

Aus der Klinik für Kinder und Jugendmedizin

Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim

Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg

ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. Reiner Buchhorn

**Inadäquate Sinustachykardie: Kardiovaskuläre Risikostratifizierung
und Therapiekontrolle mittels Langzeit-EKG Daten von Jugendlichen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Semanur Sevgin

aus (Lauda-Königshofen)

Lauda, Oktober 2022

Referentenblatt

Referentin: Prof. Dr. med. Reiner Buchhorn

Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. med. Stefan Störk

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Prodekanin: Prof. Dr. Nurcan Üçeyler, MHBA

Tag der mündlichen Prüfung: 07.08.2023

Die Promovendin ist Ärztin

Es muss von Herzen kommen, was auf Herzen wirken soll

– Johann Wolfgang von Goethe

Inhaltsverzeichnis

Referentenblatt.....	2
1 Einleitung	5
1.1. Inadäquate Sinustachykardie	5
1.2. Herzfrequenzvariabilität	7
1.3. Omega-3-Fettsäuren.....	10
1.4. ADHS und Methylphenidat	10
2 Material und Methoden	13
3 Ergebnisse	19
3.1. Patientengruppen und anthropometrische Messergebnisse	19
3.3. Risikostratifizierung der inadäquaten Sinustachykardie	23
3.4. Risikostratifizierung eines erhöhten Blutdrucks.....	24
3.5. Der Effekt von Methylphenidat auf die HRV-Parameter	25
3.6. Der Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die HRV-Parameter	27
4 Diskussion	29
4.1. Limitationen der Doktorarbeit	31
5 Zusammenfassung	32
6 Literaturverzeichnis.....	33
7 Appendix	38
I. Abkürzungsverzeichnis.....	38
II. Abbildungsverzeichnis	40
III. Tabellenverzeichnis.....	40
IV. Danksagung.....	41
V. Lebenslauf	42
VI. Eigene Veröffentlichung und Kongressteilnahme – PLOS ONE	44

1 Einleitung

Das posturale Tachykardiesyndrom, engl. postural tachycardia syndrome (POTS), die inadäquate Sinustachykardie, engl. inappropriate sinus tachycardia (IST) und vasovagale Synkopen sind häufige Erkrankungen des autonomen Nervensystems bei Kindern und Erwachsenen. Sie bleiben oft unentdeckt, obwohl sie mit einer erhöhten Morbidität einhergehen. Allerdings gibt es hierzu bereits Publikationen, die Ärzten und Ärztinnen genau diese Thematik veranschaulichen und hierzu entsprechende Therapieoptionen empfehlen. (Raj & Sheldon, 2016) In dieser Doktorarbeit wird der Schwerpunkt auf die IST gelegt.

1.1. Inadäquate Sinustachykardie

Die inadäquate Sinustachykardie, kurz IST wird definiert als symptomatische Sinustachykardie mit einer Herzfrequenz von über 100 Schlägen/min oder eine durchschnittliche 24-Stunden Herzfrequenz von >90 Schlägen/min jeweils in Ruhe- und Wachphasen ohne das Vorhandensein einer sekundären Ursache. Die IST gehört zu den Supraventrikulären Sinustachykardien (SVT) und kann auch inapparent als Zufallsbefund diagnostiziert werden. (Sheldon et al., 2015)

Einige Autoren beschreiben die IST auch als eine Sonderform der fokale atrialen Tachykardien (FAT). (S. Willems, 2007)

Über die Prävalenz, Diagnosekriterien und Therapie insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ist allerdings insgesamt wenig bekannt.

Zu Grunde liegende Physiologie

Die Pathophysiologie dahinter ist bisher nicht vollständig geklärt. Die primäre Erregungsbildung für einen normalen Herzschlag und Herzrhythmus entsteht im Sinusknoten (SA Knoten). Er wird von multiplen Faktoren, die das Sympathische und das Parasympathische System beeinflussen, getriggert oder gedämpft. Der normale Herzschlag liegt somit zwischen 60-100 Schlägen/min. Eine physiologische Sinustachykardie entsteht zum Beispiel unter emotionalem Stress, körperlicher Belastung oder als Bedarfstachykardie bei Fieber, Anämie oder Hyperthyreose. Die IST

hingegen ist weder mit einer strukturellen Herzerkrankung noch anderen sekundären Ursachen in Verbindung zu bringen.

Erkrankungen, die die Automatie des Sinusknoten erhöhen, aber auch eine Hypersensitivität der Beta-Adrenorezeptoren, eine Störung in der neurohormonalen Regulierung sowie reduzierte parasymphatische Aktivitäten können die Entstehung einer IST begünstigen.

Der pathophysiologische Hintergrund ist hierbei eine gesteigerte Automatie des Sinusknotens beziehungsweise (bzw.) eine abnorme autonome Regulation durch eine überschießende sympathische und reduzierte parasymphatische Aktivität.

Symptome einer IST können sich in Form von Palpitationen, Schwäche, Abgeschlagenheit und Schwindel präsentieren. (Yasin, Vaidya, Chacko, & Asirvatham, 2018)

Diagnose und Therapie

Zunächst einmal sollten anhand der Anamnese, der klinischen Untersuchungsbefunde sowie der Labordiagnostik und gegebenenfalls weitere Diagnostikmethoden sekundäre Ursachen ausgeschlossen werden. Die Durchführung eines Langzeit-EKGs kann die Verdachtsdiagnose endgültig bestätigen.

Eine sorgfältige ärztliche Betreuung und gegebenenfalls Einleitung einer symptomatischen Therapie ist daher oft unumgänglich, da der psychosoziale Aspekt einen ernstzunehmenden Einfluss auf die Lebensqualität dieser Patienten hat.

Angefangen mit Änderungen des bisherigen Lebensstils bis hin zur psychiatrischen Betreuung gibt es einige konservative Optionen die sicherlich in Erwägung gezogen werden sollten. Medikamentöse Möglichkeiten gibt es leider nur wenige. Betablocker werden zwar oft als empirische Therapie in der Erstbehandlung verschrieben, allerdings werden diese nicht empfohlen. Im Gegenteil, sie können sogar Nebenwirkungen hervorrufen und sind oft ineffektiv. (Sheldon et al., 2015)

Insbesondere eine Therapie mit Ivabradin – welches die sogenannten funny channels (I_f-Kanäle) im Sinusknoten hemmt – zeigte bei 70 % der Patienten einen Erfolg. (Cappato et al., 2012) Es bewirkt eine Reduktion der Herzfrequenz ohne dabei die Hämodynamik zu beeinflussen. Darüber hinaus sind weitere Therapiemöglichkeiten sehr limitiert.

1.2. Herzfrequenzvariabilität

Als Herzfrequenzvariabilität, engl. Heart rate variability (HRV) werden Schwankungen aufeinanderfolgender Herzschläge bezeichnet, die im Sinusrhythmus über einen definierten Zeitraum erfasst werden. Diese können als Kurzzeit-HRV (Minuten) oder als Langzeit-HRV (bis zu 24-Stunden) gemessen werden. Eine gesunde Herzfrequenz schwankt kontinuierlich und kann sich den momentanen Erfordernissen somit schnell anpassen. Diese können physische aber natürlich auch psychische Belastungssituationen sein. (Shaffer & Ginsberg, 2017)

Die HRV ist deshalb als eine nichtinvasiv gemessene Messgröße ein sinnvoller Maßstab für die Erfassung neurokardiogener Funktionen, welches die Herz-Gehirn Interaktion und das autonome Nervensystem reflektiert. Die HRV spiegelt damit insbesondere das limbische System unseres Gehirns wider. (McCraty & Shaffer, 2015)

Ein wesentlicher Indikator für die regelrechte Funktion des autonomen Nervensystems ist eine adäquate Reaktion z.B. die Anpassung der Herzfrequenz auf gegebene Situationen. Eine Störung hier ist mit multiplen Erkrankungen verbunden.

Die Herzfrequenz repräsentiert im Endeffekt die Nervenreize die vom parasympathischen und sympathischen Nervensystem ausgehen. Ein denerviertes Herz zum Beispiel generiert eine intrinsische Herzfrequenz aus dem SA-Knoten mit einer Frequenz bis zu 100 Schlägen/min. Das bedeutet im Rückschluss, dass eine Herzfrequenz unter dem intrinsischen Herzschlag hauptsächlich vom parasympathischen Nervensystem abhängig ist. Umgekehrt ist es bei einer Herzfrequenz, die über dem intrinsischen Wert liegt. Hier dominiert das sympathische Nervensystem. Das Gleichgewicht des autonomen Nervensystems wird also durch die Herzfrequenz repräsentiert. (McCraty & Shaffer, 2015)

Bei der Aktivierung des sympathischen Nervensystems vergehen 5 Sekunden von Abgabe eines Stimulus bis zur Steigerung der Herzfrequenz, was im Vergleich zum parasympathischen Nervensystem relativ langsam ist. Dies bestätigt, dass Veränderungen der Herzfrequenz auf Änderungen des Vagotonus beruhen. (Lacey & Lacey, 1978)

Bei steigenden Herzfrequenzen bleibt weniger Zeit für die Entstehung einer Variabilität, welches folglich zu einer Senkung der HRV führt. Umgekehrt verhält es sich mit einer niedrigen Herzfrequenz, bei der mehr Zeit für die HRV bleibt. Ältere Patienten mit

Vorerkrankungen wie z.B. einer koronaren Herzerkrankung verlieren diese Variabilität selbst bei niedrigen Herzfrequenzen, sodass letztendlich die Relation von Herzfrequenz und HRV im Großen und Ganzen aufgehoben wird. Trotzdem können auch erhöhte HRV-Messwerte mit Pathologien verbunden sein. (McCraty & Shaffer, 2015)

Eine verminderte HRV nach einem akuten Myokardinfarkt geht mit einer erhöhten Mortalität einher und kann als Ausdruck einer gestörten kardialen autonomen Funktion gedeutet werden. (Wolf, Varigos, Hunt, & Sloman, 1978)

Erhöhte Herzfrequenzen sind in Studien unabhängige Marker für eine erhöhte Mortalität. (Palatini, 1999)

Weiterhin wird eine reduzierte HRV mit autonomen Dysfunktionen, Depressionen, und plötzlichem Herztod assoziiert. (Cohen & Benjamin, 2006)

Der Grund hierfür ist die verminderte Fähigkeit des autonomen Nervensystems auf physiologische Veränderungen des Körpers adäquat reagieren zu können.

Im Jahr 2012 hat Buchhorn et al. bereits in einer seiner Publikationen gezeigt, dass die HRV bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) signifikant reduziert ist. (R. Buchhorn et al., 2012)

HRV ist außerdem bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz vermindert. (R. Buchhorn, Hulpke-Wette, Nothroff, & Paul, 2002; Heragu & Scott, 1999; Liu et al., 2014; Musialik-Łydka, Sredniawa, & Pasyk, 2003)

Auch der Ernährungszustand von Kindern mit Adipositas oder Anorexia nervosa haben einen Einfluss auf die HRV. Bei Kindern mit Anorexia nervosa ist die Herzfrequenz vermindert und damit die HRV erhöht, was Ausdruck eines shifts der autonomen Regulation zu Gunsten des Parasympathikus ist. Hierzu waren erhöhte RMSSD und HF Messwerte sowie ein erhöhter HF/LF Verhältnis analysierbar. Diese Werte normalisierten sich nach dem Re-feeding dieser Patientengruppen.

Im Unterschied dazu, ist die Herzfrequenz bei adipösen Kindern erhöht und die RMSSD und pNN50 Werte reduziert. Allerdings zeigten sich in der Frequenzanalyse unveränderte HF Werte und ein erhöhtes HF/LF Quotient, sodass insgesamt davon ausgegangen werden muss, dass die intrinsisch generierte Herzfrequenz mit einer erhöhten Herzfrequenz und einem global niedrigen HRV durch die Adipositas verursacht wird. (Reiner Buchhorn, 2016)

Methodik

Zur Messung der HRV erfolgt die Datenverarbeitung über die zeitbezogene Analyse (engl. Time Domain Analyse), wobei hier einfache Methoden wie z.B. SDNN, RMSSD oder die Herzfrequenz angewandt werden.

Eine andere Methodik ist die frequenzbezogene Analyse (engl. Frequency Domain Analysis). Hierzu werden die zeitbezogenen Herzfrequenzabstände mittels Fast Fourier Transformation in frequenzbezogene Daten umgerechnet. Die Komponenten der Frequenzanalyse sind definiert als Folgende: sehr niedrige (0 bis 0,04 Hz), niedrige (0,04 bis 0,15 Hz) und hohe Frequenzanteile (0,15 bis 0,40 Hz). Die hochfrequenten Bereiche gehören dem Parasympathikus an, wohingegen die niedrigfrequenten Bereiche dem Sympathikus zugeordnet werden. Die mittleren Frequenzen werden also von beiden Systemen beeinflusst.

Das Verhältnis von HF- zu LF-Power (HF/LF-Quotient) bezeichnet man als sympathovagale Balance und soll die jeweiligen Anteile der autonomen Modulation an der Steuerung der Herzaktivität symbolisieren. (Malliani, Pagani, Lombardi, & Cerutti, 1991)

Bei Erhöhung dieses Quotienten wird die Balance in Richtung sympathischer Dominanz verschoben. Dabei darf nicht vernachlässigt werden, dass das autonome Nervensystem mit seinen beiden Ästen Sympathikus und Parasympathikus eher synergistisch als antagonistisch zusammenspielt.

Tabelle 1. Definitionen der einzelnen HRV-Parameter

RR	Abstand zweier Herzschläge (R-Zacken im EKG)
NN	Abstand zweier Herzschläge (normal to normal)
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle
r-MSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
pNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 msec Abweichung vom vorausgehenden Intervall

(Dr. Dr. med. Herbert Mück, 05.11.2019)

1.3. Omega-3-Fettsäuren

Omega-n-Fettsäuren sind ungesättigte Fettsäuren, in der n die erste Doppelbindung der Fettsäure angibt. Vor allem sind Algen und Fische reich an Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA). Pflanzen hingegen enthalten eher α -Linolensäure (ALA).

Laut der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) wird eine tägliche Aufnahme von 250 mg EPA und/oder DHA empfohlen. Buchhorn et al. hat gezeigt, dass Omega-3-Fettsäuren vor allem erhöhte Herzfrequenzen in der Nacht normalisieren und damit zu einer Zunahme der HRV führen. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass Omega-3-Fettsäuren damit wahrscheinlich die intrinsische Herzfrequenz beeinflussen. In einigen Studien wird gezeigt, dass Omega-3-Fettsäuren einen positiven Effekt auf das Arbeitsgedächtnis haben und auch andere Symptome der ADHS signifikant verbessert. (Bloch & Qawasmi, 2011; Widenhorn-Müller, Schwanda, Scholz, Spitzer, & Bode, 2014)

Laut dem Autor Rizos et al. können kardiovaskuläre Erkrankungen mittels einer Omega-3-Supplementation verhindert werden (Rizos, Markozannes, Tsapas, Mantzoros, & Ntzani, 2021)

Andererseits gibt es auch Daten die die genannten Effekte nicht bestätigen oder sogar widerlegen. (Abdelhamid et al., 2018; Cooper, Tye, Kuntsi, Vassos, & Asherson, 2015)

1.4. ADHS und Methylphenidat

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wurde erstmals 1994 bei Kindern beschrieben und gehört zu den Erkrankungen der hyperkinetischen Störungen. (Lahey et al., 1994)

Die Erkrankung erstreckt sich bei rund zweidrittel der Kinder bis in das Erwachsenenalter. (Faraone, Biederman, & Mick, 2006) Meist tritt sie vor dem sechsten Lebensjahr auf und dauert mindestens drei Monate an. Patienten mit einer ADHS haben eine situationsübergreifend auftretende Entwicklungsstörung. Diese ist verbunden mit Unaufmerksamkeit, Impulsivität und/oder motorischer Unruhe. Diese Beeinträchtigungen und Schwierigkeiten sind insbesondere bei Kindern und Jugendlichen in familiären, schulischen und beruflichen Alltagssituationen evident sichtbar. (Banaschewski et al., 2017)

Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie ist nicht bekannt, allerdings lässt sich in vielen Studien zeigen, dass ADHS gehäuft familiär auftritt. Das bedeutet, dass insbesondere Verwandte ersten Grades ein erhöhtes Risiko haben, eine ADHS zu entwickeln.

(Biederman, Faraone, Keenan, & Tsuang, 1991)

Außerdem werden zum Beispiel mütterlicher Stress, Alkohol- und Nikotinkonsum während der Schwangerschaft sowie Frühgeburtlichkeit, Diät und psychosoziale Bedingungen mit einer ADHS in Verbindung gebracht. Hier wurde aber die Kausalität bislang nicht bestätigt. (Faraone et al., 2015)

Studien haben außerdem gezeigt, dass das Gehirnvolumen bei ADHS Erkrankten, insbesondere die graue Substanz um etwa 3-5% vermindert ist. Frontale, präfrontale, parietale sowie zerebellare Gehirnareale sind besonders von der Hypoaktivität betroffen. (Castellanos et al., 2002) Änderungen des Neurotransmittersystems beeinflusst die Funktion der Gehirnstrukturen, die vor allem für das emotionale Handeln, das Gedächtnis und für die Belohnung verantwortlich sind. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass ADHS eine Erkrankung multifaktorieller Genese ist. Vor allem die Genetik und die Umwelteinflüsse interagieren komplex miteinander und beeinträchtigen die strukturelle und funktionelle Hirnentwicklung.

Therapie

Die Therapie einer ADHS besteht aus einer Kombination aus einer Psychotherapie und Pharmakotherapie. Die Psychotherapie beinhaltet im Wesentlichen eine Verhaltenstherapie, bei welcher die Erziehungsberechtigten integriert werden können. Eine adäquate Pharmakotherapie stellt einen wesentlichen Punkt bei der ADHS Therapie dar. Es wurden hierzu zahlreiche Publikationen veröffentlicht, die zeigen, dass eine medikamentöse Therapie zu einer strukturellen Normalisierung der kortikalen Hirnareale führt. Vielmehr ist es aber wichtig, dass dadurch die Suizidalität, der Substanzmissbrauch und andere ungünstige Folgen deutlich reduziert werden können. Methylphenidat (MPH) ist der am häufigsten verwendete Wirkstoff. Es hemmt die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin in dem es die Neurotransmittertransporter an der präsynaptischen Zellmembran blockiert.

Damit erhöht sich die Konzentration der Neurotransmitter im Spalt und ihre Wirkung hält länger an, was zur Erhöhung des Sympathikotonus führt. Zahlreiche Studien in der Vergangenheit haben die Effektivität des MPH in ADHS Erkrankten beschrieben. (Tarrant et al., 2018; Waxmonsky et al., 2008)

2 Material und Methoden

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wurden die benötigten Werte über die jeweiligen Patientendokumentationssysteme aufgerufen.

Alle Daten wurden pseudonymisiert (nur Aufnahmeummern) in einer Excel-Tabelle zusammengetragen und nachfolgend statistisch ausgewertet. Die Studie beruht auf Patientendaten aus der Kinderklinik des Caritas-Krankenhauses Bad Mergentheim und wurde vom Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Aktenzeichen F-2012-056) genehmigt.

Teile dieser Arbeit wurden publiziert. (R. Buchhorn, Baumann, Gündogdu, Rakowski, & Willaschek, 2020).

Eine Einverständniserklärung für die Verwendung der Daten wurde von allen Patienten in den Patientenakten dokumentiert. Selbstverständlich wurden bei einer Ablehnung dieser Erklärung diese Daten nicht verwendet.

Basierend auf unserer Hypothese der autonomen Regulationsstörung im Kindesalter, analysierten wir die 24-Stunden HRV Parameter von 479 Kindern mit einem Durchschnittsalter von 13.7 ± 2.1 Jahren, die in die Kinderklinik des Caritas Krankenhauses zwischen 2005 und 2019 überwiesen wurden. Für diese Datenanalyse haben wir die ersten Langezeit-EKGs von allen Patienten analysiert. Von den bereits vorhandenen Daten aus den ersten Konsultationen hatten die meisten Patienten keine Pharmakotherapie erhalten, wohingegen in den Gruppen 1, 2 und 4 Kinder mit einer Langzeit Pharmakotherapie eingeschlossen waren.

Nach und nach konnten Gruppen, die eine bekannte Auswirkung auf das autonome Nervensystem hatten aus der Studie ausgeschlossen werden (chirurgisch behobene Herzfehler > Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung mit oder ohne Hyperaktivität > Anorexia Nervosa > Kleinwuchs > konstitutionelle Dünneheit > Adipositas > Hypertonie > Prä-Hypertonie > gesunde Kontrollgruppe).

Nach hierarchischem Ausschluss dieser Patientengruppen verblieben 66 Kinder, die nach unserem besten Wissen autonom gesund sind. Die Datenerhebung dieser Patienten erfolgte zum Ausschluss kardialer Erkrankungen. Für die deskriptive Statistik wurden folgende Gruppen erstellt:

1. **Chirurgisch behobene Herzfehler** (N = 55). Pharmakotherapie: Betablocker = 7, Angiotensin-converting Enzym Hemmer (ACE-Hemmer) and Angiotensin Rezeptor Antagonist = 4, Digoxin = 3, Calcium Antagonist = 1.
2. **Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung** (N = 86). Pharmakotherapie: Methylphenidat = 69, Atomoxetin = 7, Amphetamine = 3.
3. **Anorexia Nervosa** (N = 34). Keine Pharmakotherapie
4. **Kleinwuchs** (N = 15). Pharmakotherapie: Wachstumshormone = 3, Betablocker = 1.
5. **Konstitutionelle Dünnheit** (N = 20). Keine Pharmakotherapie
6. **Adipositas** (N = 130). Pharmakotherapie: Betablocker = 1, Angiotensin Rezeptor Antagonist = 1
7. **Hypertonie** (N = 53). Keine Pharmakotherapie
8. **Prä-Hypertonie** (N = 13). Keine Pharmakotherapie
9. **Gesunde Kontrollgruppe** (N = 66). Keine Pharmakotherapie

Weitere sieben gesunde Kinder hatten eine IST aufgrund einer anderen somatoformen Erkrankung. Diese Kinder konnten in keine der Gruppen eingegliedert werden und wurden außerdem aus der deskriptiven Statistik entnommen. Allerdings wurden sie in die Datenanalyse der Omega-3-Fettsäure Supplementierung eingeschlossen.

Einige Patienten trafen Kriterien mehrerer Gruppen, die in der weiteren Analyse verloren gehen würden. Für die Risikostratifizierung der IST wurde jede einzelne Diagnose in eine der 8 Gruppen zugeteilt. Diese Arbeit umfasste schließlich 595 Diagnosen von insgesamt 479 Patienten.

24-h EKG und Analyse der Herzfrequenzvariabilität

Elementar für jede HRV Datenanalyse sind aufeinanderfolgende RR-Intervalle (im Sinusrhythmus) über 24 Stunden. Um diese von den RR-Intervallen bei kardialen Arrhythmien zu unterscheiden, werden sie als NN-Intervalle bezeichnet. Messung und Interpretation der HRV-Parameter wurde nach den Task-Force Guidelines standardisiert und mittels dem 24-h Holter 12-bit digital EKG (Reynolds Pathfinder II, Spacelabs, Germany; 1024 scans/sec) erfasst. Tag- und Nachtperioden wurden nach Angaben der Patientenprotokolle definiert.

Alle Langzeit-EKGs wurden von den erfahrenen Kardiologen (Prof. Dr. med. Reiner Buchhorn und Dr. med. Christian Willaschek) geprüft und entsprechend befundet. Die HRV-Parameter wurden ausschließlich mittels NN-Intervallen berechnet. Erforderlich hierfür waren eine analysierbare Aufzeichnungszeit von mindestens 23 Stunden und NN-Intervalle von 95 Prozent.

Bei der zeitbezogenen Analyse erfolgte die Analyse mit den Durchschnitts NN-Intervallen, die daraus resultierenden Herzfrequenzen und die unten aufgeführten HRV Parametern. Aus didaktischen Gründen haben wir uns in dieser Arbeit auf folgende Parameter fokussiert.

1. **Herzfrequenz:** Die einfachste, aber sehr wichtigste HRV Parameter. Es bestimmt die mittlere Sinusknotenfrequenz, da annähernd alle anderen Parameter signifikant von der Herzfrequenz beeinflusst werden.
2. **Standardabweichung aller NN-Intervalle im Zeitbereich (SDNN):** Dieser globale HRV Parameter repräsentiert die Gesamtvariabilität des autonomen Nervensystems.
3. **Quadratwurzel des Mittelwertes aus quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender normaler RR-Intervalle im Zeitbereich (rMSSD):** Dieser Parameter wird vorwiegend vom parasympathischen Nervensystem beeinflusst.
4. **Prozentualer Anteil von konsekutiven normalen RR-Intervallen, die sich um 50 ms vom vorherigen RR-Intervall unterscheiden (pNN50):** Dieser Parameter wird vorwiegend vom parasympathischen Nervensystem beeinflusst.

Mittels Fast Fourier Transformation wurde die Spektralanalyse für frequenzbezogene Daten ausgeführt. Das Mess-Spektrum wird in drei Frequenzbänder aufgeteilt: Very Low Frequency (VLF, <0.004 Hz), Low Frequency (LF, 0.04 – 0.15 Hz) und High Frequency (HF, 0.15 – 0.4 Hz) mit abgeleitetem HF/LF Quotienten.

Pharmakotherapie und Nahrungsergänzungsmittel

Zusätzlich testeten wir den Effekt einer Methylphenidat (MPH) Therapie auf den 24-Stunden HRV bei 19 Kindern mit einem Durchschnittsalter von 11.4 ± 2.6 Jahren (18 Jungs, ein Mädchen). Die Daten basieren auf zwei Langzeit-EKGs, die über einen mittleren Zeitpunkt von 283 Tagen nach Beginn von Methylphenidat (N=11) oder Beendigung der laufenden Therapie (N=8) erfasst wurden. Alle Kinder erhielten eine retardierte Formel, 26 % hingegen eine niedrig dosierte, nicht retardierte Form des Medikaments am Morgen. Die retardierte Form des MPH war niedrigdosiert mit < 0.5 mg/kg bei 52.6 %, hochdosiert mit > 0.9 mg/kg bei 15.8% und mittelhochdosiert mit 0.5 mg/kg – 0.9 mg/kg bei 31.6 % der Kinder.

Außerdem haben wir den Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die Herzfrequenzvariabilität untersucht. Hierfür haben 145 Kinder innerhalb der letzten 7 Jahren dieses Nahrungsergänzungsmittel sowie ein Langzeit-EKG erhalten. Nach durchschnittlichen 196 Tagen wurde die Datenanalyse wiederholt. 29 Jugendliche bildeten hier eine Gruppe mit einer Sinustachykardie ≥ 95 bpm. 45 weitere Kinder mit einer Sinustachykardie ≥ 95 bpm erhielten keine Supplementation; allerdings waren die Kinder mit einer Hypertonie oder einer angeborenen Herzerkrankung bereits mit einer Betablockertherapie im Voraus versorgt. Um Selektionsfehler zwischen diesen Gruppen zu vermeiden, wurde eine Studentsche t-Verteilung durchgeführt. Hierbei fanden sich keine signifikanten Unterschiede (z.B. Durchschnittliche Herzfrequenz $99,4 \pm 4,9$ versus $99,8 \pm 5,0$ bpm). Ein kleiner Unterschied fand sich in den Perzentilen des diastolischen Blutdrucks in der Gruppe der Omega-3-Fettsäuren supplementierten Kindern ($46,6 \pm 25,4$ % versus $59,9 \pm 25,9$ %, $p = 0,032$).

Die Kosten für das Fischöl wurden nicht von den Krankenkassen übernommen und mussten durch die Eltern selbstständig finanziert werden. Üblicherweise gibt es 1-2 g Fischöl in den Einzelhandelsgeschäften. Folgende Empfehlungen wurden ausgesprochen: Kinder bis 8 Jahren sollten 400 mg Eicosapentaenoic acid (EPA) und Docosahexaenoic acid (DHA) in Form einer Suspension erhalten. Kinder, die Kapseln einnehmen konnten wurden Kapseln bis 800 mg EPA und DHA pro Tag empfohlen.

Blutdruck

Die Blutdrücke wurden mittels oszillometrischer Blutdruckmessung (automatisierende) (Bionics Sentry™, Südkorea) erfasst. Diese Geräte sind ökologisch verträglicher und einfacher in der Handhabung. Außerdem reduzieren sie potentielle Fehlerquellen. Bei der Durchführung ist es wichtig, dass der Ballon innerhalb der Manschette ca. 90-100% des Armumfangs umschließt. Das Aufpumpen des Ballons wird über ein Pumpsystem gesteuert, das Ablassen hingegen wird über ein elektromagnetisches Steuerventil betrieben. Die erfassten Werten werden dann auf dem Bildschirm eingeblendet.

Perzentilen sowie Standardabweichungen (z-score) der Blutdrücke wurden mittels eines Online -Rechners berechnet. (Baylor College of Medicine, 2017) Für die Erstellung dieser Normwerte wurden Daten von 49 967 Kindern und Jugendlichen erhoben und analysiert. (Baylor College of Medicine, 2017; Rosner, Cook, Portman, Daniels, & Falkner, 2008)

Als Hypertonie wird deshalb eine Perzentile von ≥ 95 herangezogen, die Prä-Hypertonie hingegen wird definiert als eine Perzentile von ≥ 90 .

Statistische Analyse

Die Daten wurden für ihre Bearbeitung und die statistische Auswertung zunächst anonymisiert und als Durchschnittswerte \pm Standardabweichung angegeben. Die meisten Variablen wiesen ein normales Verteilungsmuster auf. Unterschiede innerhalb einer Gruppe wurden anhand parametrischer Statistik bewertet.

Die Studienpopulation wurde in acht Diagnosegruppen und einer gesunden Gruppe unterteilt. Die Einteilung der Kinder in die entsprechenden Gruppen erfolgte unter Berücksichtigung folgender Kriterien:

- Adipositas: BMI Perzentile $> 96\%$
- Konstitutionelle Dünneheit: BMI Perzentile $< 10\%$
- Kleinwuchs: Größe Perzentile $< 3\%$
- Hypertonie $\geq 95\%$
- Prä-Hypertonie 90 - $<95\%$

Eine Varianzanalyse (One-way ANOVA) wurde verwendet um die Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den acht Patientengruppen zu vergleichen (Tabelle 2 und 3).

Um den Effekt des Methylphenidat und der Omega-3-Fettsäuren auf die HRV zu analysieren, haben wir den Paardifferenzentest durchgeführt (Tabelle 6 und 7). Die Risikostratifizierung eines erhöhten Blutdrucks erfolgte über die lineare Regressionsanalyse, wohingegen die Risikostratifizierung einer IST über das binäre logistische Regressionsmodell erhoben wurde (Tabelle 4 und 5).

In der statistischen Analyse wurde ein p-Wert < 0.05 als statistisch signifikant angesehen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistik Software, Version 25 (IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, Armonk, NY, USA).

3 Ergebnisse

3.1. Patientengruppen und anthropometrische Messergebnisse

Die Patienten wurde in 10 Gruppen unterteilt, die jeweils einen vergleichbaren Altersdurchschnitt haben. Definitionsgemäß hat die Kontrollgruppe eine normale Körpergröße, ein normales Gewicht und damit auch ein normales BMI. Außerdem waren die Blutdruckwerte in dieser Gruppe– systolisch als auch diastolisch – im Normbereich. Normwerte hierfür wurden mittels eines Online-Rechners ermittelt. (Baylor College of Medicine, 2017)

Das Gewicht, die Größe und der BMI waren in den Gruppen Kleinwuchs, Adipositas, Anorexia nervosa und konstitutionelle Dünnhheit signifikant unterschiedlich zur gesunden Gruppe. Sowohl systolischer als auch diastolischer Blutdruck waren in der Gruppe Hypertonie (≥ 95 te Perzentile) und Prä-Hypertonie (≥ 90 te Perzentile) erhöht. Adipöse Jugendliche sowie Jugendliche mit einer ADHS Erkrankung hatten signifikant höhere Blutdruckwerte. Anorektische Patienten hingegen hatten im Durchschnitt einen signifikant niedrigeren Blutdruck.

Es ergaben sich außerdem weitere Unterschiede, die in der folgenden Tabelle zusammengetragen und entsprechend markiert wurden.

Tabelle 2: Patientengruppen und ihre anthropometrischen Messergebnisse

	N	Alter (J)	Größe [cm]	Größe Perzentile [%]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	BMI Perzentile [%]	Systl. RR [mmHg]	Systl. Perzentile [%]	Diastl. RR [mmHg]	Diastl. Perzentile [%]
CHD	55	13.9 ± 2.3	155.7 ± 14.8	39.5 ± 32.8	50.8 ± 18.3	20.5 ± 5.2	52.2 ± 31.9	117 ± 13.5	68.2 ± 30.4	60.7 ± 10.7	40.6 ± 28.7
ADHS	86	13.2 ± 2	157.4 ± 12.2	43.7 ± 28.6	52.2 ± 17.4	20.7 ± 5.3	54.3 ± 33.6	121.1 ± 13.6***	76.1 ± 25.6***	65.2 ± 11.1	53.3 ± 27.6
Kleinwuchs	15	14.5 ± 1.9	148.8 ± 8.6**	8.4 ± 15.9***	52 ± 21.5	23.5 ± 10.5	57.9 ± 39.8	118.4 ± 17.8	72.9 ± 27.6	64 ± 8.6	53.5 ± 21
Adipositas	130	13.3 ± 2.1	161.8 ± 10.5	62.5 ± 28.7	82.2 ± 20.1***	31.1 ± 5***	98.8 ± 1.4***	128.8 ± 13.7***	86.9 ± 18.8***	64.2 ± 12.8	48.5 ± 30.7
Anorexia	35	14.7 ± 2.2	163.6 ± 8.1	49.1 ± 28.5	39.4 ± 5.7*	14.6 ± 1.3***	2.3 ± 5.8***	101.8 ± 11.1*	29.6 ± 27.8***	61.4 ± 8.6	37.9 ± 23.9
Kons. Düntheit	20	13.8 ± 1.7	160.8 ± 10.9	46.2 ± 25.3	38.7 ± 7	14.8 ± 1.1**	1.9 ± 1.7***	108.2 ± 11.5	45.6 ± 35.3	59.4 ± 7.5	36.2 ± 25
HTN	53	13.8 ± 2	163 ± 12.1	52.6 ± 22.7	56.3 ± 13.9	20.9 ± 2.9	63.3 ± 26.1	139.1 ± 11***	98.6 ± 1.3***	69.7 ± 10.2*	63.8 ± 26.4**
Prä-HTN	13	14.2 ± 2	162.7 ± 9.8	45.9 ± 31.3	54.8 ± 11.6	20.5 ± 2.8	57.1 ± 29.7	126.4 ± 4.2**	92.7 ± 1.6***	72.5 ± 7.3	72.1 ± 19.9*
Kontrollgruppe	66	13.8 ± 2.3	161.4 ± 11.7	55.3 ± 26.5	51.5 ± 11.5	19.5 ± 2.7	49.4 ± 27.5	111.2 ± 9.4	54 ± 25.8	62.5 ± 8.1	43.6 ± 22.2
Sonstige	7	14.1 ± 2	164.2 ± 9.9	57 ± 13.1	54.4 ± 10.6	20 ± 1.6	56 ± 16.7	115.4 ± 11.2	58 ± 29.1	67.7 ± 6.9	56.9 ± 20.3

Anova Bonferroni Post-hoc-Test zwischen gesunder Gruppe und den übrigen Patientengruppen. HTN = Hypertonie;

BMI = body mass index; RR = Blutdruck; Systl. = systolisch; Diastl. = diastolisch; kons. Düntheit = konstitutionelle Düntheit; ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; CHD = angeborene Herzerkrankungen (chirurgisch behandelt); J=Jahre; p < 0,05 = *; p < 0,01 = **; p < 0,001 = ***

3.2. Die Patientengruppen mit ihren HRV Daten

Die HRV Daten sind in Tabelle 3 veranschaulicht. Patienten mit einer ADHS hatten tagsüber eine signifikant höhere Herzfrequenz. Adipöse Patienten hatten auch eine signifikant höhere Herzfrequenz, allerdings vorwiegend in der Nacht. Anorektische Jugendliche hingegen waren von einer signifikant niedrigeren Herzfrequenz – sowohl tagsüber als auch nachts – betroffen. Die erhöhte Herzfrequenz unter adipösen Jugendlichen war mit einer signifikant niedrigeren SDNN assoziiert. Die erniedrigten Herzfrequenzen bei anorektischen Jugendlichen waren mit einer höheren SDNN assoziiert. Die HRV Parameter pNN50 und RMSSD waren bei Jugendlichen mit einem Herzfehler, ADHS und Adipositas signifikant niedrig und deuten auf eine geringere Vagusaktivität hin. Im Gegensatz dazu deuten die erhöhten pNN50 und RMSSD Parameter wie in der Gruppe „Anorexia nervosa“ auf eine stärkere Vagusaktivität hin. Jedoch konnten diese Auslegungen in der frequenzbezogenen Analyse nicht vollständig bestätigt werden. Lediglich bei Jugendlichen mit einer ADHS Erkrankung waren die HF und LF signifikant niedrig. Das HF/LF Verhältnis blieb dabei unbeeinflusst in allen Gruppen.

Tabelle 3: Patientengruppen und HRV

	HF	HF Tag	HF Nacht	SDNN	RMSSD	pNN50	TP 24h	VLF 24h	LF 24h	HF 24h	HF/LF 24h
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Kontrollgruppe	78.2 ± 8.4	87.5 ± 10.1	66.2 ± 8.7	166.9 ± 51.9	49.2 ± 15.4	28.6 ± 13.2	6352 ± 3527	3475 ± 2529	1709 ± 741	1078 ± 888	0.61 ± 0.27
CHD	81.1 ± 12.4	87.8 ± 12.9	70.5 ± 13.4	144.8 ± 53.5	39.2 ± 18.4*	19.5 ± 14.9*	5417 ± 4843	3209 ± 3521	1287 ± 913	825 ± 1271	0.59 ± 0.36
ADHS	87.9 ± 9.5***	98.3 ± 10.1***	71.6 ± 13.6	153.6 ± 42.6	36.1 ± 13.4***	17.9 ± 12.4***	4573 ± 2872	2670 ± 1995	1239 ± 692**	572 ± 363*	0.48 ± 0.23
Kleinwuchs	87.9 ± 8.9	93.5 ± 7.3*	72.7 ± 9.1	130.1 ± 48.4	32.6 ± 12.7***	16.6 ± 10.5	4585 ± 2812	2512 ± 1726	1251 ± 717	722 ± 721	0.54 ± 0.29
Adipositas	85.5 ± 9.4***	93.9 ± 9.9	74.1 ± 10.1***	138.1 ± 38.4**	39.8 ± 13.9***	20.2 ± 12.4***	4975 ± 3562	2703 ± 2003	1277 ± 765**	863 ± 1157	0.63 ± 0.36
Anorexia Nervosa	64.1 ± 12.9***	72.6 ± 15.9***	49.4 ± 9.5***	252.9 ± 70.4***	62.5 ± 19.3***	38.2 ± 14.9*	7933 ± 3587	4748 ± 2722	1905 ± 802	1235 ± 511	0.7 ± 0.24
Konstitutionelle Düntheit	83.2 ± 8.2	90.4 ± 8.8	70.6 ± 10.1	152.8 ± 35.9	39.6 ± 13.5	20.1 ± 11.5	5668 ± 2825	3169 ± 2204	1468 ± 622	865 ± 548	0.63 ± 0.41
Hypertonie	81.7 ± 12.4	91.4 ± 12.2	70.2 ± 11.8	156.8 ± 53.83	42.9 ± 16.4	23.0 ± 13.0	6170 ± 4455	3829 ± 3518	1546 ± 795	719 ± 343	0.48 ± 0.17
Prä-Hypertonie	77.2 ± 9.5	84.7 ± 9.4	67.3 ± 8.8	167.3 ± 30.5	50.8 ± 10.9	30.7 ± 10.5	6541 ± 2625	3776 ± 1938	1684 ± 596	992 ± 369	0.61 ± 0.22

Anova Bonferroni Post-hoc-Test zwischen gesunder Gruppe und den übrigen Patientengruppen.

HF=Herzfrequenz; SDNN = Standardabweichung aller NN-Intervalle im Zeitbereich; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aus quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender normaler RR-Intervalle im Zeitbereich; pNN50 = Prozentualer Anteil von konsekutiven normalen RR-Intervallen, die sich um 50 ms vom vorherigen RR-Intervall unterscheiden; TP = total power; VLF = very low-frequency power; low-frequency power; LF = low-frequency power; HF = high-frequency power; p < 0,05 = *; p < 0,01 = **; p < 0,001 = ***

3.3. Risikostratifizierung der inadäquaten Sinustachykardie

Tabelle 4 beschreibt das binäre logistische Regressionsmodell anhand der Patientengruppen um eine IST vorauszusagen. Das Modell erklärt 11,0 % (Nagelkerke R²) der Abweichungen.

74 Jugendliche hatten eine Herzfrequenz ≥ 95 /min. Wir haben herausgefunden, dass das Risiko einer IST bei Jugendlichen mit einer ADHS (OR=3,5; p <0,0001), Prä-Hypertonie (OR = 2,5; p = 0,043) und Hypertonie (OR = 2,1; p=0,02) signifikant hoch ist.

Das bedeutet z.B., dass die Gruppe ADHS ein fast dreieinhalb höheres Risiko hat eine IST zu entwickeln, als die die nicht in dieser Gruppe sind. Diese Erkenntnisse sind in der Tabelle veranschaulicht. Kleinwüchsige Kinder (OR = 1,9; p = 0,19), Kinder mit einem chirurgisch behobenen Herzfehler (OR = 1,4; p = 0,51) sowie adipöse Kinder ohne Hypertonie (OR = 0,3; p = 0,25) haben kein erhöhtes Risiko für eine IST. Bei anorektischen sowie der konstitutionell dünnen Jugendlichen ist das Risiko ebenfalls nicht erhöht.

Tabelle 4: Risikostratifizierung der inadäquaten Sinustachykardie

	Regressions- koeffizient B	Standard Error	Wald	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenz- intervall EXP(B)	
						Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
Sex (male=1)	-0,524	0,294	3,186	0,074	0,592	0,333	1,053
CHD	0,306	0,461	0,441	0,507	1,358	0,55	3,353
ADHS	1,265	0,335	14,297	< 0,001	3,543	1,839	6,826
Kleinwuchs	0,637	0,485	1,722	0,189	1,891	0,73	4,897
Adipositas	0,359	0,312	1,322	0,250	1,431	0,777	2,638
Anorexie	-1,191	1,051	1,285	0,257	0,304	0,039	2,382
Kons. Dünnheit	-0,11	0,669	0,027	0,870	0,896	0,241	3,325
HTN	0,724	0,311	5,431	0,020	2,062	1,122	3,79
Prä-HTN	0,918	0,453	4,099	0,043	2,503	1,03	6,084

Binäre Regressionsanalyse. HTN = Hypertonie; BMI = body mass index; RR = Blutdruck; Systl. = systolisch; Diastl. = diastolisch; kons. Dünnheit = konstitutionelle Dünnheit; ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; CHD = Angeborene Herzerkrankungen (chirurgische behandelt); Exp (B) = Exponentiation of the B coefficient

3.4. Risikostratifizierung eines erhöhten Blutdrucks

Die folgende Tabelle beschreibt das lineare Regressionsmodell um einen erhöhten Blutdruck vorhersagen zu können. Dabei wurden die Parameter BMI SDS und NN 24 h verwendet. Zur Kontrolle und Fehlerfreiheit waren zusätzlich folgende Parameter miteingeschlossen: Größe SDS, Alter, RMSSD 24 h, SD 24h. Das Model beschreibt 26,5% der Abweichungen (Nagelkerke R^2). BMI SDS und NN 24h waren dabei die signifikanten Faktoren. Ein erhöhter BMI SDS erhöht damit auch den systolischen Blutdruck. Gleichzeitig senkt ein erhöhtes NN 24 h (Kehrwert der Herzfrequenz) das Risiko eines erhöhten systolischen Blutdrucks. Ähnlich dazu verhält sich ein erhöhter RMSSD 24 h Wert. Ein erhöhter SDNN 24 h hingegen erhöht das Risiko eines hohen systolischen Blutdrucks. Diese Risikoanalysen konnten in der frequenzbezogenen Analyse nicht bestätigt werden. Somit liegt das Risiko einer Hypertonie bei hohem BMI und Herzfrequenzen.

Tabelle 5: Risikostratifizierung eines erhöhten systolischen Blutdrucks

Abhängige Variable: systolischer Blutdruck Perzentile		Unstandardisierter Koeffizient		Standardisierter Koeffizient	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
Zeitbezogene Analyse: R²=0.265	(Constant)	101.293	10.533		9.616	.000
	Größe SDS	-.123	.161	-.032	-.761	.447
	BMI SDS	6.465	.745	.385	8.678	.000
	Alter	-.173	.637	-.012	-.272	.786
	NN 24h	-.053	.015	-.240	-3.614	.000
	RMSSD 24h	-.285	.129	-.218	-2.208	.028
	SDNN 24h	.337	.115	.277	2.931	.004
Frequenzbezogene Analyse: R²=0.265	(Constant)	109.261	11.024		9.911	.000
	Größe SDS	-.096	.163	-.025	-.591	.555
	BMI SDS	6.470	.753	.385	8.588	.000
	Alter	.000	.635	.000	.001	.999
	NN 24h	-.059	.014	-.268	-4.306	.000
	TP 24h	.002	.007	.204	.237	.813
	VLF 24h	-.001	.007	-.110	-.180	.857
	LF 24h	.002	.008	.046	.236	.814
	HF 24h	-.003	.008	-.087	-.386	.699
	HF/LF 24h	.392	.619	.027	.633	.527

Lineare Regressionsanalyse. BMI = body mass index; SDS= Standardabweichung; SDNN = Standardabweichung aller NN-Intervalle im Zeitbereich; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aus quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender normaler RR-Intervalle im Zeitbereich; TP = total power; VLF = very low-frequency power; low-frequency power; LF = low-frequency power; HF = high-frequency power; Sig. = Signifikanz;

3.5. Der Effekt von Methylphenidat auf die HRV-Parameter

Wie bereits im Abschnitt Material und Methoden beschrieben, werden nun im Folgenden die dazugehörigen Ergebnisse der MPH Therapie dargestellt. Hierbei wurden 19 Kindern mit einem Durchschnittsalter von $11,4 \pm 2,6$ Jahren, davon 18 Jungs und 1 Mädchen, analysiert. Über einen Zeitraum von 283 Tagen wurden nach Beginn einer Therapie mit MPH (N=11) oder Beendigung der laufenden Therapie (N=8), Daten erfasst. Bekannterweise erhöht MPH die Herzfrequenz. (Liang et al., 2018) Überraschenderweise zeigt sich hier keine wesentliche Veränderung der durchschnittlichen Herzfrequenz $91,3 \pm 7,5$ bpm mit der Einnahme von Methylphenidat $91,9 \pm 8,0$ bpm. Tabelle 6 zeigt hier, dass die Herzfrequenz tagsüber von $96,0 \pm 8,3$ bpm auf $101,8 \pm 10,8$ bpm steigt, diese aber nachts so weit sinkt, dass sie wieder vollständig kompensiert wird und damit dieser tagsüber entstandene Unterschied wieder aufgehoben wird. Abbildung 1 zeigt diesen Effekt über den Tag verteilt.

Abbildung 1: MPH Effekt auf die Herzfrequenz Tag und Nacht

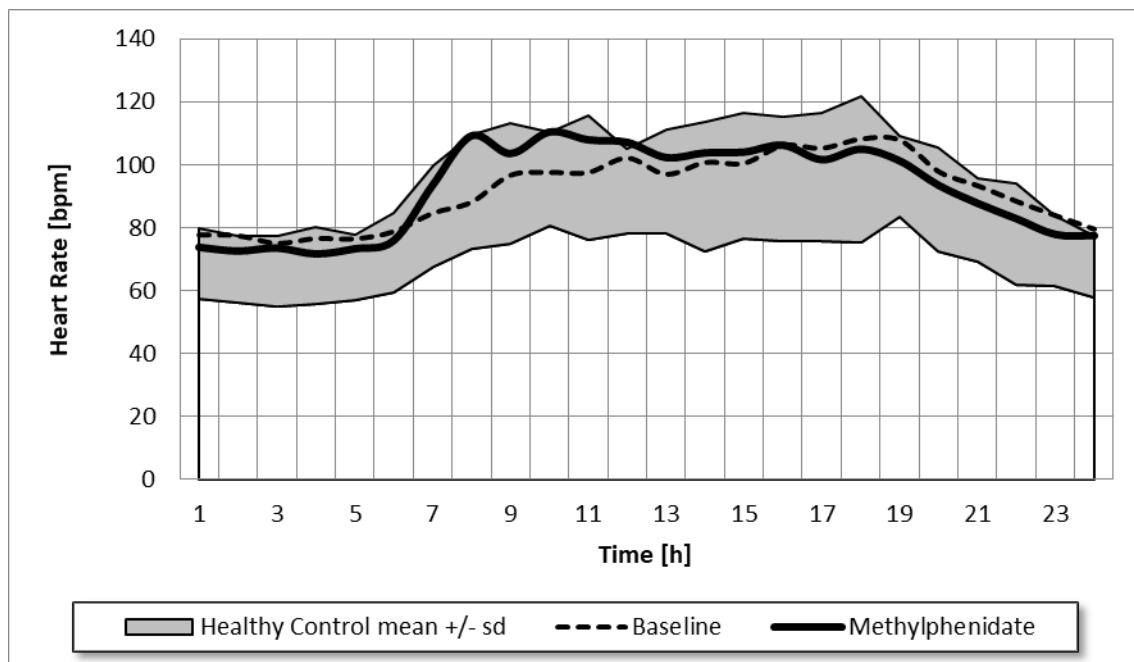


Tabelle 6: Der Effekt von MPH auf die HRV-Parameter

Patients (N=19)	24-hour HRV			Day Time			Night Time		
	Baseline	MPH	p-value	Baseline	MPH	p-value	Baseline	MPH	p-value
Mean Heart Rate [bpm]	91.3 ± 7.5	91.9 ± 8.0	0.771	96.0 ± 8.3	101.8 ± 10.8*	0.020	86.7 ± 9.7	82.4 ± 9.0	0.081
RMSSD [ms]	32.5 ± 12.50	37.1 ± 17.8	0.053	29.8 ± 10.4	28.2 ± 12.1	0.287	35.1 ± 16.5	45.8 ± 24.3**	0.004
pNN50 [%]	11.8 ± 8.4	14.1 ± 9.6	0.106	9.9 ± 6.4	8.7 ± 6.7	0.238	13.7 ± 11.8	19.4 ± 13.3*	0.013
Total Power [ms²]	3812 ± 2021	4246 ± 2396	0.344	3798 ± 2059	3857 ± 24367	0.887	3811 ± 2393	4640 ± 2545	0.125
VLF Power [ms²]	2357 ± 1370	2534 ± 1836	0.631	2437 ± 1444	2425 ± 1957	0.974	2264 ± 1692	2653 ± 1852	0.369
LF Power [ms²]	981 ± 608	1165 ± 611	0.060	955 ± 570	1050 ± 571	0.215	1005 ± 677	1278 ± 723*	0.040
HF Power [ms²]	416 ± 223	490 ± 290	0.195	348 ± 211	330 ± 202	0.607	483 ± 302	647 ± 431	0.069

Paardifferenztest. Bpm = beats per minute; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aus quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender normaler RR-Intervalle im Zeitbereich; pNN50 = Prozentualer Anteil von konsekutiven normalen RR-Intervallen, die sich um 50 ms vom vorherigen RR-Intervall unterscheiden; TP = total power; VLF = very low-frequency power; low-frequency power; LF = low-frequency power; HF = high-frequency power; MPH = Methylphenidat;

3.6. Der Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die HRV-Parameter

Von den 74 Jugendlichen mit einer IST, haben 29 Kinder eine Nahrungsergänzung mittels Omega-3-Fettsäuren erhalten. Dabei wird in Tabelle 7 der signifikante Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die Herzfrequenz, sowohl tagsüber als auch nachts veranschaulicht.

Über 24 Stunden zeigt sich eine deutliche Reduktion der Herzfrequenz um 9,9 bpm ($p < 0,001$). Während des Tages liegt die Herzfrequenz bei $105 \pm 7,2$ bpm bei Patienten ohne Omega-3-Fettsäuren; mit der Supplementation bei $98,4 \pm 7,7$ bpm ($p = 0,003$). Über die Nacht sehen wir ebenfalls eine Reduktion der Herzfrequenz um 11,7 bpm ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse gehen mit einer signifikant höheren HRV einher.

Höhere RMSSD, pNN50 und HF-Power Werte deuten auf eine höhere Vagusaktivität nach Omega-3-Ersatz. Einen Effekt auf den HF/LF Quotient gibt es kaum. Dies wird bereits auch in anderen Studien aufgezeigt. (R. Buchhorn, Baumann, & Willaschek, 2019)

Tabelle 7: Der Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die HRV-Parameter

Patienten (N=29)	24-h HRV			Tageszeit			Nachtzeit		
	Baseline	Omega-3-FA	p-Wert	Baseline	Omega-3-FA	p-Wert	Baseline	Omega-3-FA	p-Wert
Mean Heart Rate [bpm]	99.4 ± 4.9	90.1 ± 7.7*****	<0,001	105.0 ± 7.2	98.4 ± 7.7***	0.003	87.5 ± 9.9	75.8 ± 6.0*****	<0,001
RMSSD [ms]	22.6 ± 7.9	31.8 ± 12.6*****	<0,001	21.6 ± 10.5	27.1 ± 12.0*	0.018	34.4 ± 24.0	47.1 ± 26.4*	0.011
pNN50 [%]	7.7 ± 6.4	13.3 ± 10.7**	0.003	5.3 ± 5.1	8.8 ± 7.3*	0.02	11.7 ± 13.0	22.1 ± 17.8**	0.002
Total Power [ms²]	2587 ± 1641	3522 ± 2206**	0.006	2292 ± 2027	3259 ± 2344**	0.002	3227 ± 2852	4435 ± 3323*	0.043
VLF Power [ms²]	1337 ± 727	1870 ± 1348*	0.014	1115 ± 846	1758 ± 1679**	0.007	1753 ± 1536	2274 ± 1913	0.117
LF Power [ms²]	689 ± 474	919 ± 586**	0.008	635 ± 401	856 ± 482**	0.003	851 ± 1001	1115 ± 1001	0.054
HF Power [ms²]	435 ± 561	599 ± 613*	0.01	374 ± 794	470 ± 723*	0.045	552 ± 651	900 ± 676*	0.027

Paardifferenztest. Bpm = beats per minute; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aus quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender normaler RR-Intervalle im Zeitbereich; pNN50 = Prozentualer Anteil von konsekutiven normalen RR-Intervallen, die sich um 50 ms vom vorherigen RR-Intervall unterscheiden; TP = total power; VLF = very low-frequency power; LF = low-frequency power; HF = high-frequency power;

4 Diskussion

In dieser Studie hatten insgesamt 15,4% (74 von 479) der Jugendlichen eine erhöhte Herzfrequenz ≥ 95 bpm. Eine IST stellt ein Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Initial sind wir davon ausgegangen, dass höhere Herzfrequenzen mit dem Einnehmen von Psychostimulantien bei ADHS-Erkrankten (N=79) zusammenhängen. Unsere Daten mit 19 Jugendlichen haben aber gezeigt, dass eine Therapie mit MPH die Herzfrequenz im 24-h-Holter-EKG nicht wesentlich erhöht. Dies ergibt sich aufgrund der nächtlichen Herzfrequenzreduktion und damit Kompensation der tagsüber erhöhten Herzfrequenz. Vermutlich ist hierbei eine erhöhte Vagusaktivität der Grund, die mit einem erhöhten RMSSD und pNN50 Werten verbunden ist.

Eine erhöhte Herzfrequenz scheint insbesondere bei Jugendlichen mit einer ADHS auf eine autonome Regulationsstörung mit niedrigem HRV hinzuweisen. Nicht signifikant ist das Risiko einer IST bei Jugendlichen mit einem Herzfehler (chirurgisch behandelt), Kleinwuchs und Adipositas ohne arterielle Hypertonie. Dieses Risiko ist unbedeutend bei Jugendlichen mit Anorexia nervosa und konstitutioneller Düntheit (Tabelle 4).

Gerade in diesen beiden Gruppen, in denen der BMI vergleichbar ist, haben wir festgestellt, dass anorektische Jugendliche – im Vergleich zu konstitutionell Dünnen Jugendlichen - einen signifikant niedrigen Blutdruck und Herzfrequenz aufweisen. Wie wir bereits in der Einleitung besprochen hatten, hat die Kalorienaufnahme einen Effekt auf den HRV und Blutdruck. Eine niedrige Kalorienzufuhr ruft eine niedrigere Herzfrequenz und Hypotonie hervor, wie es z.B. bei anorektischen Jugendlichen der Fall ist. Für adipöse Kinder, die mehr Kalorien aufnehmen bedeutet das eine erhöhte Herzfrequenz und Hypertonie. Konstitutionell dünne Patienten mit einer normalen Kalorienzufuhr zeigen eine normale Herzfrequenz und Blutdruck (Tabelle 2 und 3). Eine Gewichtsreduktion ist in erster Linie damit die beste Therapie bei adipösen Jugendlichen mit erhöhtem Blutdruck und Herzfrequenz.

In unserer linearen Regressionsanalyse (479 Jugendliche) haben wir gezeigt, dass primär der BMI und die durchschnittliche Herzfrequenz einen signifikanten Einfluss auf den systolischen Blutdruck haben. Eine Arterielle Hypertonie und erhöhte Herzfrequenzen sind damit mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Der Autor Lindgren et al. zeigte bereits, dass eine erhöhte

Ruheherzfrequenz ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor für die später einhergehende Gesamtmortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz einhergeht (Lindgren et al., 2018)

In dieser Arbeit haben wir auch potentielle Behandlungsmöglichkeiten einer IST bei Jugendlichen untersucht. Bei einigen unserer Patienten mit einer ADHS haben wir die Therapie mit Methylphenidat beendet. Dies zeigte allerdings keine Effektivität in Bezug auf die IST. Vielversprechender zeigte sich hingegen eine Omega-3-Fettsäuren Supplementation bei 29 Patienten mit einer IST. So zeigte sich bei diesen Jugendlichen eine signifikant niedrigere Herzfrequenz (-8,3 bpm) über 24 Stunden und HRV. Tagsüber war die Herzfrequenz um 6,6 bpm und nachts um 11,7 bpm niedriger. Wir haben dabei zwar den Blutdruck nicht systematisch gemessen, allerdings scheint es einen niedrigeren Effekt auf den Blutdruck zu haben.

53 Jugendliche mit einer arteriellen Hypertonie hatten ein normales Body-mass-Index und normale HRV. Hier war eine Pharmakotherapie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie erforderlich. Die Gruppe der Prähypertoniker hatten ebenfalls normale HRV-Werte. Ihnen bedarf es lediglich einer regelmäßigen Blutdrucküberwachung. Bei den Jugendlichen mit einem operativ versorgten Herzfehler konnten wir nahezu normale HRV-Parameter beobachten. Nicht zuletzt wahrscheinlich aufgrund der medikamentösen Therapie mit Betablocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) und Angiotensin-Rezeptor Antagonisten.

Kleinwüchsige z.B. aufgrund SGA (small for gestational age), Herzfehler, Mangel an Wachstumshormonen, anderen Syndromen zeigten eine reduzierte HRV. Dies ist bereits 2016 in einer anderen Studie beschrieben worden. (R. Buchhorn, Meint, & Willaschek, 2016)

Es ist uns bewusst, dass die Pathophysiologie einer IST weiterhin unklar bleibt und viele Fragen noch ungeklärt sind.

4.1. Limitationen der Doktorarbeit

Wir haben diese große Anzahl an Patienten anhand der Diagnosen, Größe, BMI und Blutdruck in verschiedene Gruppen eingeteilt. Anhand der binären Regressionsanalyse, welches alle Diagnosen der untersuchten Patienten berücksichtigt, konnten wir das Risiko einer IST anhand des Odds-Verhältnisses darstellen.

Diese Studie ist eine retrospektive Analyse, teilweise mit 24-h-EKG Daten aus dem Jahr 2005. Seither sind die Erkenntnisse zur Ernährung und zu Omega-3-Fettsäuren deutlich besser; viele Daten zu HRV wurden publiziert (siehe 1.3.). Außerdem konnten viele individuelle therapeutische Entscheidungen in dieser Studie nicht berücksichtigt werden. Wir haben uns auf Methylphenidat bei Jugendlichen mit ADHS und Omega-3-Fettsäuren bei autonomer Dysregulation beschränkt.

Fast alle Kinder hatten in dieser Studie eine Echokardiographie und mehrere Ruhe-Elektrokardiographien, die in dieser Arbeit nicht weiter analysiert worden sind. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass keine kardiale Erkrankung unerkannt geblieben ist.

Nachdem wir alte Rohdaten erfasst haben, konnten wir neue statistische Methoden anwenden, um diese Erkenntnisse zu erzielen. Heute können wir umso mehr die Bedeutsamkeit der Durchschnittsherzfrequenz betonen, insbesondere wenn es um die Risikostratifizierung für kardiovaskuläre Erkrankungen geht.

Die Herzfrequenz beeinflusst signifikant die HRV. Allerdings können viele Ärzte nur die Herzfrequenz nachvollziehen und weniger die komplizierten HRV-Parameter. Wir empfehlen deshalb Kinderärzte für das Thema der IST zu sensibilisieren und empfehlen deshalb einen Cut-off von 95 bpm für Jugendliche. Nichtsdestotrotz zeigte diese retrospektive Analyse, insbesondere bei der Analyse der Omega-3-Fettsäuren, dass sie ein starker Risikofaktor für die „Regression zur Mitte“ darstellt.

Eine weitere Limitation dieser Studie stellt sicher die Selektion der Kinder dar, die eine Omega-3-Fettsäuren Therapie erhielten. Hierbei entschieden sich die Eltern selbst für diese Behandlung; die meisten mit einer entsprechend hohen Motivation, welches die Ergebnisse anfälliger für Placebo Effekte macht.

Während der Datenverarbeitung hat sich bei der Berechnung der Perzentilen ein Update ergeben. Dieser konnte im Nachhinein nicht berücksichtigt werden; allerdings sind die Unterschiede der Ergebnisse nur sehr gering bei der Berechnung.

5 Zusammenfassung

Eine Inadäquate Sinustachykardie ist eine häufige Erkrankung des autonomen Nervensystems bei Kindern und Jugendlichen. Über Diagnosekriterien und insbesondere Therapieoptionen sind insgesamt wenig bekannt. In dieser retrospektiven Studie haben wir die Hypothese bezüglich der autonomen Dysfunktion untersucht. Dabei haben wir HRV-Parameter bei 476 Jugendlichen mit einem Durchschnittsalter von 13.7 ± 2.1 Jahren analysiert.

74 Jugendliche hatten eine Herzfrequenz ≥ 95 /min. Wir haben herausgefunden, dass das Risiko einer IST bei Jugendlichen mit einer ADHS (OR=3,5; $p < 0,0001$), Prä-Hypertonie (OR = 2,5; $p = 0,043$) und Hypertonie (OR = 2,1; $p=0,02$) signifikant hoch ist; nicht erhöht ist das Risiko bei kleinwüchsigen Kindern (OR = 1,9; $p = 0,19$), Kinder mit einem chirurgisch behobenen Herzfehler (OR = 1,4; $p = 0,25$) sowie adipöse Kinder ohne Hypertonie (OR = 0,3; $p = 0,51$). Dies gilt außerdem auch für anorektische (OR = 0,3, $p = 0,26$) sowie für konstitutionell dünne (OR = 0,9, $p = 0,89$) Jugendliche. Eine IST wurde in dieser Studie mit einer signifikanten Reduktion des globalen HRV und des erhöhten Blutdrucks assoziiert, welches auf ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko deutet. Wir haben keine wesentliche Veränderung der durchschnittlichen Herzfrequenz mit der Einnahme von Methylphenidat festgestellt. Die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren führte zu einer signifikanten Reduktion der erhöhten Herzfrequenzen und Erhöhung der HRV bei Jugendlichen mit einer IST.

Im Rahmen dieser Studie konnte innerhalb unterschiedlicher Gruppen ermittelt werden, welche Patientengruppen ein erhöhtes Risiko für eine IST haben. Hierbei stellten vor allem die Gruppen ADHS, Prä-Hypertonie und Hypertonie ein erhöhtes Risiko dar. Als Therapieoption stellen wir Ihnen aufgrund der oben aufgeführten Ergebnisse die Omega-3-Fettsäuren Supplementation vor.

Dennoch stellt sich die Frage, inwiefern die reduzierte HRV bei Jugendlichen mit einer IST nur Ausdruck eines gestörten autonomen Nervensystems ist oder ob Änderungen an den Ionenkanälen im Sinoatrialen Knoten einen Einfluss darauf haben. Dies könnte erklären, weshalb Omega-3-Fettsäuren und Ivabradin bei der Therapie einer IST effektiver wirken als Betablocker. Hierzu sind weitere Studien erforderlich.

6 Literaturverzeichnis

- Abdelhamid, A. S., Brown, T. J., Brainard, J. S., Biswas, P., Thorpe, G. C., Moore, H. J., . . . Hooper, L. (2018). Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 7(7), Cd003177. doi:10.1002/14651858.CD003177.pub3
- Banaschewski, T., Becker, K., Döpfner, M., Holtmann, M., Rösler, M., & Romanos, M. (2017). Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung. *Dtsch Arztebl International*, 114(9), 149-159.
- Baylor College of Medicine. (2017). Age-based Pediatric Blood Pressure Reference Charts. Retrieved from <https://www.bcm.edu/bodycomplab/Flashapps/BPVAgeChartpage.html>
- Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., & Tsuang, M. T. (1991). Evidence of Familial Association Between Attention Deficit Disorder and Major Affective Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 48(7), 633-642. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810310051009
- Bloch, M. H., & Qawasmi, A. (2011). Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 50(10), 991-1000. doi:10.1016/j.jaac.2011.06.008
- Buchhorn, R. (2016). The Impact of Nutrition on the Autonomic Nervous System. *International Journal of Food and Nutritional Science*, 3, 1-16. doi:10.15436/2377-0619.16.942
- Buchhorn, R., Baumann, C., Gündogdu, S., Rakowski, U., & Willaschek, C. (2020). Diagnosis and management of an inappropriate sinus tachycardia in adolescence based upon a Holter ECG: A retrospective analysis of 479 patients. *PLoS One*, 15(8), e0238139. doi:10.1371/journal.pone.0238139
- Buchhorn, R., Baumann, C., & Willaschek, C. (2019). Alleviation of arrhythmia burden in children with frequent idiopathic premature ventricular contractions by omega-3-fatty acid supplementation. *Int J Cardiol*, 291, 52-56. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.054

- Buchhorn, R., Conzelmann, A., Willaschek, C., Störk, D., Taurines, R., & Renner, T. J. (2012). Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*, *4*(2), 85-91. doi:10.1007/s12402-012-0072-8
- Buchhorn, R., Hulpke-Wette, M., Nothroff, J., & Paul, T. (2002). Heart rate variability in infants with heart failure due to congenital heart disease: reversal of depressed heart rate variability by propranolol. *Med Sci Monit*, *8*(10), Cr661-666.
- Buchhorn, R., Meint, S., & Willaschek, C. (2016). The Impact of Early Life Stress on Growth and Cardiovascular Risk: A Possible Example for Autonomic Imprinting? *PLoS One*, *11*(11), e0166447. doi:10.1371/journal.pone.0166447
- Cappato, R., Castelvechio, S., Ricci, C., Bianco, E., Vitali-Serdoz, L., Gneccchi-Ruscone, T., . . . Lupo, P. P. (2012). Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol*, *60*(15), 1323-1329. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.031
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., . . . Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama*, *288*(14), 1740-1748. doi:10.1001/jama.288.14.1740
- Cohen, H., & Benjamin, J. (2006). Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders. *Auton Neurosci*, *128*(1-2), 1-8. doi:10.1016/j.autneu.2005.06.007
- Cooper, R. E., Tye, C., Kuntsi, J., Vassos, E., & Asherson, P. (2015). Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, *29*(7), 753-763. doi:10.1177/0269881115587958
- Dr. Dr. med. Herbert Mück, D. D. L., Prof. Dr. Dr. med. Michael Mück-Weymann (1961-2010). (05.11.2019). Alles über die Herzfrequenzvariabilität Retrieved from <http://www.hrv24.de/HRV-Definitionen.htm>
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., . . . Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*, *1*, 15020. doi:10.1038/nrdp.2015.20

- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*, *36*(2), 159-165. doi:10.1017/s003329170500471x
- Heragu, N. P., & Scott, W. A. (1999). Heart rate variability in healthy children and in those with congenital heart disease both before and after operation. *Am J Cardiol*, *83*(12), 1654-1657. doi:10.1016/s0002-9149(99)00173-3
- Lacey, B. C., & Lacey, J. I. (1978). Two-way communication between the heart and the brain. Significance of time within the cardiac cycle. *Am Psychol*, *33*(2), 99-113. doi:10.1037//0003-066x.33.2.99
- Lahey, B. B., Applegate, B., McBurnett, K., Biederman, J., Greenhill, L., Hynd, G. W., . . . et al. (1994). DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, *151*(11), 1673-1685. doi:10.1176/ajp.151.11.1673
- Liang, E. F., Lim, S. Z., Tam, W. W., Ho, C. S., Zhang, M. W., McIntyre, R. S., & Ho, R. C. (2018). The Effect of Methylphenidate and Atomoxetine on Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Young People and Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health*, *15*(8). doi:10.3390/ijerph15081789
- Lindgren, M., Robertson, J., Adiels, M., Schaufelberger, M., Åberg, M., Torén, K., . . . Rosengren, A. (2018). Resting heart rate in late adolescence and long term risk of cardiovascular disease in Swedish men. *Int J Cardiol*, *259*, 109-115. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.110>
- Liu, G., Wang, L., Wang, Q., Zhou, G., Wang, Y., & Jiang, Q. (2014). A new approach to detect congestive heart failure using short-term heart rate variability measures. *PLoS One*, *9*(4), e93399. doi:10.1371/journal.pone.0093399
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, *84*(2), 482-492. doi:10.1161/01.cir.84.2.482
- McCraty, R., & Shaffer, F. (2015). Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med*, *4*(1), 46-61. doi:10.7453/gahmj.2014.073

- Musialik-Łydka, A., Sredniawa, B., & Pasyk, S. (2003). Heart rate variability in heart failure. *Kardiologia Polonica*, 58(1), 10-16.
- Palatini, P. (1999). Elevated heart rate as a predictor of increased cardiovascular morbidity. *J Hypertens Suppl*, 17(3), S3-10.
- Raj, S., & Sheldon, R. (2016). Management of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia and Vasovagal Syncope. *Arrhythmia & electrophysiology review*, 5(2), 122-129. doi:10.15420/AER.2016.7.2
- Rizos, E. C., Markozannes, G., Tsapas, A., Mantzoros, C. S., & Ntzani, E. E. (2021). Omega-3 supplementation and cardiovascular disease: formulation-based systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Heart*, 107(2), 150-158. doi:10.1136/heartjnl-2020-316780
- Rosner, B., Cook, N., Portman, R., Daniels, S., & Falkner, B. (2008). Determination of blood pressure percentiles in normal-weight children: some methodological issues. *Am J Epidemiol*, 167(6), 653-666. doi:10.1093/aje/kwm348
- S. Willems, L. E., E. Hoffmann, H, Klemm, H. F. Pitschner, C. Reithmann, J. Tebbenjohanns, B. Zrenner (2007, .). Leitlinie invasive elektrophysiologische Diagnostik. Retrieved from https://leitlinien.dgk.org/files/2007_Leitlinie_invasive_elektrophysiologische_Diagnostik.pdf
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*, 5, 258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258
- Sheldon, R. S., Grubb, B. P., 2nd, Olshansky, B., Shen, W. K., Calkins, H., Brignole, M., . . . Kanjwal, K. (2015). 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*, 12(6), e41-63. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.029
- Tarrant, N., Roy, M., Deb, S., Odedra, S., Retzer, A., & Roy, A. (2018). The effectiveness of methylphenidate in the management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in people with intellectual disabilities: A systematic review. *Res Dev Disabil*, 83, 217-232. doi:10.1016/j.ridd.2018.08.017

- Waxmonsky, J., Pelham, W. E., Gnagy, E., Cummings, M. R., O'Connor, B., Majumdar, A., . . . Robb, J. A. (2008). The efficacy and tolerability of methylphenidate and behavior modification in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *18*(6), 573-588. doi:10.1089/cap.2008.065
- Widenhorn-Müller, K., Schwanda, S., Scholz, E., Spitzer, M., & Bode, H. (2014). Effect of supplementation with long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, *91*(1-2), 49-60. doi:10.1016/j.plefa.2014.04.004
- Wolf, M. M., Varigos, G. A., Hunt, D., & Sloman, J. G. (1978). Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*, *2*(2), 52-53.
- Yasin, O. Z., Vaidya, V. R., Chacko, S. R., & Asirvatham, S. J. (2018). Inappropriate Sinus Tachycardia: Current Challenges and Future Directions. *J Innov Card Rhythm Manag*, *9*(7), 3239-3243. doi:10.19102/icrm.2018.090706

7 Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

24-h-EKG	24 Stunden Elektrokardiogramm
%	Prozent
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzym-Hemmer
ALA	α -Linolensäure
bpm	beats per minute
BMI	Body-Mass-Index
Bzw.	beziehungsweise
CHD	Herzfehler, engl. Congenital heart disease (chirurgisch behandelt)
Diast. RR	Diastolischer Blutdruck
DHA	Docosahexaensäure
EFSA	europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit
EKG	Elektrokardiogramm
EPA	Eicosapentaensäure
Exp (B)	Exponentiation of the B coefficient
FAT	Fokal atriale Tachykardien
g	Gramm
HRV	Herzfrequenzvariabilität, engl. Heart rate variability
HTN	Hypertonie
J	Jahre
Kons. Dünnheit	Konstitutionelle Dünnheit
kg	Kilogramm
OR	Odds ratio
p-Wert	Signifikanzwert p; lateinisch: probabilitas = Wahrscheinlichkeit
Prä-HTN	Prä-Hypertonie

HF	High Frequency Band, hochfrequenter Bereich des HRV-Frequenzspektrum
HF-Power	Leistung/ Varianz der R-R-Intervalle im High Frequency Band
Hz	Maßeinheit Hertz
IST	inappropriate sinus tachycardia
I _f -Kanäle	funny channels (I _f -Kanäle)
LF	Low Frequency Band, niedrigfrequenter Bereich des
HRV-	Frequenzspektrum
LF-Power	Leistung/ Varianz der R-R-Intervalle im Low Frequency Band
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule, medizinische Maßeinheit des Drucks
mg	Milligramm
msec	Millisekunden
ms ²	Meter pro Quadratsekunde
N	Anzahl
NN	Abstand zweier Herzschläge (normal to normal)
NN50	Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50 msec voneinander in der gesamten Aufzeichnung abweichen
MPH	Methylphenidate
pNN50	Prozentualer Anteil von konsekutiven normalen RR-Intervallen, die sich um 50 ms vom vorherigen RR-Intervall unterscheiden
PTS	Postural tachycardia syndrom
RR	Abstand zweier Herzschläge (R-Zacken im EKG)
rMSSD	root mean square of successive differences, Quadratwurzel des Mittelwertes aus quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender normaler RR-Intervalle im Zeitbereich
SA Knoten	Sinusknoten oder Sinuartrial-Knoten

SDS	Standardabweichung engl. Standard deviation Score
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle im Zeitbereich
SVT	Supraventrikulären Sinustachykardien
Systl. RR	Systolischer Blutdruck
VLF	Very Low Frequency Band, sehr niedrigfrequenter Bereich des HRV-Frequenzspektrums
VLF-Power	Leistung/ Varianz der R-R-Intervalle im Very Low Frequency Band

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MPH Effekt auf die Herzfrequenz Tag und Nacht

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Definitionen der einzelnen HRV-Parameter

Tabelle 2: Patientengruppen und ihre anthropometrischen Messergebnisse

Tabelle 3: Patientengruppen und HRV

Tabelle 4: Risikostratifizierung der inadäquaten Sinustachykardie

Tabelle 5: Risikostratifizierung eines erhöhten systolischen Blutdrucks

Tabelle 6: Der Effekt von MPH auf die HRV-Parameter

Tabelle 7: Der Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die HRV-Parameter

IV. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Caritas-Krankenhaus in Bad Mergentheim angefertigt. Herrn Prof. Dr. med. Buchhorn möchte ich mich ganz herzlich für die lange wissenschaftliche Betreuung und Zusammenarbeit sowie die Möglichkeit zur Bearbeitung des Themas danken. Auch möchte ich meinen Dank für die viele Zeit und Geduld, die er mir in zahllosen Gesprächen entgegengebracht hat, aussprechen.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meinen Eltern, die mir in erster Linie das Medizinstudium in Riga, Lettland ermöglicht haben. Daher widme ich diese Doktorarbeit auch ihnen. Ich danke ihnen insbesondere für ihre grenzenlose Liebe, Unterstützung, Gebete und ihre Geduld.

Lauda, den 20.10.2022

RESEARCH ARTICLE

Diagnosis and management of an inappropriate sinus tachycardia in adolescence based upon a Holter ECG: A retrospective analysis of 479 patients

Reiner Buchhorn*[‡], Christoph Baumann, Semanur Gündogdu[‡], Ulla Rakowski, Christian Willaschek[‡]

Department of Paediatrics, Caritas Krankenhaus, Bad Mergentheim, Germany

[‡] These authors contributed equally to this work.

* buchrein@gmail.com



Abstract

Inappropriate sinus tachycardia (IST) is a common disease of the autonomic nervous system in children and adults. Diagnosis and treatment of IST in adolescents is not well defined. In this retrospective study, we tested our hypothesis regarding autonomic dysfunction in childhood by analyzing 24-h heart rate variability (HRV) in 479 children, with a mean age of 13.7 ± 2.1 years, who were referred to the outpatient clinic in the Pediatrics Department within the last 15 years. Seventy-four adolescents with a mean 24-h heart rate ≥ 95 bpm (our cut-off for an IST based upon 66 healthy controls) were deemed to have IST. We found the risk of IST to be high in adolescents with attention deficit disorder (OR = 3.5, $p < 0.001$), pre-hypertension (OR = 2.5, $p = 0.043$) and hypertension (OR = 2.1, $p = 0.02$); insignificantly enhanced in children with short stature (OR = 1.9, $p = 0.19$), surgically-treated congenital heart disease (OR = 1.4, $p = 0.51$) and obesity without hypertension (OR = 1.4; $p = 0.25$); and negligible in adolescents with anorexia nervosa (OR = 0.3, $p = 0.26$) and constitutional thinness (OR = 0.9, $p = 0.89$). IST was associated with a significant decrease in global HRV and elevated blood pressures, indicating an enhanced cardiovascular risk. Methylphenidate did not increase 24-h heart rates, whereas omega-3 fatty acid supplementation significantly decreased elevated heart rates and increased HRV in adolescents with IST. In this retrospective analysis, 15.4% of adolescents suffered from IST with a 24-h heart rate ≥ 95 bpm, predominately due to attention deficit disorder and hypertension.

Introduction

Postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia (IST) and vasovagal syncope are common diseases of the autonomic nervous system in children and adults. Working criteria for diagnoses and recommendations on their assessment and management were published in a 2015 paper entitled “Heart Rhythm Society Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and

OPEN ACCESS

Citation: Buchhorn R, Baumann C, Gündogdu S, Rakowski U, Willaschek C (2020) Diagnosis and management of an inappropriate sinus tachycardia in adolescence based upon a Holter ECG: A retrospective analysis of 479 patients. PLoS ONE 15(8): e0238139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238139>

Editor: Antonio Cannatà, King's College London, UNITED KINGDOM

Received: May 1, 2020

Accepted: August 10, 2020

Published: August 26, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238139>

Copyright: © 2020 Buchhorn et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: We thank the Blaschek foundation who supports us by covering the publication fees for this research project. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Vasovagal Syncope” [1]. Representatives of the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society were engaged in this paper; however, the incidence, diagnostic criteria, and pharmacotherapy of IST in children remain ill-defined. Most patients develop the first clinical symptoms as adolescents during maturation of their autonomic nervous system. Hence adolescence appears to be a vulnerable phase in the development of these diseases and offers a potential window of opportunity for therapeutic interventions.

Over the last 20 years, we have used Holter ECG monitoring as a diagnostic tool to analyze autonomic dysfunction and monitor pharmacotherapy in childhood. Our publications focused on basic pathophysiology and new therapeutic approaches:

1. **Heart Failure:** Beta blocker therapy for heart failure in infants, children, and adults with congenital heart disease [2].
2. **Early Life Stress:** The impact of early life stress on height and neurodevelopmental impairment [3].
3. **Attention Deficit Disorder:** Stress and cognitive dysfunction in children [4].
4. **Nutritional Disorders:** The impact of nutrition on the autonomic nervous system [5].
5. **Omega-3 fatty acid supplementation:** Effects on heart rate variability (HRV) in children with autonomic dysfunction [6].

In the current analysis, we test the hypothesis that an elevated mean 24-h heart rate, known as inappropriate sinus tachycardia, is the common final pathway of a group of children with autonomic dysfunction who had a high cardiovascular risk in later life. We calculate the risk of IST in eight patient groups and the effect of pharmacotherapy on this risk.

Swedish register data clearly show that an elevated resting heart rate in adolescence is an important cardiovascular risk factor for later all-cause mortality, most commonly due to the higher risk of heart failure [7]. We attempt to differentiate the effect of an elevated heart rate from elevated blood pressures. Finally, we test whether omega-3-fatty acid supplementation effectively reduces the mean 24-h heart rates of children with inappropriate sinus tachycardia.

Materials and methods

Patients

Retrospective analysis of patient data was approved by the ethical board of our state’s medical chamber (Landesärztekammer Baden Württemberg). First Data of this retrospective analysis were recently published [8]. All patients undergoing any kind of treatment, pharmacologic as stimulant therapy or nutritional intervention as omega-3 fatty acid supplementation gave oral informed consent for data analysis, which was documented in the patient charts. Equally oral informed consent was achieved from patients with inappropriate sinus tachycardia. Of course data analysis was skipped if patient consent was denied.

Based upon our hypotheses about autonomic dysfunction in childhood, we analyzed 24-h HRV in 479 children with a mean age of 13.7 ± 2.1 years, who were referred to the outpatient clinic in the Pediatrics Department of the Caritas Hospital, in Bad Mergentheim, Germany, between 2005 and 2019.

For this analysis, we included the initial Holter ECG of each patient, in cases where many of our therapeutic decisions were based upon HRV monitoring as a target of pharmacotherapy and nutritional interventions. From available data of first visits, most patients had no pharmacotherapy, whereas some patients in groups 1/2/4 had received long-term pharmacotherapy. For further analysis, we stepwise excluded groups who had a known impact on the autonomic

nervous system (Surgically-treated Congenital Heart Disease>Attention Deficit Disorder with/without Hyperactivity>Anorexia Nervosa>Short Stature>Constitutional Thinness>Obesity>Hypertension>Pre Hypertension>Healthy Control). After hierarchical exclusion of these patient groups, a group of 66 children remains that should be autonomic healthy to the best of our knowledge. These data came from patients who attended our outpatient clinic for exclusion of cardiac arrhythmia or heart defects. For descriptive statistics as shown in Tables 1 and 2 we used the following groups:

1. **Surgically-treated Congenital Heart Disease** (N = 55). Pharmacotherapy: Beta blocker = 7, Angiotensin-converting enzyme inhibitor and Angiotensin receptor antagonists = 4, Digoxin = 3, Calcium Antagonist = 1.
2. **Attention Deficit Disorder with/without Hyperactivity** (N = 86). Pharmacotherapy: Methylphenidate = 69, Atomoxetine = 7, Amphetamine = 3.
3. **Anorexia Nervosa** (N = 34). No pharmacotherapy.
4. **Short Stature** (N = 15). Pharmacotherapy: Growth Hormone = 3, Beta blocker = 1.
5. **Constitutional Thinness** (N = 20). No pharmacotherapy.
6. **Obesity** (N = 130). Pharmacotherapy: Beta blocker = 1, Angiotensin-converting enzyme-inhibitor = 1.
7. **Hypertension** (N = 53). No pharmacotherapy at baseline.
8. **Pre-hypertension** (N = 13) No pharmacotherapy.
9. **Healthy Control** (N = 66) No pharmacotherapy.

Seven otherwise healthy children had an IST due to different somatoform disorders. These children could not be assigned to any of the groups and were not included in the descriptive statistics but were included in the omega-3 fatty acid supplementation analysis.

Table 1. Anthropometric measurements and patient groups.

	N	Age [Yrs]	Height [cm]	Height Perc. [%]	Weight [kg]	BMI [kg/m ²]	BMI Perc. [%]	Syst. BP [mmHg]	Syst. BP Perc [%]	Diast. BP [mmHg]	Diast. BP Perc. [%]
Healthy control	66	13.8 ± 2.3	161.4 ± 11.7	55.3 ± 26.5	51.5 ± 11.5	19.5 ± 2.7	49.4 ± 27.5	111.2 ± 9.4	54.0 ± 25.8	62.5 ± 8.1	43.6 ± 22.2
Congenital heart defect	55	13.9 ± 2.3	155.7 ± 14.8	39.5 ± 32.8	50.8 ± 18.3	20.5 ± 5.2	52.2 ± 31.9	117.0 ± 13.5	68.2 ± 30.4	60.7 ± 10.7	40.6 ± 28.7
Attention deficit disorder	86	13.2 ± 2.0	157.4 ± 12.2	43.7 ± 28.6	52.2 ± 17.4	20.7 ± 5.3	54.3 ± 33.6	121.1 ± 13.6a	76.1 ± 25.6a	65.2 ± 11.1	53.3 ± 27.6
Anorexia nervosa	34	14.7 ± 2.2	163.6 ± 8.1	49.1 ± 28.5	39.4 ± 5.7a	14.6 ± 1.3a	2.3 ± 5.8a	101.8 ± 11.1a	29.6 ± 27.8a	61.4 ± 8.6	37.9 ± 23.9
Short stature	15	14.5 ± 1.9	148.8 ± 8.6a	8.4 ± 15.9a	52.0 ± 21.5	23.5 ± 10.5	57.9 ± 39.8	118.4 ± 17.8	72.9 ± 27.6	64.0 ± 8.6	53.5 ± 21.0
Obesity	130	13.3 ± 2.1	161.8 ± 10.5	62.5 ± 28.7	82.2 ± 20.1a	31.1 ± 5.0a	98.8 ± 1.4a	128.8 ± 13.7a	86.9 ± 18.8a	64.2 ± 12.8	48.5 ± 30.7
Constitutional thinness	20	13.8 ± 1.7	160.8 ± 10.9	46.2 ± 25.3	38.7 ± 7.0	14.8 ± 11.8a	1.9 ± 1.7a	108.2 ± 11.5	45.6 ± 35.3	59.4 ± 7.7	36.2 ± 25.0
Hypertension	53	13.8 ± 2.0	163.0 ± 12.1	52.6 ± 22.7	56.3 ± 13.9	20.9 ± 2.9	63.3 ± 26.1	139.1 ± 11.0a	98.6 ± 1.3a	69.7 ± 10.2a	63.8 ± 26.4a
Pre-hypertension	13	14.2 ± 2.0	162.7 ± 9.8	45.9 ± 31.3	54.8 ± 11.6	20.5 ± 2.8	57.1 ± 29.7	126.4 ± 4.2a	92.7 ± 1.6a	72.5 ± 7.3a	72.1 ± 19.9a

Unpaired t-test between healthy control and eight patient groups

BMI = body mass index; Perc. = percentile; BP = blood pressure.

*P-value < 0.001.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238139.t001>

Table 2. Patient groups and heart rate variability.

	HR	HR day	HR night	SDNN	RMSSD	pNN50	TP 24 h	VLF 24 h	LF 24 h	HF 24 h	HF/LF 24 h
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Healthy control	78.2 ± 8.4	87.5 ± 10.1	66.2 ± 8.7	166.9 ± 51.9	49.2 ± 15.4	28.6 ± 13.2	6352 ± 3527	3475 ± 2529	1709 ± 741	1078 ± 888	0.61 ± 0.27
Congenital heart defect	81.1 ± 12.4	87.8 ± 12.9	70.5 ± 13.4	144.8 ± 53.5	39.2 ± 18.4a	19.5 ± 14.9a	5417 ± 4843	3209 ± 3521	1287 ± 913	825 ± 1271	0.59 ± 0.36
Attention deficit disorder	87.9 ± 9.5c	98.3 ± 10.1c	71.6 ± 13.6	153.6 ± 42.6	36.1 ± 13.4c	17.9 ± 12.4c	4573 ± 2872	2670 ± 1995	1239 ± 692b	572 ± 363a	0.48 ± 0.23
Anorexia nervosa	64.1 ± 12.9c	72.5 ± 15.9c	49.4 ± 9.49c	252.9 ± 70.4c	62.5 ± 19.3c	38.2 ± 14.9a	7933 ± 3587	4748 ± 2722	1905 ± 802	1235 ± 511	0.7 ± 0.24
Short stature	87.9 ± 8.9	93.5 ± 7.3a	72.7 ± 9.1	130.1 ± 48.4	32.6 ± 12.7c	16.6 ± 10.5	4585 ± 2812	2512 ± 1726	1251 ± 717	722 ± 721	0.54 ± 0.29
Obesity	85.5 ± 9.4c	93.9 ± 9.9	74.1 ± 10.1c	138.1 ± 38.4b	39.8 ± 13.9c	20.2 ± 12.4c	4975 ± 3562	2703 ± 2003	1277 ± 765b	863 ± 1157	0.63 ± 0.36
Constitutional thinness	83.2 ± 8.2	90.4 ± 8.8	70.6 ± 10.1	152.8 ± 35.9	39.6 ± 13.5	20.1 ± 11.5	5668 ± 2825	3169 ± 2204	1468 ± 622	865 ± 548	0.63 ± 0.41
Hypertension	81.7 ± 12.4	91.4 ± 12.2	70.2 ± 11.8	156.8 ± 53.83	42.9 ± 16.4	23.0 ± 13.0	6170 ± 4455	3829 ± 3518	1546 ± 795	719 ± 343	0.48 ± 0.17
Pre-hypertension	77.2 ± 9.5	84.7 ± 9.4	67.3 ± 8.8	167.3 ± 30.5	50.8 ± 10.9	30.7 ± 10.5	6541 ± 2625	3776 ± 1938	1684 ± 596	992 ± 369	0.61 ± 0.22

HR: heart rate; SDNN: standard deviation of all NN intervals; RMSSD: the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals; pNN50: number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms divided by the total number of all NN intervals; TP: total power; VLF: very low-frequency power; LF: low-frequency power; HF: high-frequency power; HF/LF: Ratio HF to LF.

Unpaired t-test between healthy control and eight patient groups

^aP-value < 0.05.

^bP-value < 0.01.

^cP-value < 0.001.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238139.t002>

However, some patients met several group criteria that would be lost for further analysis. For risk calculation of an inappropriate sinus tachycardia, every single diagnosis of each patient was assigned to the 8 diagnosis groups. In summary we include 595 diagnosis of the 479 children.

24-h ECG and analysis of heart rate variability

Fundamental to every HRV data analysis is a group of successive normal RR intervals in sinus rhythm over a period of 24 h. In HVR these are called NN intervals to distinguish them from the RR intervals in cardiac arrhythmia. Measurement and interpretation of HRV parameters in the current sample were standardized according to the Task Force Guidelines [9]. Cardiac autonomic functioning was measured by 24-h Holter 12-bit digital ECG (Reynolds Pathfinder II, Spacelabs, Germany; 1024 scans/sec). Day- and nighttime periods were defined according to patient protocols. All Holter recordings were reviewed by the same experienced cardiologists (RB and CW) and were edited to validate the system's QRS labeling. Measures of HRV were calculated employing only NN intervals. QRS-complexes classified as noise were excluded from the data. A minimum of 23 h of analyzable data and minimum of 95% of analyzable NN intervals were required for data to be included. For time domain measures, mean NN interval, resulting heart rate, and HRV parameters outlined below were calculated.

For didactic reasons, in this study, we focused on the statistical analysis of the following four parameters:

1. **Heart rate:** The easiest, but very important, HRV parameter is the average sinus rhythm heart rate, since all other parameters are significantly affected by the heart rate.
2. **Standard deviation of all normal NN intervals in a time frame (SDNN):** This global HRV parameter represents the overall variability of the autonomic nervous system.
3. **Square root of the arithmetic mean of the squared deviation of successive normal NN intervals in a time frame (rMSSD):** This parameter is mainly influenced by the parasympathetic nervous system.
4. **Number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms, divided by the total number of all NN intervals, multiplied by 100 (pNN50):** This parameter is mainly influenced by the parasympathetic nervous system.

For frequency domain measures, beat-to-beat fluctuations were transformed to the frequency domain using Fast Fourier Transformation. Spectral power was determined over three frequency regions of interest: very low frequency (VLF, < 0.04 Hz), low frequency (LF, 0.04–0.15 Hz), and high frequency (HF, 0.15–0.4 Hz) with derived HF/LF ratios.

Pharmacotherapy and nutritional supplements

Many patients received pharmacotherapy (e.g., psychostimulants, or growth hormones), others received nutritional intervention (e.g., nutritional refeeding in anorexia nervosa, or omega-3 fatty acid supplementation) with published effects on HRV [6]. In the current analysis we tested the effect of methylphenidate treatment on 24-h HRV in 19 children with a mean age of 11.4 ± 2.6 years (18 boys, 1 girl). The data was based on two Holter ECGs over a mean interval of 283 days after starting methylphenidate ($N = 11$) or ceasing an ongoing therapy ($N = 8$). All children received an extended-release formulation, 26% with a low dose immediate-release starter in the morning. The extended-release dosage was low (<0.5 mg/kg MPH) in 52.6%, intermediate (0.5 mg/kg to 0.9 mg/kg MPH) in 31.6%, and high (>0.9 mg/kg MPH) in 15.8% of the children.

After we realized that omega-3 fatty acid supplementation has an impact on reduced heartrate variability, 145 patients and/or parents decided for omega-3-fatty acid supplementation and a Holter ECG control 196 days later as an average in the last seven years. A group of 29 adolescents had sinus tachycardia > 95 bpm and was analyzed for this publication. The other 45 patients and or parents with sinus tachycardia > 95 bpm did not decide for omega-3-fatty acid supplementation or received a pharmacotherapy most of all with a beta blocker in children with hypertension or congenital heart disease. To exclude a selection bias between patients with inappropriate sinus tachycardia who got omega-3-fatty acid supplementation ($N = 29$) and those who received no supplements ($N = 45$), we compare all the parameters using a student t-test and found no significant difference (for example mean heart rate 99.4 ± 4.9 versus 99.8 ± 5.0 bpm), except a slightly lower diastolic blood pressure percentile in the omega-3-fatty acid supplementation group ($46.6 \pm 25.4\%$ versus $59.9 \pm 25.9\%$, $p = 0.032$). If the supplementation was not covered by health insurance, patients purchased different products delivering 1–2 g fish oil per day from a retail store. The following dose recommendations were given: Children up to 8 years old should receive at least 400 mg Eicosapentaenoic acid (EPA) and Docosahexaenoic acid (DHA) as a suspension per day. Children who were able to swallow capsules should receive at least 800 mg EPA and DHA per day.

Blood pressure

For blood pressure measurements we used oscillometric (automated) blood pressure measurement devices (Bionics Sentry™, South Korea), which have rapidly replaced sphygmomanometers in clinical practice. These devices are more ecologically friendly, easier to use, and eliminate potential sources of bias. During Bionics Sentry™ measurement, inflation is driven by a pumping system and deflation is driven by an electromagnetic control valve that allows rapid air release. Records are digitally displayed as systolic- and diastolic blood pressure, and heart rate. The internal bladder (inflatable area) of the cuff must encircle 90–100% of the circumference of the upper arm.

Norms for childhood blood pressure among normal-weight children (body mass index < 85 th percentile, based on Centers for Disease Control and Prevention guidelines) as a function of age, sex, and height, were established using data from 49,967 children, included in the database of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents [10]. Blood pressure percentiles and the deviation from normal (z-score) values were calculated.

Statistical analysis

Data were anonymized before accessing them for statistical analysis. Data were expressed as mean \pm standard deviation. As most variables exhibited a normal distribution, between-group differences were assessed using parametric statistics. The study population was divided into eight diagnosis groups and one healthy control group. One-way analysis of variance was used to compare the differences between the healthy control group and the patient groups (Tables 1 and 2). We used a paired student t-test to analyze the effect of methylphenidate and omega-3-fatty acid supplementation on HRV (Tables 3 and 4). For risk stratification according to the different diagnosis groups we used a binary regression analysis (Table 5). Significant group differences were anticipated if the p-value was < 0.05 . Data with significant bivariate correlations were used for linear regression analysis (Table 6 and S1 Table). All analyses were performed using IBM SPSS Statistics software, Version 25 (IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, Armonk, NY, USA).

Table 3. Methylphenidate (MPH) treatment and heart rate variability.

Patients (N = 19)	24-h heart rate variability			Day time			Night time		
	Baseline	MPH	p-value	Baseline	MPH	p-value	Baseline	MPH	p-value
Mean heart rate [bpm]	91.3 ± 7.5	91.9 ± 8.0	0.771	96.0 ± 8.3	101.8 ± 10.8a	0.02	86.7 ± 9.7	82.4 ± 9.0	0.081
RMSSD [ms]	32.5 ± 12.50	37.1 ± 17.8	0.053	29.8 ± 10.4	28.2 ± 12.1	0.287	35.1 ± 16.5	45.8 ± 24.3b	0.004
pNN50 [%]	11.8 ± 8.4	14.1 ± 9.6	0.106	9.9 ± 6.4	8.7 ± 6.7	0.238	13.7 ± 11.8	19.4 ± 13.3a	0.013
Total power [ms ²]	3812 ± 2021	4246 ± 2396	0.344	3798 ± 2059	3857 ± 24367	0.887	3811 ± 2393	4640 ± 2545	0.125
VLF power [ms ²]	2357 ± 1370	2534 ± 1836	0.631	2437 ± 1444	2425 ± 1957	0.974	2264 ± 1692	2653 ± 1852	0.369
LF power [ms ²]	981 ± 608	1165 ± 611	0.060	955 ± 570	1050 ± 571	0.215	1005 ± 677	1278 ± 723a	0.04
HF power [ms ²]	416 ± 223	490 ± 290	0.195	348 ± 211	330 ± 202	0.607	483 ± 302	647 ± 431	0.069
HF/LF Ratio	0.48 ± 0.27	0.62 ± 0.35	0.968	0.42 ± 0.26	0.41 ± 0.21	0.521	0.81 ± 0.34	0.83 ± 0.38	0.853

SDNN: standard deviation of all NN intervals; RMSSD: the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals; pNN50: number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms divided by the total number of all NN intervals; TP: total power; VLF: very low-frequency power; LF: low-frequency power; HF: high-frequency power; MPH: methylphenidate treatment.

Paired t-test between baseline and methylphenidate treatment

^aP-value < 0.05.

^bP-value < 0.01.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238139.t003>

Results

The anthropometric data are displayed in Table 1. Patients in the nine groups were all of comparable age. By definition the healthy control group patients had normal height, weight, body mass index, systolic and diastolic blood pressures. According to the group definitions mean height, weight, and body mass index were significantly different in the short stature, obesity, anorexia nervosa, and constitutional thinness groups. Systolic/diastolic blood pressures were hypertensive in the hypertension (>95th percentile) and pre-hypertension (>90th percentile) groups. In addition to these expected results, the following significant differences compared to the healthy control group were noticeable in the patient groups:

Table 4. Effect of Omega-3-fatty acid supplementation on heart rate variability in 29 adolescents with inappropriate sinus tachycardia.

Patients (N = 29)	24-h heart rate variability			Day time			Night time		
	Baseline	Omega-3-FA	p-value	Baseline	Omega-3-FA	p-value	Baseline	Omega-3-FA	p-value
Mean heart rate [bpm]	99.4 ± 4.9	90.1 ± 7.7c	<0.001	105.0 ± 7.2	98.4 ± 7.7c	0.003	87.5 ± 9.9	75.8 ± 6.0c	<0.001
RMSSD [ms]	22.6 ± 7.9	31.8 ± 12.6c	<0.001	21.6 ± 10.5	27.1 ± 12.0a	0.018	34.4 ± 24.0	47.1 ± 26.4a	0.011
pNN50 [%]	7.7 ± 6.4	13.3 ± 10.7b	0.003	5.3 ± 5.1	8.8 ± 7.3a	0.02	11.7 ± 13.0	22.1 ± 17.8b	0.002
Total power [ms ²]	2587 ± 1641	3522 ± 2206b	0.006	2292 ± 2027	3259 ± 2344b	0.002	3227 ± 2852	4435 ± 3323a	0.043
VLF power [ms ²]	1337 ± 727	1870 ± 1348a	0.014	1115 ± 846	1758 ± 1679b	0.007	1753 ± 1536	2274 ± 1913	0.117
LF power [ms ²]	689 ± 474	919 ± 586b	0.008	635 ± 401	856 ± 482b	0.003	851 ± 1001	1115 ± 1001	0.054
HF power [ms ²]	435 ± 561	599 ± 613a	0.01	374 ± 794	470 ± 723a	0.045	552 ± 651	900 ± 676a	0.027
HF/LF Ratio	0.56 ± 0.39	0.59 ± 0.36	0.559	0.41 ± 0.42	0.46 ± 0.39	0.376	0.68 ± 0.37	0.81 ± 0.45	0.164

SDNN: standard deviation of all NN intervals; RMSSD: the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals; pNN50: number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms divided by the total number of all NN intervals; TP: total power; VLF: very low-frequency power; LF: low-frequency power; HF: high-frequency power; Omega-3-FA: omega-3-fatty acid supplementation.

Paired t-test between baseline and omega-3-Fatty Acid Supplementation

^aP-value < 0.05.

^bP-value < 0.01.

^cP-value < 0.001.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238139.t004>

Table 5. Binary regression analysis.

	Regression coefficient B	Standard Error	Wald	Significance	Exp (B)	95% Confidence interval EXP(B)	
						Lower limit	Upper limit
Sex (male = 1)	-0,524	0,294	3,186	0,074	0,592	0,333	1,053
Congenital Heart Disease	0,306	0,461	0,441	0,507	1,358	0,55	3,353
Attention Deficit Disorder	1,265	0,335	14,297	0	3,543	1,839	6,826
Anorexia Nervosa	-1,191	1,051	1,285	0,257	0,304	0,039	2,382
Short Stature	0,637	0,485	1,722	0,189	1,891	0,73	4,897
Const. Thinness	-0,11	0,669	0,027	0,87	0,896	0,241	3,325
Obesity	0,359	0,312	1,322	0,25	1,431	0,777	2,638
Hypertension	0,724	0,311	5,431	0,02	2,062	1,122	3,79
Pre Hypertension	0,918	0,453	4,099	0,043	2,503	1,03	6,084

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238139.t005>

- 1) Obese children and children with attention deficit disorder had significantly hypertensive systolic blood pressures on average.
- 2) Children with anorexia nervosa had significantly reduced systolic blood pressures on average.

The HRV data are displayed in Table 2. Children with attention deficit disorder had significantly elevated heart rates on average by day. Obese children had significantly elevated heart rates at night. Children with anorexia nervosa had significantly lower heart rates both day and night. Higher heart rates in obese adolescents were associated with a lower global HRV SDNN.

Table 6. Linear regression analysis: Impact of age, height, body mass index, and heart rate variability on the systolic blood pressure.

Dependent variable: systolic blood pressure percentile		Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	T	Sig.
		B	Std. error			
Time domain analysis: R ² = 0.265	(Constant)	101.293	10.533		9.616	0.000
	Height SDS	-0.123	0.161	-0.032	-0.761	0.447
	BMI SDS	6.465	0.745	0.385	8.678	0.000
	Age	-0.173	0.637	-0.012	-0.272	0.786
	NN 24h	-0.053	0.015	-0.240	-3.614	0.000
	rMSSDs 24h	-0.285	0.129	-0.218	-2.208	0.028
	SDNN 24h	0.337	0.115	0.277	2.931	0.004
Frequency domain analysis: R ² = 0.256	(Constant)	109.261	11.024		9.911	0.000
	Height SDS	-0.096	0.163	-0.025	-0.591	0.555
	BMI SDS	6.470	0.753	0.385	8.588	0.000
	Age	0.000	0.635	0.000	0.001	0.999
	NN 24h	-0.059	0.014	-0.268	-4.306	0.000
	TP 24h	0.002	0.007	0.204	0.237	0.813
	VLF 24h	-0.001	0.007	-0.110	-0.180	0.857
	LF 24h	0.002	0.008	0.046	0.236	0.814
	HF 24h	-0.003	0.008	-0.087	-0.386	0.699
HF/LF 24h	0.392	0.619	0.027	0.633	0.527	

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238139.t006>

Lower heart rates in adolescents with anorexia nervosa were associated with higher global HRV SDNN.

Significantly lower pNN50 and RMSSD values in adolescents with congenital heart defects, attention deficit disorder, and obesity may indicate a lower vagus activity, whereas significantly higher pNN50 and RMSSD values in adolescents with anorexia nervosa may indicate a higher vagus activity. However, these interpretations were not supported by high-frequency power data that were only significantly reduced in children with attention deficit disorder. Changes in high-frequency power were accompanied by concordant changes in low-frequency power, whereas the HF/LF ratio remained within the same range in all groups.

For an age-specific definition of an inappropriate mean 24-h sinus heart rate in adolescents we used the data of the healthy control group who had a mean heart rate of 78.2 bpm with a double standard deviation of 16.8 bpm.

In summary, 74 adolescents had a mean 24-h heart rate ≥ 95 bpm, our cut-off for IST in adolescents. This cut-off is 5 bpm higher than that for adults with inappropriate sinus tachycardia. A logistic regression was performed to ascertain the effects of gender, congenital heart disease, attention deficit disorder, anorexia nervosa, short stature, constitutional thinness, obesity, hypertension, pre-hypertension on the likelihood that participants have IST. The model explained 11.0% (Nagelkerke R^2) of the variance in IST and correctly classified 86.3% of cases. As shown in Table 5, we found the risk of IST to be significantly high in adolescents with attention deficit disorder (OR = 3.5, $p < 0.001$), pre-hypertension (OR = 2.5, $p = 0.043$) and hypertension (OR = 2.1, $p = 0.02$); insignificantly enhanced in children with short stature (OR = 1.9, $p = 0.19$), surgically-treated congenital heart disease (OR = 1.4, $p = 0.51$) and obesity without hypertension (OR = 1.4; $p = 0.25$); and negligible in adolescents with anorexia nervosa (OR = 0.3, $p = 0.26$) and constitutional thinness (OR = 0.9, $p = 0.89$).

Of the 22 children with IST and attention deficit disorder, 13 formed part of the group of 69 children treated with methylphenidate, 6 formed part of the group of 7 children treated with atomoxetine, and 2 formed part of the group of 3 children treated with amphetamine.

These data suggest that IST in adolescents with attention deficit disorder is related to stimulant treatment, with the strongest association being to atomoxetine and amphetamine treatment. However, when we analyzed the effect of methylphenidate treatment on 24-h HRV in 19 adolescents, using data based on two Holter ECGs measured across a mean interval of 283 days after starting methylphenidate ($N = 11$) or stopping an ongoing therapy ($N = 8$), the mean 24-h heart rate of 91.3 ± 7.5 bpm remained unchanged with methylphenidate treatment at 91.9 ± 8.0 bpm (Table 3). This surprising result indicates that the well-known heart rate increase after the daytime administration of methylphenidate from 96.0 ± 8.3 to 101.8 ± 10.8 bpm ($p = 0.020$) was completely compensated for by an equal heart rate decrease at night from 86.7 ± 9.7 to 82.4 ± 9.0 bpm. This effect on the circadian heart rate pattern is illustrated in Fig 1.

We tested the impact of anthropometric measurements and HRV on the systolic blood pressure percentile using a linear regression analysis. The body mass index standard SDS value and the mean 24-h NN interval (heart rate = 60000/NN interval) were used to determine the systolic blood pressure percentile (Table 6). The inclusion of the vagus parameter, RMSSD, and the global HRV parameter, SDNN, slightly improved this model, but not the frequency domain analysis. The impact of the heart rate (or NN Interval) on systolic blood pressure was the same for daytime or nighttime heart rates.

Discussion

IST is a common cardiovascular risk factor in adolescence—74 of 479 (15.4%) adolescents in the current study had an elevated 24-h heart rate ≥ 95 bpm. At first, this result appeared to be

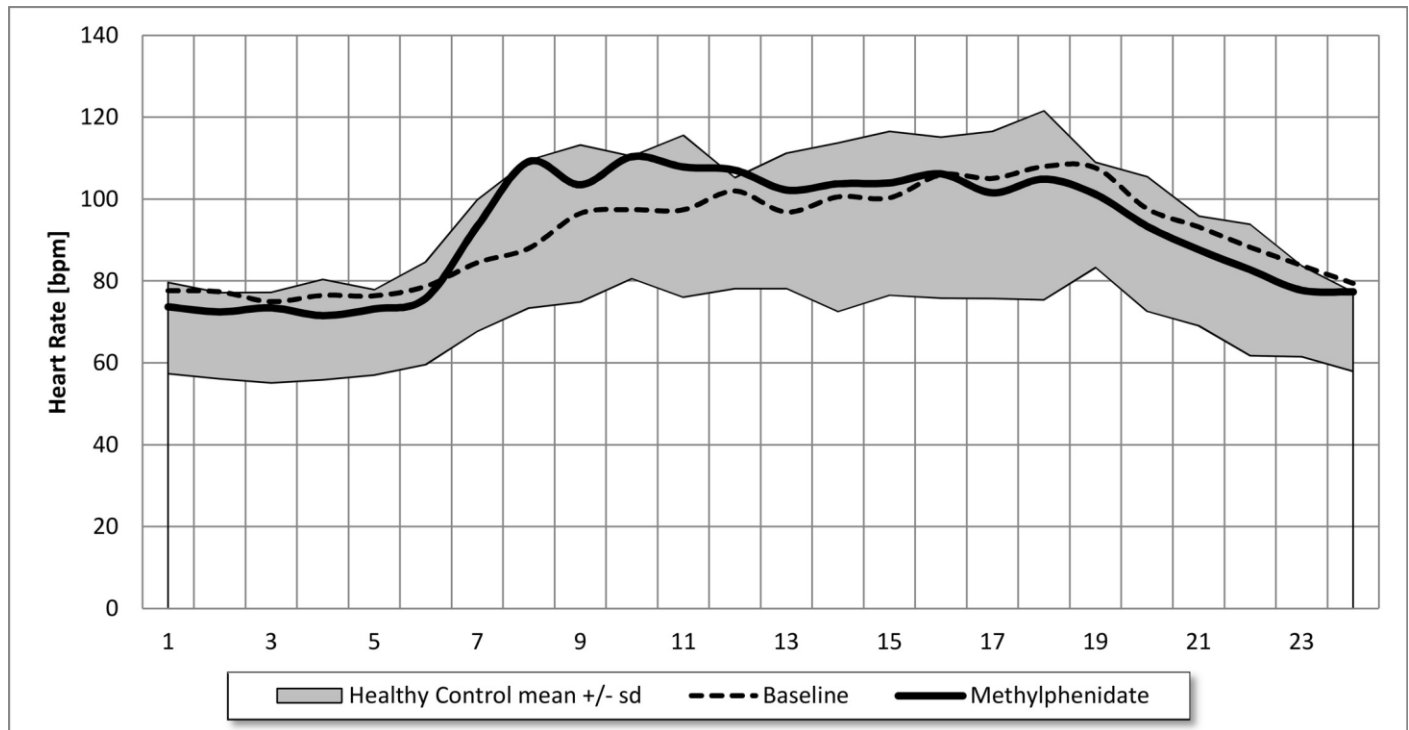


Fig 1. Effects of Methylphenidate treatment on circadian heart rate in 19 adolescents. We prescribed omega-3 fatty acid supplementation and patients complied in 29 of the 74 adolescents with inappropriate sinus tachycardia, as shown in Table 4, and we found highly significant effects on heart rate both by day and at night. The significant heart rate decrease of 8.3 bpm over 24 h, 6.6 bpm in daytime, and 11.7 bpm at night, related to a significantly higher HRV. Significantly higher RMSSD, pNN50, and high-frequency power values indicate a higher vagus activity after omega-3-fatty acid supplementation. However, as shown in other studies [6], omega-3-fatty acid supplementation improves HRV across the whole power spectrum of the Fast Fourier Analysis with nearly no effect on the HF/LF ratio. This could be an evidence of a specific effect of omega-3 fatty acid supplementation in children with autonomic dysfunction that not only depends on the autonomic system but also upon its effect on specific ion channels of the sinoatrial node.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238139.g001>

related to the high use of psychostimulants ($N = 79$) in adolescents with attention deficit disorder. However, our data indicate that methylphenidate did not increase 24-h heart rates in 19 of 69 adolescents who had a Holter ECG with and without methylphenidate. This surprising result indicates that the well-known heart rate increase after daytime administration of methylphenidate from 96.0 ± 8.3 to 101.8 ± 10.8 bpm ($p = 0.02$) is completely compensated for by an equal heart rate decrease at night from 86.7 ± 9.7 to 82.4 ± 9.0 bpm, probably due to vagus activation with significantly higher RMSSD and pNN50 values.

Elevated heart rates, at least in adolescents with attention deficit disorder, seems to be a result of a genuine autonomic dysfunction with significantly reduced HRV. The risk of an IST is insignificant in children with surgically-treated congenital heart disease, short stature and obesity without arterial hypertension, and is negligible in adolescents with anorexia nervosa and constitutional thinness (Table 5).

We found significantly reduced heart rates and blood pressures in adolescents with anorexia nervosa, but not in adolescents with constitutional thinness, despite the same average body mass index (Tables 1 and 2). As we anticipated, caloric intake had an effect on both HRV and blood pressure, with low caloric intake inducing low heart rates and hypotension in individuals with anorexia nervosa and high caloric intake inducing high heart rates and hypertension in obese adolescents. We further found that children with constitutional thinness had normal caloric intake and normal heart rates and blood pressures (Tables 1 and 2). Calorie

reduction is probably the most effective treatment for reducing elevated heart rates and blood pressures in obese patients.

Linear regression analysis in the full cohort of 479 adolescents, clearly showed that the systolic blood pressure percentile depends primarily on the body mass index and mean 24-h heart rate. This result is in good accordance with the data from adults with IST who had a high risk of arterial hypertension. In summary, the more established cardiovascular risk factor, arterial blood pressure, and elevated mean heart rate probably predict cardiovascular risk. Our observations concur with those of the Swedish register data which showed that an elevated resting heart rate in adolescence is an important cardiovascular risk factor for later all-cause mortality primarily due to the higher risk of heart failure. Resting heart rate is independently associated with longevity, even when familial factors are controlled, such as in twin studies [11].

We investigated potential treatments for adolescents with IST with heart rates \geq 95 bpm. We stopped psychostimulants in some children with attention deficit disorder, but this seems to be effective only in adolescents treated with atomoxetine and amphetamine and not in adolescents treated with methylphenidate. Much more effective was the omega-3-fatty acid supplementation of 29 adolescents with inappropriate sinus tachycardia, who showed a significant heart rate decrease by 8.3 bpm over 24 h, 6.6 bpm at daytime, and 11.7 bpm at night, together with significantly higher HRV. We did not systematically measure blood pressures after omega-3-fatty acid supplementation, but the effect on hypertension seems to be lower than that on heart rate.

After exclusion of hypertension in obese children, the remaining 53 adolescents with arterial hypertension had normal body mass indices and heart rate variabilities. Most of these adolescents received pharmacotherapy to treat hypertension. Patients with pre-hypertension had normal HRVs on average and probably no longer needed pharmacotherapy but only 24-h blood pressure monitoring.

Adolescents with surgically-treated congenital heart disease had nearly normal HRVs probably due to the close monitoring and pharmacotherapy with beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor antagonists.

Children with short stature due to small gestational age, syndromes, heart defects, and growth hormone deficiency, but not due to constitutional growth delay, had a reduced HRV as recently published [3]. There is no additional information in the current analysis.

We are aware that there are many open questions regarding the pathophysiology of IST as discussed in the literature [12]. We currently doubt our own hypothesis that the changes of HRV in children with IST are an expression of an autonomic imbalance between sympathetic and vagus. These very sophisticated considerations are not included in this publication written for clinicians. Instead we refer the reader to our current open access publication [13]. The question is if the reduced HRV in adolescents with IST across the whole power spectrum of the Fast Fourier Analysis with nearly no changes of the HF/LF ratio, not only depends on the autonomic system, but upon changes of the ion channels of the sinoatrial node. This important pathophysiological consideration may explain why omega-3 fatty acids as well as unusual channel blockers, like ivabradine, are even more effective in the treatment of IST than beta blockers.

Study limitations

We divided this large patient group into many (not mutually disclosing) groups according diagnosis, height, body mass index and blood pressure. This methodological problem was part of the reviewing process. We included a binary logistic regression analysis which considers all

diagnoses of the patients we examined and gives us the opportunity to declare odds ratios for the risk of IST.

This is a retrospective analysis including Holter ECG's from 2005. During these 15 years, we realized the impact of nutrition and omega-3-fatty acid supplementation on heart rate variability. The multiple individual therapeutic decisions cannot be a part of this publication. We focus on methylphenidate therapy in ADHD and omega-3-fatty acid supplementation in autonomic dysfunction. Due to the authors' specialisation in pediatric cardiology, nearly all children had in part multiple ECG and echocardiographies that are not analyzed for this publication. The reader may be certain that none of the patients have an unrecognized heart disease.

We collected the raw data and we were able to transfer new methodological knowledge to older data sets. Today, we emphasize the importance of the mean heart rate, especially when it comes to risk assessment of cardiovascular endpoints. Heart rate significantly influences HRV due to both physiological and mathematical reasons. Moreover, physicians understand the heart rate much better than the sometimes-complicated method of HRV analysis. We try to sensitize pediatricians to the problem of heart rate regulation like inappropriate sinus tachycardia and offer an easily understandable cut off 95 bpm in adolescence.

However, the retrospective nature of the study—especially regarding omega-3-fatty acid supplementation—is a strong risk factor for “regression to the mean” as confounding mechanism. Moreover, a selection bias in children who got omega-3-fatty acid supplementation lies on the fact that their parents self-select themselves for the treatment, prove a higher motivation for the therapy and remain susceptible to a placebo effect. This means that the results of our analysis are hypothesis generating and deserve further exploration in a randomized control study.

Supporting information

S1 Table.

(DOCX)

S2 Table.

(DOCX)

Acknowledgments

We thank the aBlaschek foundation^o who supports us by covering the publication fees for this research project. Grant Recipient is Dr. Reiner Buchhorn. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Author Contributions

Conceptualization: Reiner Buchhorn, Semanur Gündogdu, Christian Willaschek.

Data curation: Reiner Buchhorn, Christoph Baumann, Semanur Gündogdu, Ulla Rakowski.

Formal analysis: Reiner Buchhorn, Christoph Baumann, Semanur Gündogdu, Ulla Rakowski. **Funding acquisition:** Reiner Buchhorn.

Investigation: Reiner Buchhorn, Christoph Baumann, Semanur Gündogdu, Christian Willaschek.

Methodology: Reiner Buchhorn, Semanur Gündogdu, Christian Willaschek.

Project administration: Reiner Buchhorn.

Resources: Reiner Buchhorn, Semanur Gündogdu, Christian Willaschek.

Software: Reiner Buchhorn, Christoph Baumann, Semanur Gündogdu, Ulla Rakowski.

Supervision: Reiner Buchhorn.

Validation: Reiner Buchhorn, Semanur Gündogdu, Christian Willaschek.

Visualization: Reiner Buchhorn, Semanur Gündogdu.

Writing – original draft: Reiner Buchhorn, Semanur Gündogdu.

Writing – review & editing: Reiner Buchhorn, Christian Willaschek.

References

1. Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015; 12: e41–e63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.029> PMID: 25980576
2. Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Nothoff J, Paul T. Heart rate variability in infants with heart failure due to congenital heart disease: reversal of depressed heart rate variability by propranolol. *Med Sci Monit*. 2002; 8: CR661–CR666. PMID: 12388917
3. Buchhorn R, Meint S, Willaschek C. The impact of early life stress on growth and cardiovascular risk: a possible example for autonomic imprinting? *PLOS ONE*. 2016; 11: e0166447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166447> PMID: 27861527
4. Buchhorn R, Conzelmann A, Willaschek C, Stork D, Taurines R, Renner TJ. Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2012; 4: 85–91. <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0072-8> PMID: 22328340
5. Buchhorn R HF, Meint S, Willaschek C. The impact of nutrition on the autonomic nervous system. *Int J Food Nutr Sci*. 2016; 3: 1–16.
6. Buchhorn R, Baumann C, Willaschek C. Alleviation of arrhythmia burden in children with frequent idiopathic premature ventricular contractions by omega-3-fatty acid supplementation. *Int J Cardiol*. 2019; 291: 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.054> PMID: 31153651
7. Lindgren M, Robertson J, Adiels M, Schaufelberger M, Aberg M, Toren K, et al. Resting heart rate in late adolescence and long term risk of cardiovascular disease in Swedish men. *Int J Cardiol*. 2018; 259:109–115. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.110> PMID: 29579585
8. De Bock F, Jarczok MN, Hoffmann K, Buchhorn R. Do our children lose vagus activity? Potential time trends of children's autonomic nervous system activity. *Int J Cardiol*. 2013; 170: e30–e32. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.067> PMID: 24211067
9. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065. PMID: 8598068
10. Rosner B, Cook N, Portman R, Daniels S, Falkner B. Determination of blood pressure percentiles in normal-weight children: some methodological issues. *Am J Epidemiol*. 2008; 167: 653–666. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm348> PMID: 18230679
11. Jensen MT, Wod M, Galatius S, Hjelmborg JB, Jensen GB, Christensen K. Heritability of resting heart rate and association with mortality in middle-aged and elderly twins. *Heart*. 2018; 104: 30–36. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310986> PMID: 28637897
12. Baruscotti M, Bianco E, Bucchi A, DiFrancesco D. Current understanding of the pathophysiological mechanisms responsible for inappropriate sinus tachycardia: role of the If “funny” current. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythmias Pacing*. 2016; 46: 19–28.
13. Buchhorn R, Rakowski U, Willaschek C, Baumann C. The development of heart rate variability in childhood—insights into the biology of heart rate regulation. *J Hear Health*. 2019; 5: 1–9.