in 2 cm Entfernung vor die Nasenöffnung gehalten. Sie sollen angeben, welchen Duft, z.B. Banane, Rose oder Kaffee, Sie riechen. Einschränkungen des Riechvermögens können Frühzeichen einer Parkinsonerkrankung sein und wir wollen untersuchen, ob diese mit den mittels EKG erfassbaren vegetativen Veränderungen einhergehen.

### **Wie läuft die Untersuchung ab?**

Zusammen mit diesem Aufklärungsschreiben wird Ihnen ein Fragebogen ausgehändigt, der klären soll, ob Sie für diese Untersuchung geeignet sind. Direkt vor den Messungen erhalten Sie einen zweiten Fragebogen, mit dem Ihr aktuelles Wohlbefinden erfasst wird. Während der Versuche registrieren wir bei Ihnen die Herztätigkeit mittels Elektrokardiogramm (EKG) und zeichnen zeitgleich die Atmung mit einem Brustgurt auf. Damit Sie einen regelmäßigen Atemrhythmus einhalten, folgen Sie mit Ein- und Ausatmung einem Rhythmus, der Ihnen anhand eines akustischen Signals über Kopfhörer vorgegeben wird. Außerdem führen wir im Wechsel eine EKG-Messung im Liegen und im Sitzen

durch. Ein Messblock dauert 2 Minuten. Zur Ableitung des EKG verwenden wir zertifizierte und zugelassene EKG-Geräte. Die Testung des Riechvermögens erfolgt mit für diese Zwecke entwickelten und als Medizinprodukte zugelassenen Riechstiften („sniffing sticks“).

Von diesen Versuchen gehen nach bestem Wissen und Gewissen keinerlei Risiken für Sie aus. Die EKG-Untersuchung sowie die Testung mit den Riechstiften sind völlig unbelastend. Die Leiter der Studie, Dr. Alaleh Raji, Dr. Gerhard Winkler und Prof. Dr. Jürgen Lorenz sind Ärzte. Die persönlichen Daten und Ihre Messwerte werden anonymisiert und für Dritte unzugänglich, auf einem passwortgeschützten Laptop-PC aufbewahrt. Sie werden ausschließlich für die Zwecke dieser Studie verwendet und nicht zu Diagnose- oder Therapie Zwecken herangezogen.

Sie haben zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit, die Messungen abubrechen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. Die von Ihnen erhobenen Daten werden dann vernichtet. Die Teilnahme an der Studie ist absolut freiwillig.

## A4 Aufklärungsbogen OSAS- Studie



**Kontakt:**

Projektleitung: Hr. Prof. Dr. Lorenz  
Tel.: 040 /428 75 - 62 61  
Email: juergen.lorenz@haw-hamburg.de  
Raum: N 5.10

Dieba.Ayasi@haw-hamburg.de  
Tasmia.Khokhar@haw-hamburg.de  
Derya.Domac@haw-hamburg.de

## Information und Aufklärung

### **Einfluss des Schnarchens mit und ohne obstruktive Schlafapnoe auf die Herzschlagunregelmäßigkeit im Elektrokardiogramm (EKG)**

Die Hochschule für Angewandte Wissenschaften (Prof. Dr. Jürgen Lorenz) und die Praxisklinik Mümmelmannsberg (Dr. Egbert Happe) möchten Sie bitten an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Wir wollen den Zusammenhang zwischen Schnarchen mit und ohne Schlafapnoe und der Herztätigkeit untersuchen.

#### **Wissenschaftlicher Hintergrund und Ziel dieser Studie**

Der Herzschlag eines gesunden Menschen ist nicht regelmäßig. Die Unregelmäßigkeit des Herzschlages wird durch das so genannte vegetative Nervensystem hervorgerufen, das aus zwei „Gegenspielern“ besteht. Der Sympathikus beschleunigt, der Parasympathikus (vom Vagusnerv vermittelt) verlangsamt den Herzschlag. Eine gesunde vegetative, so genannte sympatho-vagale Balance, herrscht, wenn beide in einem ausgeglichenen Verhältnis zueinander den Herzschlag beeinflussen. Bei gestörtem Nachtschlaf kann es zu einem Ungleichgewicht kommen, das auf die Dauer möglicherweise eine Belastung für das Herzkreislaufsystem darstellt. Mit dem Elektrokardiogramm (EKG) können wir die sympatho-vagale Balance der Herztätigkeit messen.

Schnarchen ist ein häufiges Phänomen des Schlafes. Meistens ist es gesundheitlich harmlos. Es kann aber auch ein Zeichen einer gestörten Sauerstoffversorgung während des Schlafes sein. Man spricht dann von einer Schlafapnoe. Patienten mit Schlafapnoe können häufig in der Nacht aufwachen und tagsüber durch extreme Müdigkeit geplagt werden. Der Sauerstoffmangel kann zudem das Gehirn, das Herz und andere Organe schädigen. Wir vermuten, dass die gestörte sympatho-vagale Balance ein Frühzeichen darstellen könnte, das man durch eine einfache EKG-Messung erfassen kann, bevor ernstere Folgen der Schlafapnoe auftreten. Eine gesicherte Erkenntnis darüber würde dazu beitragen, Patienten mit Schlafapnoe effizient frühzeitig zu behandeln.

### **Wie läuft die Untersuchung ab?**

Zusammen mit diesem Aufklärungsschreiben wird Ihnen ein Fragebogen ausgehändigt, der klären soll, ob Sie für diese Untersuchung geeignet sind. Direkt vor den Messungen erhalten Sie einen zweiten Fragebogen, mit dem Ihr aktuelles Wohlbefinden erfasst wird. Während der Versuche registrieren wir bei Ihnen die Herztätigkeit mittels Elektrokardiogramm (EKG) und zeichnen zeitgleich die Atmung mit einem Brustgurt auf. Damit Sie einen regelmäßigen Atemrhythmus einhalten, folgen Sie mit Ein- und Ausatmung einem Rhythmus, der Ihnen anhand eines akustischen Signals über Kopfhörer vorgegeben wird. Außerdem führen wir im Wechsel eine EKG-Messung im Liegen und im Sitzen durch. Ein Messblock dauert 2 Minuten. Zur Ableitung des EKG verwenden wir zertifizierte und zugelassene EKG-Geräte.

Von diesen Versuchen gehen nach bestem Wissen und Gewissen keinerlei Risiken für Sie aus. Die persönlichen Daten und Ihre Messwerte werden anonymisiert und für Dritte unzugänglich aufbewahrt. Sie werden ausschließlich für die Zwecke dieser Studie verwendet.

Sie haben zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit, die Messungen abubrechen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. Die Teilnahme an der Studie ist absolut freiwillig.

## A5 Einverständniserklärung MP



**Kontakt:**

HAW-Projektleitung:

Prof. Dr. med. Jürgen Lorenz  
Tel.: 040 /428 75 - 62 61  
Email: [juergen.lorenz@haw-hamburg.de](mailto:juergen.lorenz@haw-hamburg.de)  
Mobil : 0172-4331315  
Raum: N 5.10

Studienort und Studienleitung:

Neurozentrum Bergedorf  
Dr. Alaleh Raji (Fachärztin für Neurologie)  
Dr. Gerhard Winkler (Facharzt für Neurologie)  
Glindersweg 80  
21029 Hamburg  
Telefon (040) 72554-2055

## Einverständniserklärung zur Studie

### Zusammenhang von Riechvermögen und vegetativer Dystonie im Frühstadium des Morbus Parkinson

Studienteilnehmer (Name, Vorname)

.....

Geburtsdatum

.....

Datum der Aufklärung

.....

Hiermit bestätige ich, dass ich schriftlich über die oben genannte Studie aufgeklärt und informiert worden bin. Auch die Ziele und die Risiken dieser Studie wurden mir mitgeteilt und ich bin mit der Durchführung dieser Studie einverstanden. Ich hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen, die mir vollständig und verständlich beantwortet wurden.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zurückziehen kann.

□

Hamburg, den

.....

Versuchsteilnehmer

.....

(Unterschrift des Studienteilnehmers)

Aufklärende Person

.....

(Unterschrift der aufklärenden

Person)

Projektleitung (HAW)

.....

## A6 Einverständniserklärung OSAS



**Kontakt:**

Projektleitung: Hr. Prof. Dr. Lorenz  
Tel.: 040 / 428 75 - 62 61  
Email: juergen.lorenz@haw-hamburg.de  
Raum: N 5.10

### **Einverständniserklärung zur Studie**

#### **Einfluss des Schnarchens mit und ohne obstruktive Schlafapnoe auf die Herzschlagunregelmäßigkeit im Elektrokardiogramm (EKG)**

Studienteilnehmer (Name, Vorname)

.....

Geburtsdatum

.....

Datum der Aufklärung

.....

Hiermit bestätige ich, dass ich schriftlich über die oben genannte Studie aufgeklärt und informiert worden bin. Auch die Ziele und die Risiken dieser Studie wurden mir mitgeteilt und ich bin mit der Durchführung dieser Studie einverstanden. Ich hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen, die mir vollständig und verständlich beantwortet wurden.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zurückziehen kann.

□

Hamburg, den

.....

Versuchsteilnehmer

.....

(Unterschrift des Studienteilnehmers)

Aufklärende Person

.....

(Unterschrift der aufklärenden

Person)

Projektleitung (HAW)

.....

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Es wurden für die Erstellung der Masterarbeit nur die ausdrücklich benannten Quellen benutzt.

Hamburg, den 01.04.2014

.

Unterschrift