

---

## Zum Verhalten der Herzfrequenzvariabilität im Zyklusverlauf<sup>1</sup>

Lars Brechtel (Projektleiter), Roland Wolff

Humboldt-Universität zu Berlin

Institut für Sportwissenschaft, Abt. Sportmedizin

### 1 Problem

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) ist mit der Weiterentwicklung von Soft- und Hardware sowie mathematischer Verfahren zunehmend in das sportmedizinische Interesse gerückt [6, 8, 13, 19, 25]. Während die HRV im klinischen Alltag, insbesondere die Anwendung in der Pädiatrie, im Neonatalbereich und unter Geburt [17, 18] sowie als prädiktiver Parameter für maligne Rhythmusstörungen in der kardialen Rehabilitation, zunehmend Verbreitung findet [27, 28, 29, 30], haben die verschiedenen Bestimmungsmethoden der HRV in der sportmedizinischen Praxis noch keine allgemein akzeptierte Anwendung erfahren. Ebenso wenig wie sich im klinischen Alltag aus z.B. einer eingeschränkten HRV im Sinne einer Frequenzstarre derzeit therapeutische Konsequenzen ziehen lassen, lässt sich derzeit eine wissenschaftlich begründete Aussage zur Trainingsüberwachung und -steuerung treffen, obwohl Publikationen bereits Beziehungen zwischen hochfrequenten Oszillationen und dem anaeroben Schwellenbereich [2] sowie einen Shift zugunsten sympathikusdominierter Parameter nach einer intensiven Trainingsphase von Mittelstreckenläufern aufzeigten [19]. Die Anwendung von Parametern der Zeit- als auch Frequenzdomäne wird derzeit dennoch aufgrund der Bereitstellung durch Herstellerfirmen von ambulanten Herzfrequenzmonitoren unkritisch forciert. Hierbei existiert aufgrund moderner rechentechnischer Möglichkeiten eine Vielzahl von Parametern, wobei oftmals deren primäre physiologische Bedeutung nicht vollständig geklärt ist und eine Deutung im Zusammenhang mit leistungssportlichem Training derzeit von wissenschaftlicher Seite aus nicht gerechtfertigt ist. Die oftmals postulierten diagnostischen Möglichkeiten (z.B. Orthostasetest) zur frühzeitigen Diagnose eines drohenden Überbelastungs- oder Übertrainingszustandes sind bisher prospektiv nicht überprüft, sondern nur vereinzelt trainingsbegleitend beschrieben worden [19]. Andererseits erlaubt die HRV eine wiederholte nicht-invasive Einsicht in den Status und in temporäre Veränderungen des autonomen Nervensystems, wenn unter Einhaltung von Standards der „Task Force“ [24] moderne lineare und nonlineare Analysemethoden verwendet werden [22, 27, 28, 29, 30]. Aufgrund der nicht-invasiven und einfachen Messung würde die HRV bei entsprechender Reduzierung auf

---

<sup>1</sup> VF 0407/01/31/2002-2003

praktikable Aussagen bei Athleten und Trainern eine breite Akzeptanz finden, da die Anwendung von mobilen Herzfrequenzgeräten bereits derzeit weit verbreitet ist.

Hierbei müssten jedoch physiologische Rhythmen in die Beurteilung mit einfließen. Oftmals werden neben externen Störgrößen, wie Trainingsumfang und -intensität, jedoch intrinsische Einflussfaktoren wie Stoffwechsellage (z.B. aktuelle Energiebereitstellung), spontane Atemfrequenz und -tiefe sowie der Blutdruck nicht berücksichtigt. Insbesondere fehlen derzeit wissenschaftliche Studien, welche die Kohärenz der Spontanatmung bei der Bestimmung von Parametern der HRV im Zusammenhang mit leistungssportlichem Training einschließt.

Des Weiteren haben sowohl physiologische als auch sportmedizinische Studien bisher im Erwachsenenalter überwiegend bzw. ausschließlich männliche Probanden bzw. Patienten untersucht. Die Datenlage bezüglich weiblicher Individuen ist unzureichend, sportmedizinische Studien fehlen gänzlich. Da jedoch aufgrund der zyklusbedingten hormonellen Änderungen sportmedizinische Studienergebnisse bezüglich HRV, welche an Männern gewonnen wurden, auf Frauen nicht ohne weiteres übertragen werden dürfen, ist eine praxisorientierte Anwendung bei Athletinnen derzeit nicht gerechtfertigt. So ist beispielsweise seit den Anfängen der EKG-Aufzeichnung beschrieben, dass die unkorrigierte QT-Zeit gleich oder erniedrigt sowie das korrigierte QT-Intervall länger als bei männlichen Vergleichspersonen [1, 3, 5] ist, was auf eine erhöhte Herzfrequenz in Ruhe bei weiblichen Individuen [9] zurückgeführt wird. Geschlechtsspezifische Unterschiede kardialer Parameter werden oftmals auf myokardiale und/oder auf den autonomen Tonus wirkende Effekte weiblicher und/oder männlicher Sexualhormone zurückgeführt. Östrogen erniedrigt z.B. die  $\beta$ -Rezeptorensensitivität [7],  $\alpha_2$ -Rezeptoraffinität [14] sowie die Katecholaminikinetik [16]. Ryan et al. konnten höhere hochfrequente Fluktuationen (HF) und eine größere Komplexität der Herzfrequenzdynamik („approximate entropy“) sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Frauen in liegender Position im Vergleich zu männlichen Vergleichspersonen finden [20], wobei eine Zuordnung zum Zyklus jedoch nicht erfolgte. Da Ryan et al. jedoch auch postmenopausal höhere Werte dieser Parameter fanden, wurde ein Östrogeneinfluss in der Diskussion negiert. In der Kritik ihrer eigenen Methoden wiesen Ryan et al. insbesondere auf die fehlende Überprüfung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, welche insbesondere die HF beeinflussen kann, sowie auf die fehlende Messung des Atemzugvolumens während der Registrierung des EKG hin. Barnett et al. fanden eine höhere Herzfrequenz (HF), analog zu Ryan et al. verstärkt hochfrequente Fluktuationen sowie einen geringeren Anstieg des LF-Bereichs für den Blutdruck nach orthostatischem Test, was die Autoren zur Annahme eines verstärkten Parasympathikustonus bei Frauen veranlasste [4]. Dies bestätigen ebenfalls die Daten von Kuo et al. [15]. Auch konnten Saleh und Connel nach  $17\beta$ -Östradiol-Applikation einen erhöhten zentral

vermittelten Parasympathikustonus in männlichen Ratten induzieren [21]. Sita und Miller wiesen in der Lutealphase eine höhere HF und eine erhöhte myokardiale sympathische Aktivität – unter Ruhebedingungen und psychophysiologischen Stresssituationen – als in der Follikelphase nach [23]. Christ et al. konnten unter einer kombinierten Östrogen-/Progesteringabe im Vergleich zu einer isolierten Östrogensubstitution sowohl für Parameter der Zeitdomäne (pNN50 und RMSSD) als auch für die Total Power (TP) erniedrigte Werte bei einer erhöhten Herzfrequenz bei postmenopausalen Frauen und Kontrollpersonen feststellen [10], wobei verschiedene Progestagene unterschiedlich stark die obigen Parameter erniedrigten [11]. Erniedrigte zeitdomänbasierte Parameter für Frauen bis 30 Jahren fand auch die Arbeitsgruppe um Umetani, welche jedoch nur gepoolte Daten ohne Zuordnung der Zyklusphasen verwendeten [26].

Auf Grund der derzeit fehlenden Datenlage wurde deshalb in einem ersten Schritt überprüft, ob ein zyklusabhängiger Einfluss auf Parameter der HRV bei ausdauertrainierten Frauen besteht. Hierzu wurde eine Gruppe von Frauen mit einem stabilen Zyklus zu definierten Phasen untersucht. Als Kontrollgruppen wurden sowohl inaktive bzw. niedrig trainierte, jedoch nicht spezifisch ausdauertrainierte Frauen als auch trainierte und untrainierte Männer rekrutiert, um längerfristige Variationen der HRV zu berücksichtigen. Bei den Männern soll des Weiteren überprüft werden, ob das männliche Sexualsteroid (freies) Testosteron einen Einfluss auf die HRV ausübt.

## 2 Methoden

Es wurden jeweils 15 ausdauertrainierte (Trainingsumfang  $\geq 5$  h/Woche sowie  $VO_{2max} > 50$  ml/kg) bzw. inaktive bis niedrig trainierte (Trainingsumfang  $< 2$  h/Woche) normotensive Frauen mit stabilem Zyklus und ohne Einnahme oraler Ovulationshemmer im Alter von 20-35 Jahren untersucht. Im ersten Monat erfolgte die tägliche Messung der Basaltemperatur zur Feststellung eines regulären Zyklus. Im zweiten Monat wurde die morgendliche HRV im Rahmen eines Orthostasetestes (15 min Ruhe, 20 min Aufzeichnung im Liegen, 10 min Aufzeichnung im Stehen, 20 min Aufzeichnung im Liegen) einmal Menstrual-, dreimal je Follikel- und Lutealphase sowie je einmal zum Ovulationszeitpunkt bestimmt. Parallel erfolgten Blutentnahmen zur Zyklusüberwachung (Bestimmung von LH, FSH, Östradiol und Progesteron, Immulite, DPC Biermann, Bad Nauheim). Des Weiteren wurden täglich Schlafdauer, sportlichen Aktivitäten, Alkoholgenuss sowie sonstige außergewöhnliche Ereignisse registriert. Als Kontrollgruppe dienten zwei Gruppen mit jeweils 15 trainierten (Trainingsumfang  $\geq 5$  h/Woche sowie  $VO_{2max} > 55$  ml/kg) bzw. untrainierten Männern, welche achtmal in einem Monat nach gleichem Schema untersucht wurden.

Die EKG-Aufzeichnungen (Multikanal-Aufzeichnungen mit 1.000 Hz, 12bit-D/A-Wandlung, EKG-Verstärker der Firma Biovison, DAQ-Card und Software DasyLab der Firma National Instruments) erfolgten jeweils zum identischen Tageszeitpunkt. Die R-Detektion erfolgte mittels der Software LibRasch (R. Schneider, TU München). Nach visueller Inspektion und Elimination von Artefakten (technische Artefakte sowie supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen) mittels „adaptive filtering procedure“ nach Wessel et al. [31] wurden die NN-Intervalle üblichen Algorithmen der Zeit- (SDNN, SDANN1, RMSSD, PNN50, HRV-Triangular-Index)) und Frequenzdomäne (Total Power, VLF, nicht- und normalisierte LF und HF sowie LF/HF-Ratio) zugeführt. Als Einschlusskriterium wurde eine Grenze von weniger als sechs biologische Artefakte je Minute sowie ein regulärer Zyklus anhand der Hormonprofile definiert.

Bei Vorliegen nicht-normal verteilter Daten erfolgte die Hypothesen-Überprüfung mittels nicht-parametrischer Tests (Kruskal-Wallis-ANOVA, Wilcoxon-Test). Das Verhalten der Subgruppen im zeitlichen Verlauf wurde mittels der MANOVA mit Messwiederholung überprüft. Hierbei wurde aufgrund der Messwiederholungen sowie der Vielzahl an getesteten Parametern eine  $\alpha$ -Adjustierung nach Bonferroni vorgenommen. Die Überprüfung von Zusammenhängen erfolgte mittels der Spearman-Korrelation. Dargestellt werden jeweils Median und Quartile.

### 3 Ergebnisse

Nach oben genannten Einschlusskriterium konnten die Daten für 13 trainierte und 12 untrainierte Frauen sowie 13 trainierte und 15 untrainierte Männer analysiert werden. Für alle Parameter der Zeit- und Frequenzdomäne zeigte sich eine signifikant höhere Variabilität für die trainierten Probanden (jeweils  $p < 0,001$ ), wobei die Reaktionsmuster auf Orthostasebelastungen jedoch durch den Zustand der Leistungsfähigkeit und das Geschlecht unbeeinflusst blieben. Im zeitlichen Verlauf ergab sich für keinen der analysierten Parameter ein signifikanter Unterschied. Insbesondere konnte kein signifikanter Unterschied im Zyklusverlauf nachgewiesen werden (siehe Abbildung 1). Es wurde überwiegend auch kein differentes Verhalten der HRV-Parameter im Zyklusverlauf zwischen trainierten und untrainierten Frauen gefunden. Lediglich die Schwankungen der RMSSD und pNN50 im Liegen waren für die untrainierten Frauen signifikant ausgeprägter ( $p < 0,011$  bzw.  $p < 0,0175$ ). Sämtliche durchgeführten linearen und nicht-linearen Regressionsanalysen ergaben keine prediktiven Zusammenhänge zwischen den HRV-Parametern einerseits und den Konzentrationen von Östradiol, Progesteron, Testosteron, FSH und LH sowie der Insulin- und Blutglukosekonzentration, den Elektrolyten Kalium, Magnesium und dem Hämatokrit andererseits. Auch konnten keine Zusammenhänge zwischen den

trainingsanamnestischen Daten, der  $VO_{2max}$ , der Schlafdauer, den Skalen des „Profile of Mood States“ (POMS) und dem Alkoholkonsum gefunden werden.

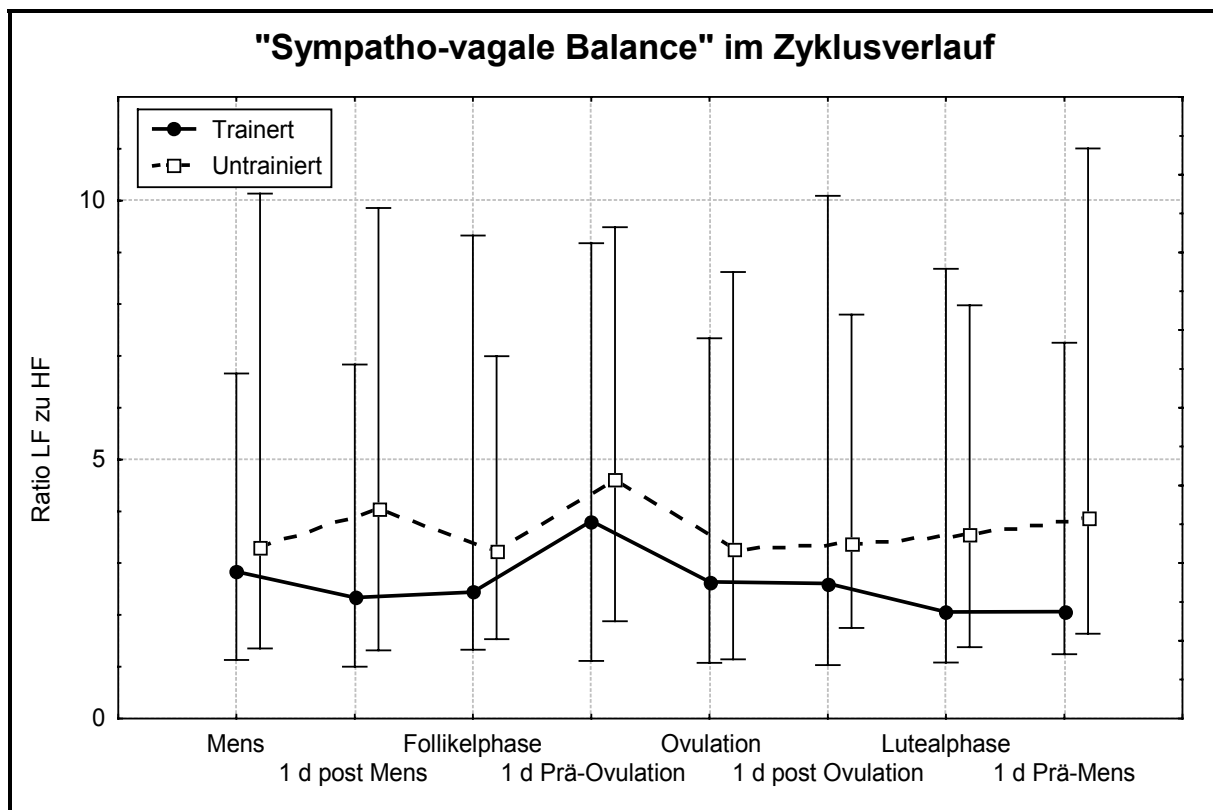


Abb. 1: Ratio LF zu HF als Ausdruck der „sympatho-vagalen Balance“: Unabhängigkeit vom Zykluszeitpunkt, jedoch Beeinflussung durch die Leistungsfähigkeit

#### 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde überprüft, ob ein zyklusabhängiger Einfluss auf Parameter der HRV bei ausdauertrainierten sowie untrainierten Frauen und männlichen Kontrollpersonen besteht. Die in der Literatur jedoch ohne Zuordnung zum Zyklus beschriebene höhere hochfrequente Fluktuation und größere Komplexität der Herzfrequenzdynamik [4, 15, 20, 23, 26] konnte in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden. Lediglich für ausgewählte Parameter der Zeitdomäne (pNN50 und RMSSD) wurde eine stärkere Fluktuation für untrainierte Frauen analog zu Christ et al. [10] gefunden. Die in dieser Studie erhobenen Befunde weisen auf eine gute Reproduzierbarkeit von Bestimmungen der HRV nicht nur bei Männern hin, sondern auch auf eine Unabhängigkeit vom Zyklusverlauf bei nicht Hormon-substituierten Frauen. Bei nicht in psychophysiologischen Stresssituationen befindlichen trainierten bis hochausdauertrainierten Individuen scheint somit die methodische Voraussetzung der Reproduzierbarkeit gegeben zu sein. Ein Einfluss der Sexualsteroid Östradiol und Progesteron scheint nicht vorhanden zu sein bzw.

durch Adaptationen an die veränderlichen Konzentrationen sich nicht auf die Effektorgrößen der autonomen Regulation auszuwirken. Ein ausdauerorientiertes Training scheint den zyklusbedingten Einfluss auf die HRV-Parameter zu minimieren, wie aus den geringeren Fluktuationen der pNN50 und RMSSD bei trainierten Frauen sichtbar wird.

Zusammenfassend scheint eine Zyklusabhängigkeit der autonomen Regulation bei trainierten Frauen nicht zu bestehen. Somit scheinen nach derzeitiger Datenlage die potentiellen diagnostischen Möglichkeiten zur frühzeitigen Diagnose eines drohenden Überbelastungs- oder Übertrainingszustandes nicht durch den (Zyklus-) Zeitpunkt der HRV-Bestimmung beeinträchtigt zu sein. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die o.g. Aussagen nur für nicht Hormon-substituierte Frauen gelten. Inwieweit diese Befunde auch für Athletinnen mit Applikation von synthetischen Östrogenen und Progestagenen gelten, sollte in weiteren Studien abgeklärt werden, da einerseits für vermutlich untrainierte Probandinnen Veränderungen im Sinne einer eingeschränkten HRV beschrieben wurden [10, 11, 26] und andererseits die Mehrzahl der im Leistungssport aktiven Sportlerinnen Kontrazeptiva anwendet.

## 5 Literatur:

1. Adams, W. (1936). The normal duration of the electrocardiographic ventricular complex. *J Clin Invest*, 15, 335-342.
2. Anosov, O., Patzak, A., Kononovich, Y. & Persson, P.B. (2000). High-frequency oscillations of the heart rate during ramp load reflect the human anaerobic threshold. *Eur J Appl Physiol*, 83, 388-394.
3. Ashman, R. & Hull, E. (1945). Essentials of electrocardiography. In R. Ashman & E. Hull (eds.), *Essentials Electrocardiography* (S. 10-30). New York.
4. Barnett, S.R., Morin, R.J., Kiely, D.K. et al. (1999). Effects of Age and Gender on Autonomic Control of Blood Pressure Dynamics. *Hypertension*, 33, 1195-1200.
5. Bazett, H. (1920). An analysis of the time relationship of electrograms. *Heart*, 7, 353-370.
6. Bentele, M. (2000). Herzfrequenzvariabilität (HRV) als Parameter für Sport und Sportmedizin. *dvs-Informationen*, 15 (2), 36.
7. Black, D.J., Fregly, M.J., Thrasher, T.N. & Moreland, A.F. (1976). Reduced beta adrenergic responsiveness in rats treated with estrogenic agents. *J Pharmacol Exper Ther*, 197, 362-370.
8. Boutcher, S. H., Nugent, F.W., McLaren, P.F. & Weltman, A. (1998). Heart period variability of trained and untrained men at rest and during mental challenges. *Psychophysiology*, 35, 16-22.
9. Burke, J., Goldberger, J., Ehlert, F., Kruse, J., Parker, M. & Kadish, A. (1993). Gender differences in the heart rate before and after autonomic blockade: are they truly gender related? *Circulation*, 88, 145.

10. Christ, M., Seyffart, K. & Wehling, M. (1999). Attenuation of heart-rate variability in postmenopausal women on progestin-containing hormone replacement therapy. *Lancet*, 353, 1939-1940.
11. Christ, M., Seyffart, K., Tillmann, H.C. & Wehling, M. (1999). Heart-rate variability and hormone replacement therapy. *Lancet*, 354, 1303.
12. Gerritsen, J., Dekker, J.M., Ten Voorde, B.J. et al. (2000). Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn study. *Diabetologica*, 43, 561-570.
13. Gonzalez-Camarena, R., Carrasco-Sosa, S., Roman-Ramos, R. et al. (2000). Effect of static and dynamic exercise on heart rate and blood pressure variabilities. *Med Sci Sports Exerc*, 32 (10), 1719-1728.
14. Karkanias, G. & Etgen, A. (1994). Estradiol reduction of the agonist high affinity form of the  $\alpha$ 2-adrenoreceptor in the hypothalamus of female rats: identification as the  $\alpha$ 2d subtype. *Mol Pharmacol*, 45, 509-516.
15. Kuo, T.B.J., Lin, T., Yang, C.C.H., Li, C.L., Chen, C.F. & Chou, P. (1999). Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am. J. Physiol.*, 277 (Heart Circ. Physiol. 46), H2233–H2239.
16. Marshall, J. (1981). Effects of ovarian steroids and pregnancy on adrenergic nerves and oviduct. *Am J Physiol*, 240, C165-C173.
17. Patzak, A., Mrowka, R., Springer, S. et al. (2000). Herzfrequenzvariabilität – Methoden, Physiologie und Applikation im pädiatrischen Schlaflabor. *Wien Klin Wochenschr*, 112 (5), 234-250.
18. Patzak, A., Lipke, K., Orlow, W. et al. (1996). Development of heart rate power spectra reveals neonatal peculiarities of cardiorespiratory control. *Am J Physiol*, 271 (Regulatory Integrative Comp Physiol 40), R1025-R1032.
19. Pichot, V., Roche, F. & Gaspoz, J.M. (2000). Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Med Sci Sports Exerc*, 32 (10), 1729-1736.
20. Ryan, S.M., Goldberger, A.L., Pincus, S.M., Mietus, J. & Lipsitz, L.A. (1994). Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol*, 24 (7), 1700-1707.
21. Saleh, B., Tarek, M. & Connell, B.J. (1999). Centrally mediated effect of 17 $\beta$ -estradiol on parasympathetic tone in male rats. *Am J Physiol* 276 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 45), R474–R481.
22. Saporin, P.I., Zaks, M.A., Voss, A. & Anishchenko, V.S. (1996). Reconstruction and structure of electrocardiogram phase portraits. *Physical Review*, 54 (1), 737-742.
23. Sita, A. & Miller, S.B. (1996). Estradiol, progesterone and cardiovascular response to stress. *Psychoneuroendocrinology*, 21 (3), 339-346.
24. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation*, 93, 1043-1065.

25. Tulppo, M.P., Hughson, R.L., Mäkikallio, T.H. et al. (2001). Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280, H1081–H1087.
26. Umetani, K., Singer, D.H., McCraty, R. & Atkinson, M. (1998). Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *J Am Coll Cardiol*, 31, 593–601.
27. Voss, A., Kurths, J., Kleiner, H.J. et al. (1996). The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovascular Research*, 31, 419-433.
28. Voss, A., Wessel, N., Kleiner, H.J., Kurths, J. & Dietz, R. (1997). Nonlinear dynamics in cardiovascular diseases. *Nonlinear analysis, theory, methods & applications*, 30 (2), 935-941.
29. Voss, A., Hnatkova, K., Wessel, N. et al. (1998). Multiparametric Analysis of heart rate variability used for risk stratification among survivors of acute myocardial infarction. *Pace*, 21, 186-192.
30. Wessel, N., Ziehmann, C., Kurths, J. et al. (2000). Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates. *Physical Review E*, 31 (1), 733-739.
31. Wessel, N., Voss, A., Malberg, H. et al. (2000). *Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data*. *Herzschr Elektrophys*, 11 (3), 159-173.