

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik
der Medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin

Herzratenvariabilität unter psychotherapeutischer Intervention bei KHK-Patienten mit Angst

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl.-Psych. Sabine Siebenhüner

aus Delmenhorst

Datum der Promotion: 11.12.2015

Abstrakt

Hintergrund: Die koronare Herzerkrankung (KHK) stellt in den westlichen Industrienationen nach wie vor die häufigste Todesursache dar. Der Einfluss psychischer Faktoren - insbesondere von Depression und Angst - auf die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung ist inzwischen gut belegt. Bei der Erforschung der psychophysiologischen Zusammenhänge ist die Herzratenvariabilität (HRV) von besonderem Interesse. Erniedrigte HRV-Werte sind Ausdruck einer sympathovagalen Imbalance und werden sowohl bei der KHK als auch bei Angststörungen beobachtet. Bei bereits vorliegender KHK geht eine reduzierte Herzratenvariabilität mit einer schlechteren Prognose einher. Daher untersucht die vorliegende Arbeit die Effekte einer psychotherapeutischen Intervention auf die Herzratenvariabilität bei KHK-Patienten mit erhöhtem Angstlevel.

Methode: Die randomisierte kontrollierte Studie wurde mit KHK-Patienten ohne rezentes koronares Ereignis durchgeführt, die ein erhöhtes Angstlevel aufwiesen – gemessen mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Nach der Randomisierung unterzogen sich die Patienten entweder einer 6-monatigen Gruppenbasierten psychotherapeutischen Intervention oder einer Kontrollbedingung (treatment as usual). Die HRV-Parameter (SDNN und RMSSD) wurden unter Ruhebedingung und unter kontrollierter Atmung mittels Brustgurt-gesteuerter Signalaufzeichnung registriert. Die Angstscores und die HRV-Parameter wurden nach 6 Monaten reevaluiert (nach der Behandlung).

Ergebnisse: Hinsichtlich der medizinischen, soziodemographischen und psychologischen Baseline-Variablen waren Interventionsgruppe (n=20) und Kontrollgruppe (n=19) vergleichbar. Anders als erwartet, war durch die Psychotherapie keine stärkere Angstreduktion zu verzeichnen als unter der Kontrollbedingung. Auch hinsichtlich der HRV zeigten die Gruppen im Verlauf keine signifikant verschiedenen Werte. Die HRV-Werte der Interventionsgruppe zeigten keinen Anstieg, sondern – wie auch die der Kontrollgruppe – ein Absinken. Dabei fielen die HRV-Parameter der Interventionsgruppe weniger stark ab als die der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied verfehlte aber das statistische Signifikanzniveau. Des Weiteren wurde keine Korrelation zwischen Reduktion des Angstlevels und HRV-Anstieg im Zeitverlauf verzeichnet.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse werden mit existierenden ähnlichen Untersuchungen verglichen. Bei Patienten mit Angststörungen konnte unter Psychotherapie ein HRV-Anstieg dokumentiert werden, wobei es sich hier stets um Patienten deutlich geringeren Alters und ohne somatische Komorbidität handelte. Die Beeinflussbarkeit der HRV bei dem unserer Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektiv mit einer über einen langen Zeitraum entwickelten Arteriosklerose muss relativiert werden. Da bisher nur sehr wenige Arbeiten zu ähnlichen Fragestellungen vorliegen, sind weitere Studien zum genaueren Verständnis der Zusammenhänge und der Beeinflussbarkeit der HRV von Nöten. Um Subgruppenanalysen vornehmen zu können und individuelle Prädiktoren für einen psychotherapeutischen Behandlungserfolg bei KHK-Patienten mit komorbider Angststörungen zu ermitteln, sollten Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen und verschiedenen Therapiemethoden durchgeführt werden.

Abstract

Background: Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of death in industrialised nations. There is convincing evidence that psychological factors such as depression and anxiety contribute both to the risk of developing CHD and the worsening of clinical course in patients with CHD. Investigating the psychophysiological background, heart rate variability (HRV) is of high interest. Decreased HRV indicates autonomic imbalance and can be found in patients with anxiety disorders or anxiety symptoms as well as in CHD patients. In CHD patients low HRV is associated with poor prognosis. The present study investigates the effects of psychotherapy intervention on HRV in CHD patients with elevated anxiety levels.

Methods: A randomised controlled trial was conducted with CHD patients without recent coronary event, who had elevated levels of anxiety – measured by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). After randomisation the patients underwent either a 6-month group-based psychotherapy intervention or control condition (treatment as usual). HRV data (SDNN and RMSSD) were recorded with a breast belt measuring device as a short time measurement. Anxiety scores and HRV data were reevaluated at 6-month follow-up (after the treatment).

Results: Intervention group (n=20) and control group (n=19) were comparable in sociodemographic, disease-related and psychological baseline variables. At 6-month follow-up reductions of anxiety levels were found in both groups without significant difference between the groups. Moreover, HRV data showed a decrease in both groups at follow-up, whereby the decrease was stronger in the control group than in the intervention group. However, the difference between the groups was not statistically significant. Furthermore there was no correlation found between reduction of anxiety level and increase of HRV.

Conclusion: Up to now there are only few studies investigating the influence of psychotherapy on HRV. Our results differ from the finding of other studies that found HRV increase after psychotherapy in patients with anxiety disorders. But, in contrast to our study, those patients had no somatic comorbidity. Probably the effects on HRV are low in patients with long time existing arteriosclerosis. Further investigation with larger sample size and changes in the design of intervention might be useful to allow subgroup analysis and to reveal new aspects.

Inhalt	Seite
1 Einleitung	7
2 Theoretischer Hintergrund	7
2.1 Einleitendes zur Koronaren Herzkrankheit (KHK)	7
2.2 Angst – Bezug zur KHK und Nosologie der Angststörungen	9
2.3 Herzratenvariabilität (HRV)	12
2.3.1 Herzratenvariabilität: Definition, Einflüsse und Elemente	13
2.3.1.1 Methoden der HRV-Messung	14
2.3.1.2 Parameter der HRV-Messung	15
2.3.2 Herzratenvariabilität und Koronare Herzerkrankung	16
2.3.3 Herzratenvariabilität und Angst	17
2.3.4 Ein integrierendes Modell: HRV, Angst und KHK	18
2.3.5 HRV unter Psychotherapie	20
2.3.5.1 HRV unter Psychotherapie bei Angststörungen	21
2.3.5.2 Exkurs: Psychotherapie und KHK	21
2.3.5.3 HRV unter Psychotherapie bei KHK	22
3 Ziele der Studie und Hypothesen	23
4 Methodik	24
4.1 Probandenkollektiv: Stichprobengröße, Ein- und Ausschlusskriterien	24
4.2 Studiendesign und Randomisierung	26
4.2.1 Intervention	27
4.2.2 Datenerhebung: HRV-Messung und psychometrische Testung	29
4.3 Statistische Auswertung	31
5 Ergebnisse	32
5.1 Stichprobe: Baseline-Kriterien	32
5.2 HRV vor und nach psychotherapeutischer Intervention	35
5.3 Angstreduktion und HRV-Veränderung	38

6	Diskussion	39
6.1	Diskussion der Ergebnisse der Herzratenvariabilität (Hypothese 1)	39
6.2	Diskussion der Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen Herzratenvariabilität und Angstreduktion (Hypothese 2)	40
6.3	Stärken und Limitationen der Untersuchung	42
6.4	Ausblick und Empfehlungen für zukünftige klinische Forschung	45
7	Zusammenfassung	46
8	Literatur	48
9	Eidesstattliche Erklärung	60
10	Lebenslauf	61
11	Publikationsliste	62

1 Einleitung

Patienten mit Koronarer Herzerkrankung (KHK) weisen hohe Raten psychosozialer Komorbidität, insbesondere Depressivität und Angststörungen, auf (Ladwig et al. 2013, Rozanski et al. 2005). Neben der wesentlich umfanglicher untersuchten Depressivität (Nicholson 2006, Rugulies 2002, Barth et al. 2004, Frasure-Smith und Lespérance 2010) besteht mittlerweile auch zunehmende Evidenz bezüglich des Einflusses von Angst auf die Entwicklung und den Verlauf der KHK (Roest et al. 2010, Ladwig et al. 2013). Untersuchungen der dabei involvierten psychophysiologischen Prozesse beobachteten neben Veränderungen endokriner, inflammatorischer und endothelialer Marker (de Jonge et al. 2009, Harris und Matthews 2004) insbesondere Veränderungen der vagalen Funktion (Thayer und Lane 2007, Carney et al. 2005). Für das Verständnis der komplexen psychophysiologischen Zusammenhänge ist die Herzratenvariabilität (HRV) von Bedeutung. Denn sowohl im Rahmen der KHK als auch bei Angststörungen wird eine Erniedrigung der HRV beobachtet (Tsuji et al. 1996, Friedman und Thayer 1998a, Kawachi 1995). Das Ausmaß der Beeinträchtigung der HRV ist wiederum wesentlich für das kardiale Outcome der KHK-Patienten (Kleiger et al. 1987, La Rovere et al. 1998). Die vorliegende Arbeit widmet sich daher der Fragestellung, ob sich die HRV bei KHK-Patienten mit komorbider Angststörung durch psychotherapeutische Intervention anheben, d.h. verbessern lässt. Diese Frage wird in der vorliegenden kontrolliert-randomisierten Studie untersucht. Dabei stellt die vorliegende Untersuchung der HRV-Daten den Nebenarm einer Hauptstudie dar, dessen primärer Endpunkt die Angstreduktion der genannten Patientengruppe war. Bevor die Studie detaillierter vorgestellt wird, wird die Relevanz und Einordnung der Fragestellung in den aktuellen Forschungskontext erläutert.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Einleitendes zur Koronaren Herzkrankheit (KHK)

Die Koronare Herzerkrankung hat eine enorme epidemiologische und sozioökonomische Bedeutung: In Deutschland erkranken 30% der Männer und 15% der Frauen im Laufe ihres Lebens daran (Lebenszeitprävalenz), pro Jahr erleiden 300 bis 400 Menschen pro 100.000 Einwohner einen Herzinfarkt (Inzidenz). Trotz der verbesserten Akutbehandlung des Herzinfarktes versterben etwa 50% aller

Infarktpatienten innerhalb der ersten vier Wochen und die Koronare Herzerkrankung stellt insgesamt noch immer die häufigste Todesursache in den Industrieländern dar (Herold 2010).

Definiert ist die KHK durch eine Arteriosklerose in den Herzkranzarterien, die das Gefäßlumen so einengt, dass die Durchblutung nicht mehr ausreicht, um den Herzmuskel adäquat mit Sauerstoff zu versorgen. Je nachdem wie stark das Gefäßlumen verengt beziehungsweise stenosierte ist, werden drei Stenosegrade unterschieden: Grad I bedeutet eine Einengung von 25 bis 49%, Grad II entspricht einer Verengung von 50 bis 74% (signifikante Stenose). Bei Grad III sind 75 bis 99% des Lumens verengt und es liegt eine kritische Stenose vor.

Das Entstehen und Fortschreiten der Arteriosklerose ist ein schleichend verlaufender Prozess, der asymptomatisch bleiben oder aber mit mehr oder weniger typischen pektanginösen Beschwerden einhergehen kann. Als Folge der unzureichenden Durchblutung des Herzmuskels kann ein Nachlassen der Pumpkraft auftreten (Linksherzinsuffizienz). Kommt es infolge der KHK zu einem plötzlichen Verschluss einer Herzkranzarterie durch einen Thrombus, so tritt ein Herzinfarkt auf. Durch das völlige Erliegen der Durchblutung in dem betroffenen Gefäß geht Herzmuskelgewebe – ohne optimale Akuttherapie – unwiderruflich zugrunde. Auf die weitreichenden akut oder verzögert auftretenden Folgen wird in der entsprechenden Literatur näher eingegangen (vgl. u. a. Herold 2010).

Hinter dem Begriff Arteriosklerose verbirgt sich ein komplexer, noch nicht vollständig ergründeter Prozess, dessen Auslöser wahrscheinlich eine Schädigung der Gefäßinnenwand (Endothelzellläsion) ist. Infolgedessen kommt es zu einer Anlagerung von Blutplättchen (Thrombozyten) und es entwickelt sich ein Entzündungsprozess, bei dem Entzündungszellen (Makrophagen) und Muskelzellen in die Gefäßinnenwand einwandern. Durch die Aufnahme von Cholesterin (LDL) werden die Makrophagen zu sogenannten Schaumzellen. Im weiteren Verlauf kommt es zur bindegewebigen (fibrotischen) Umwandlung des Gewebes und es entstehen sogenannte Plaques – feste Auflagerungen, die sich wiederum entzünden und einreißen können (Plaqueruptur) (Arastéh et al. 2009).

Die Risikofaktoren für das vorzeitige Entstehen von Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen sind überwiegend gut untersucht und bekannt. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen Erhöhung des LDL-Cholesterins, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus. Aber auch Adipositas, körperliche Inaktivität,

Thromboseneigung und chronische Entzündungszustände wurden als Risikofaktoren identifiziert (Herold 2010). Darüber hinaus besteht inzwischen eine zunehmende Evidenz, dass auch psychosoziale Faktoren das Risiko für eine koronare Herzerkrankung erhöhen (Albus 2005). Diese Einschätzung wird von der European Society of Cardiology in einem aktuellen Positionspapier mit Verweis auf den inzwischen großen Umfang von Studien, die diese Assoziation belegen, geteilt (Pogosova et al. 2014). Negative Emotionen wie Depressivität und Feindseligkeit scheinen das Risiko für ein erstes kardiales Ereignis ebenso zu erhöhen wie Stress am Arbeitsplatz oder im Privatleben, soziale Isolation und niedriger sozioökonomischer Status (Albus 2005, Rozanski 1999, Pogosova et al. 2014). Mehrere systematische Reviews zeigen, dass eine Depression bei noch Herzgesunden mit einem 1,6-fach erhöhten Risiko eines koronaren Erstereignisses einhergeht (Rugulies 2002, Wulsin und Singal 2003). Bei bereits bestehender KHK verschlechtert eine krankheitswertige Depressivität die Prognose: In Metaanalysen wurde deutlich, dass bei depressiven KHK-Patienten sowohl das Risiko für ein schlechtes kardiovaskuläres Outcome das 2- bis 3-fache als auch die Mortalität auf das Doppelte erhöht ist (Barth et al. 2004, van Melle et al. 2004).

2.2 Angst – Bezug zur KHK und Nosologie der Angststörungen

Weniger gründlich als Depressivität sind Angstsymptome und -erkrankungen in Hinblick auf die KHK untersucht worden. Dabei besteht bei KHK-Patienten eine deutliche Prävalenz von bis zu 50% für Panikstörungen (Fleet 2000) und bis zu 24% für generalisierte Angststörungen (Bankier 2004). In einer aktuelleren Studie mit 523 KHK-Patienten ist eine geringere Prävalenz von 7% für vorliegende Angststörungen insgesamt ermittelt worden (Bunevicius et al. 2013). Weissman et al. (1990) fanden in einer Beobachtungsstudie mit 5034 Bewohnern Connecticuts eine Assoziation zwischen Panikstörung und Myokardinfarkten (odds ratio 4,5). Vorbestehende Angstsymptomatik scheint mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer KHK und das Auftreten eines plötzlichen Herztodes assoziiert zu sein (Kawachi 1994). Diese Assoziation wurde auch in einer aktuellen Metaanalyse festgestellt, die das Risiko von Angstpatienten für die Entwicklung einer KHK auf 1,26 und für die kardiale Mortalität auf 1,48 beziffert (Roest et al. 2010a). Eine weitere groß angelegte Studie mit 934 Patienten gibt das Mortalitätsrisiko für KHK-Patienten mit komorbider

Angststörung mit 2,27 an (Watkins et al. 2013). Andererseits konstatierte die post-hoc Analyse einer prospektiven Kohortenstudie eine niedrigere Mortalität bei KHK-Patienten mit komorbider Angststörung (Hazard-ratio 0,7; Meyer et al. 2010). Eine erhöhte Mortalität konnte nur bei einer Subgruppe, nämlich Post-Myokardpatienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, beobachtet werden (Meyer et al. 2010).

Nach bereits erlittenem Myokardinfarkt treten bei Patienten mit Angststörungen signifikant häufiger ventrikuläre Rhythmusstörungen auf (Watkins 2006), ebenso wie kardiale Komplikationen (Huffmann 2008) und Reinfarkte (Januzzi 2000). Das Sterblichkeitsrisiko ist in dieser Patientengruppe möglicherweise auf das Dreifache erhöht gegenüber KHK-Patienten ohne Angstsymptomatik (Januzzi 2000). In einer 2008 veröffentlichten Studie von Frasure-Smith und Lesperance mit 804 Patienten, die eine stabile KHK aufwiesen, erwiesen sich Angstsymptome bzw. -störungen als Prädiktoren für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens kardialer Ereignisse (kardialer Tod, Myokardinfarkt, Herzstillstand, Revaskularisierung). Eine Metaanalyse von 2010 kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis (Roest et al. 2010b).

Was aber ist hierbei genau unter Angststörungen zu verstehen? Zunächst werden im psychiatrischen Fachgebiet unter dem Oberbegriff Angst- und Panikstörungen verschiedene Erkrankungsformen zusammengefasst, die jeweils durch unterschiedliche Erscheinungsweisen der Angst geprägt sind. Die wesentlichen klinischen Subtypen werden dabei nach der ICD-10 Klassifikation Panikstörung, Agoraphobie, soziale Phobien, spezifische isolierte Phobien und generalisierte Angststörung (Geiser et al. 2012, Zwanzger und Deckert 2007). Bei der Panikstörung tritt ohne erkennbaren Anlass plötzlich ausgeprägte Angst auf, die mit erheblichen körperlichen Symptomen verbunden ist (Panikattacken). Die körperlichen Symptome der Angst sind vielfältig und ähneln teilweise kardialen Symptomen: Herzklopfen (Palpitationen), Herzrasen (Tachykardie), Beklemmungs- oder Erstickungsgefühle, Luftnot, Brustschmerzen, Zittern, Kribbeln (Parästhesien), Schwitzen, abdominelle Beschwerden, Durchfall, Harndrang. Das klinische Bild der Agoraphobie ist geprägt durch Ängste, sich an Orten oder Institutionen aufzuhalten, in denen eine Flucht nur schwer möglich oder aber keine Hilfe verfügbar wäre – etwa in Menschenmengen, auf öffentlichen Plätzen oder auf Reisen. Bei der sozialen Phobie ängstigt sich der Betroffene vor Situationen, in denen er im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit anderer steht, was in der Regel zu ausgeprägtem Vermeidungsverhalten führt. Die

spezifischen Phobien beschreiben anhaltende Ängste vor einem umschriebenen Objekt – etwa bestimmten Tieren – oder Situationen – etwa Aufenthalt in geschlossenen Räumen oder in der Höhe. Diese Diagnose darf jedoch nur gestellt werden, wenn die Angst beziehungsweise das aus ihr resultierende Vermeidungsverhalten erhebliches Leiden verursacht und die üblichen Aktivitäten oder sozialen Beziehungen beeinträchtigt. Die generalisierte Angststörung wird auch als Angstneurose bezeichnet und meint die generalisierte und lang anhaltende Angst, die nicht nur auf bestimmte Situationen oder Objekte begrenzt ist (Bandelow et al. 2013). Sie geht einher mit unrealistischen Befürchtungen, Sorgen in Bezug auf Nichtigkeiten (worrying about minor matters), motorischer Spannung und vegetativer Übererregbarkeit (Geiser et al. 2012, Zwanzger und Deckert 2007, Möller 1996).

Da die KHK eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung darstellt und insbesondere ein erlittener Herzinfarkt den Betroffenen mit der vitalen Bedrohung seiner Existenz konfrontiert, ist das Auftreten von Ängsten in diesem Zusammenhang naheliegend. Dabei handelt es sich häufig zunächst durchaus um Realangst, das heißt um Angst, die eine reale Gefahr signalisiert und insofern nicht als Angststörung im eigentlichen Sinn zu werten ist (vgl. Freud S 1916-17). Aber auch Realängste können eine erhebliche zusätzliche Belastung des KHK-Patienten bedeuten und sollten im Behandlungsverlauf erkannt, benannt und behandelt werden (Herrmann-Lingen 2008, S. 109f.). Häufig führt die zunächst auf das kardiale Ereignis bezogen adäquate Angst im weiteren Verlauf zu einer Chronifizierung und zu einem Vermeidungs- und Rückzugsverhalten. Dann entsteht eine sekundäre Angststörung. Dabei ist vielen Patienten die Angst als solche jedoch nicht zugänglich, sondern wird primär in Form vegetativer körperlicher Symptome – wie oben beschrieben – erlebt. Zur Einschätzung des allgemeinen Angstniveaus bieten sich zunächst psychometrische Fragebögen an – unter anderem der HADS-Fragebogen (Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version von Herrmann-Lingen et al. 1995) und der STAI-Fragebogen (State Trait Anxiety Inventory, Spielberger 1983). Zur Diagnostik einer Angststörung sind aber ein Anamnesegespräch und ein strukturiertes psychologisches Interview – etwa in Form des MINI-DIPS (Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen, Margraf 1994) unabdingbar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass psychosoziale Faktoren bezüglich der koronaren Herzerkrankung eine enorme Relevanz in Hinblick auf Prävalenz, Inzidenz und Verlauf haben. Die genauen psychophysiologischen Zusammenhänge sind dabei noch nicht geklärt, geraten aber zunehmend ins Blickfeld klinischer Studien. Hierbei erweist sich die Untersuchung der Herzratenvariabilität als besonders interessant, da diese sowohl hinsichtlich der kardialen Situation von großer Bedeutung ist (Task Force 1996) als auch im Rahmen psychischer Erkrankungen charakteristische Veränderungen aufweist. Die Herzratenvariabilität ist ein wichtiger Parameter zur Einschätzung der Prognose bei Koronarer Herzerkrankung. Sie wird von mannigfaltigen Faktoren beeinflusst, so unter anderem von psychischer Komorbidität wie Angststörungen oder Symptomen erhöhter Ängstlichkeit. Inwiefern die HRV im Sinne eines Index-Charakters eine gestörte autonome Balance beziehungsweise eine veränderte kardiale Funktion aufzeigen kann, wird weiter unten im Kapitel 2.3.4 dargelegt. Bevor auf die Verschränkungen von psychophysiologischen und kardialen Prozessen näher eingegangen wird, soll die HRV zunächst vorgestellt und dann hinsichtlich der erwähnten Zusammenhänge unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes untersucht werden.

2.3 Herzratenvariabilität (HRV)

Eine gesunde Herzfunktion ist unter anderem durch einen Sinusrhythmus gekennzeichnet, der sich durch eine regelmäßige Folge der Herzschläge auszeichnet. Genauer betrachtet unterliegen die Abstände der einzelnen Herzschläge jedoch Schwankungen. Diese feinen Variationen der Herzfrequenz werden als Herzratenvariabilität oder Herzfrequenzvariabilität bezeichnet. Sie beruhen auf den Einflüssen des autonomen Nervensystems auf das Herz (Löllgen 1999), so dass die HRV als Parameter der sympathovagalen Balance beziehungsweise der autonomen Funktion des Herzens gilt (Sztajzel 2004).

Eine hohe HRV beruht auf dem optimalen Zusammenspiel des sympathischen und parasympathischen Nervensystems und wird als Ausdruck einer erhaltenen Adaptationsfähigkeit des Herzens gewertet. Eine erniedrigte HRV wird bei vielen Erkrankungen beobachtet, wobei der Koronaren Herzerkrankung eine besondere Bedeutung zukommt, denn hier gilt die verminderte HRV als unabhängiger Indikator einer Gefährdung durch maligne Arrhythmien und Hinweis auf eine gesteigerte

Mortalität. Der Zusammenhang zwischen erhöhter Mortalität nach abgelaufenem Myokardinfarkt und erniedrigter HRV konnte bereits 1978 nachgewiesen werden (Wolf et al. 1978).

Inzwischen hat sich im klinischen Alltag die HRV-Analyse im Langzeit-EKG zur Risikostratifizierung nach akutem Myokardinfarkt bewährt (Herold 2010, S. 250). Auf die Studienlage zu den Zusammenhängen zwischen KHK und HRV wird im nächsten Kapitel eingegangen. Vorab soll jedoch die Herzratenvariabilität genauer hinsichtlich ihrer Definition, einzelner Parameter und Einflussfaktoren sowie der Messmethoden dargestellt werden.

2.3.1 Herzratenvariabilität: Definition, Einflüsse und Elemente

Das autonome Nervensystem verbindet das zentrale Nervensystem mit dem kardiovaskulären System. Efferente sympathische und parasympathische Fasern innervieren den Sinusknoten. Die Aktivität der sympathischen und parasympathischen Fasern verändert die spontane Sinusknotendepolarisation und damit die Herzfrequenz. Aus einem Überwiegen der sympathischen Aktivität – etwa bei körperlicher Aktivität oder in psychischen Stresssituationen – resultiert eine Beschleunigung der Herzfrequenz. In Körperruhe und Entspannung vermittelt der dann überwiegende Einfluss des Parasympathikus ein Absinken der Herzfrequenz. Aber selbst dann weist die Herzfrequenz feine Oszillationen auf. Diese Schwankungen der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag bezeichnet man als Herzfrequenzvariabilität – englisch: heart rate variability, daher die Abkürzung HRV. Somit ist die Herzfrequenzvariabilität eine Messgröße der neurovegetativen Aktivität oder der autonomen Herzfunktion (Löllgen 1999).

Dabei wird die HRV durch zahlreiche weitere Einflüsse moduliert – etwa arterielle und kardiopulmonale Baroreflexe, thermoregulatorische Prozesse und hormonelle Systeme (Schmidt et al 2002). Sie reagiert auch sensibel auf unterschiedliche Belastungen, insbesondere auf körperliche Anstrengung. Außerdem unterliegt die HRV Tagesschwankungen aufgrund der zirkadianen Rhythmik (Task Force 1996, Boudreau et al. 2012). Ferner hängt die HRV vom Geschlecht, vom Trainingszustand, von der Körperlage und vom Alter ab (Sztajzel 2004).

Nicht zuletzt beeinflussen zahlreiche Medikamente die HRV, Betablocker beispielsweise erhöhen die HRV (Task Force 1996, S. 368). Psychopharmaka mit Einfluss auf das autonome Nervensystem wirken sich ebenfalls auf die HRV aus, so

etwa Antidepressiva mit anticholinergem Nebenwirkungsprofil. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer scheinen dagegen keinen Einfluss auf die HRV zu haben (Rechlin 1995, Van Zyl 2008).

Eine verminderte Herzratenvariabilität beschreibt eine geringe Schwankungsbreite der Herzfrequenzreaktion und ist in der Regel Ausdruck einer gestörten kardialen autonomen Funktion. Ist beispielsweise die autonome Regulation aufgrund einer diabetischen Neuropathie gestört, so ist die HRV stark eingeschränkt (Task Force 1996, S. 367). Zahlreiche andere Erkrankungen scheinen ebenfalls mit einer Reduktion der HRV assoziiert zu sein - insbesondere die Koronare Herzerkrankung, aber auch Angsterkrankungen. Auf diese möglichen Zusammenhänge wird im nächsten Abschnitt genauer eingegangen. Vorab sollen aber die Messmethoden und die einzelnen Parameter der HRV erläutert werden.

2.3.1.1 Methoden der HRV-Messung

Die Herzfrequenzschwankungen können von Schlag zu Schlag, über einen kurzen Zeitraum – einige Minuten – oder über einen längeren Zeitraum – bis zu 24 Stunden gemessen werden.

Die 24-Stunden-Messung erfolgt üblicherweise mittels tragbarem Langzeit-EKG-Rekorder und wird üblicherweise zur individuellen Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt eingesetzt. Vorteilhaft ist dabei insbesondere die Aufzeichnung unter Alltagsbedingungen und –belastungen. Angesichts der vielfältigen Einflussgrößen weisen diese Aufzeichnungen allerdings große Schwankungen von Tag zu Tag auf und sind daher kaum reproduzierbar.

Kurzzeitmessungen – üblicherweise 5 Minuten - bieten den Vorteil unter weitgehend gleichen Umgebungsbedingungen angefertigt werden zu können, wodurch die interindividuelle Vergleichbarkeit und die Reproduzierbarkeit größer sind (Pumprla et al. 2002). Die Untersuchungsbedingungen können zusätzlich durch einen vorgegebenen regelmäßigen Atemrhythmus standardisiert werden. In Anbetracht der vielfältigen Einflussfaktoren handelt es sich insgesamt bei der Kurzzeit-Messung der Herzratenvariabilität um eine recht störanfällige Methode, die große Sorgfalt bei der technischen Durchführung erfordert.

Die Kurzzeit-Messung wird üblicherweise mittels Brustgurt-übermittelter Signalübertragung angefertigt, beispielsweise mit dem System POLAR ELECTRO.

Dabei werden die Herzfrequenzdaten über einen als Sender dienenden Brustgurt aufgenommen und im Empfänger, der POLAR-Uhr S810i gespeichert. Die Daten werden dann über eine Infrarotschnittstelle und mittels der HRV-Software POLAR PRECISION S810i auf einen PC zur weiteren Bearbeitung übertragen. Angesichts der zum Studienbeginn verfügbaren Literatur (Gamelin 2006, Nunan 2008, Weippert et al. 2010) und in der Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Charité (Campus Benjamin Franklin) gewonnenen Erfahrungen mit der Brustgurt-gesteuerten HRV-Signalaufzeichnung war die Methode zu Studienbeginn als valide einzuschätzen. Auch die an 569 Patienten durchgeführte Multicenterstudie mit KHK-Patienten und depressiver Komorbidität stütze sich auf die Brustgurt-geleitete HRV-Signalaufzeichnung (Albus et al. 2011), wobei die Ergebnisse noch abzuwarten bleiben.

Limitiert wird die HRV-Analyse unter anderem durch Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder -flattern oder zu häufige Extrasystolen. Auch bei Patienten mit einer autonomen Neuropathie ist die autonome Regulation der Herzfrequenz erheblich gestört. Gleiches gilt für herztransplantierte Patienten. Nach erfolgter Herzschrittmacherimplantation macht die HRV-Analyse nur unter Umständen Sinn – in Abhängigkeit davon, inwieweit der Herzschrittmacher während der Aufzeichnung tatsächlich aktiv war und die natürliche Herzschlagfolge irritiert hat.

2.3.1.2 Parameter der HRV-Messung

Zur genaueren Analyse der Herzfrequenzschwankungen liegen verschiedene Auswertungsverfahren vor, wobei zeitbezogene von frequenzbezogenen Analysen unterschieden werden. Bei der zeitbezogenen Analyse werden die Intervalle der Herzaktionen (normal-to-normal intervals, abgekürzt NN) über die Zeit gemessen und daraus mathematische Parameter ermittelt. In der Auswertungspraxis häufig verwendete Parameter werden im Folgenden erläutert.

Die Standardabweichung der NN-Intervalle wird mit SDNN (standard deviation of the NN interval) abgekürzt. NN50 beschreibt die Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50 msec voneinander abweichen, pNN50 entsprechend den prozentualen Anteil der NN50 an allen NN-Intervallen. RMSSD ist die Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (Löllgen 1999). Hierbei handelt es sich um einen recht stabilen Wert, der sich für den klinischen Gebrauch empfiehlt (Sztajzel 2004).

Bei der frequenzbezogenen Analyse werden aus den Frequenzen der Variabilität der Herzschlagfolge in Hertz (1 Hertz entspricht einer Schwingung pro Sekunde) verschiedene Parameter ermittelt. Dabei liefern die zeitlichen Abstände zwischen den Herzaktionen die Grundlage, um mittels Powerspektralanalyse die Leistung für verschiedene Frequenzbereiche zu errechnen (Sztajzel 2004). Diese Umwandlung zeitbezogener in frequenzbezogene Daten erfolgt meist mittels schneller Fourier-Analyse (fast Fourier transformation – FFT). Sztajzel (2004) vergleicht diesen computergestützten komplexen Prozess mit der Zerlegung des Klanges eines Symphonieorchesters in die zugrundeliegenden Noten. Folgende Spektralkomponenten werden unterschieden: hohe Frequenzanteile zwischen 0,15 und 0,40 Hertz (high frequency band, abgekürzt HF) und niedrige Frequenzanteile zwischen 0,04 und 0,15 Hertz (low frequency band, abgekürzt LF). Unter Umständen werden auch noch sehr niedrige und „ultraniedrige“ Frequenzanteile analysiert. Der Hochfrequenzbereich wurde bisher meist dem Parasympathikus zugeordnet, der Bereich der niedrigen Frequenzen dem Sympathikus (Löllgen 1999). Inzwischen weiß man, dass die HRV überwiegend vagal determiniert ist und ihre Frequenzanteile infolgedessen hoch miteinander korrelieren (Weber et al. 2010).

2.3.2 Herzratenvariabilität und Koronare Herzerkrankung

Die Messung der HRV gewann erst an Bedeutung, als ihre Relevanz zur Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt deutlich wurde. So konnte die Multicenter Post-Infarction Research Group 1987 eine deutliche Korrelation zwischen erniedrigter HRV und Mortalität nach erlittenem Myokardinfarkt zeigen (Kleiger et al. 1987). Das relative Mortalitätsrisiko erwies sich hierbei als 5,3 fach erhöht bei einem unter 50 ms erniedrigten SDNN-Wert, verglichen mit der Gruppe mit einem SDNN-Wert über 100 ms. Auch in der ATRAMI-Studie von 1998, in die 1284 Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt eingeschlossen worden waren, bestätigte sich dieser Zusammenhang (La Rovere et al. 1998). Inzwischen gilt die HRV als wichtiger Prädiktor für Postinfarkt-Mortalität, so dass die Task Force der European Society of Cardiology und die North American Society of Pacing and Electrophysiology generell eine HRV-Messung mittels 24-Stunden-Langzeit-EKG innerhalb der ersten Woche nach Myokardinfarkt empfiehlt (Task Force 1996, S. 370).

Die pathophysiologischen Hintergründe sind dabei nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass eine erniedrigte HRV auf einen reduzierten Parasympathikotonus

beziehungsweise vagalen Tonus zurückzuführen ist, was zu einem Überwiegen der Einflüsse des Sympathikus führt und so das Risiko ventrikulärer Arrhythmien erhöht (Task Force 1996, S. 366). In Studien mit Tieren konnte wiederholt gezeigt werden, dass eine erhöhte Sympathikusaktivität während einer experimentellen Ischämie Kammerflimmern auslöst (Lown, Verrier 1976). Möglicherweise führt die Nekrose im Myokard zu einer Überaktivität der afferenten sympathischen Fasern und dies wiederum zu einer Abschwächung der Aktivität der vagalen, den Sinusknoten innervierenden Nervenfasern (Malliani 1982, Task Force 1996).

In einer recht groß angelegten prospektiven Kohortenstudie (ARIC-Studie) konnte auch eine Assoziation zwischen erniedrigter HRV, beziehungsweise erniedrigtem Vagotonus, und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung beobachtet werden (Liao et al. 1997). In derselben Studie zeigte sich auch eine Assoziation von reduzierter HRV und erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (Liao et al. 1996). Auch die groß angelegte FRAMINGHAM-Studie offenbarte eine Assoziation zwischen erniedrigter HRV und erhöhtem Risiko für akute kardiale Ereignisse und Tod durch KHK (Tsuji et al. 1996). So teilt unsere Arbeitsgruppe die Einschätzung anderer Forschungsgruppen, dass eine erniedrigte HRV als Risikomarker für die spätere Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dienen kann (Weber et al. 2010).

2.3.3 Herzratenvariabilität und Angst

In den vergangenen Jahren sind zunehmend die Auswirkungen psychischer Erkrankungen auf die Herzratenvariabilität ins Blickfeld der Forschung geraten. Da psychische Erkrankungen die Funktionsweise des autonomen Nervensystems beeinflussen, wirken sie sich indirekt auch auf das Herz-Kreislaufsystem aus (Birkhofer et al. 2005). Typische körperliche Symptome, die Angstgefühle begleiten, können als Ausdruck einer Überaktivität der sympathischen Erregung gewertet werden: Herzrasen, verstärktes Herzklopfen (Palpitationen), vermehrtes Schwitzen oder Harndrang (Friedman and Thayer 1998a). Auch eine erniedrigte HRV – als Ausdruck sympathischer Überaktivität – wurde inzwischen in vielen Studien als Begleitsymptom von Angststörungen belegt. So wiesen etwa in der mit 581 gesunden männlichen Probanden durchgeführten „Normative Aging Study“ jene mit höherem Level an phobischen Angstsymptomen eine signifikant niedrigere HRV (SDNN, $p=0,03$) und eine höhere Ruhe-Herzfrequenz ($p=0,035$) auf (Kawachi 1995).

Narita et al. (2007) untersuchten den Einfluss von Angst auf die kardiale autonome Funktion. Dazu wurden 46 ältere gesunde Probanden bezüglich ihres Angstscores im STAI (State Trait Anxiety Inventory), einem etablierten Angstfragebogen (Spielberger 1983), und der HRV (in Rückenlage und nach Senkrechtkippung eines Kipptisches, dabei kontrollierte Atmung) untersucht. Sie beobachteten dabei eine signifikante positive Korrelation zwischen der Angst als Wesensmerkmal (STAI-trait score) und der LF/HF-ratio in Rückenlage (als Ausdruck der Sympathikusaktivität). Allerdings konnte keine Assoziation der STAI-trait scores mit den anderen gemessenen HRV-Parametern LF und HF beobachtet werden.

Die umfangreiche, an 2059 Patienten durchgeführte Netherlands Study of Depression and Anxiety zeigte eine signifikant niedrigere SDNN bei den Patienten mit einer Angststörung im Vergleich zur Kontrollgruppe (Licht et al. 2009). Dieser Zusammenhang ließ sich für alle Unterformen der Angststörung zeigen. Allerdings diskutieren die Autoren einen Effekt der antidepressiven Therapie, der zu einer Reduktion der HRV bei Patienten mit Angststörungen geführt haben kann. Cohen und Benjamin fanden in einem Review von mehr als 20 Studien ebenfalls eine Veränderung der HRV bei Patienten mit Angstsymptomen (Cohen and Benjamin 2006). Es gibt in dem genannten Review einzelne Studien, die diese Assoziation nicht beobachteten – beispielsweise eine HRV-Analyse von 24 Patienten mit Panikstörung und 24 Gesunden (Slaap et al. 2004). Insgesamt kann jedoch insbesondere aufgrund der in den genannten Reviews konstatierten deutlichen Assoziation von HRV-Reduktion und Angstsymptomen von einer zunehmenden Evidenz dieses Zusammenhangs ausgegangen werden. Zu diesem Ergebnis kommen auch Thayer und Kollegen, die in verschiedenen Überblicks-Untersuchungen konsistent eine positive Korrelation zwischen Angststörungen und reduzierter Herzratenvariabilität feststellen (Thayer 1996, Ahs 2009). Thayer widmet sich in seinen Arbeiten darüber hinaus immer wieder den zugrundeliegenden Verflechtungen von Emotionen und kardialer Funktion und legt ein entsprechendes Modell dar, das im folgenden Absatz erläutert wird.

2.3.4 Ein integrierendes Modell: HRV, Angst und KHK

Das Zusammenspiel von Emotionen und Herzratenvariabilität ist am besten durch die genauere Betrachtung der zugrunde liegenden komplexen neuralen Strukturen verstehbar. Das Herz wird durch den Nervus vagus parasympathisch und durch die

Nervenfasern, dessen Kerne im Ganglion stellatum lokalisiert sind, sympathisch innerviert. Die diesen Neuronen vorgeschalteten präganglionären sympathischen und parasymphatischen Neurone werden stark und auf komplexe Weise vom zentralen autonomen Netzwerk (CAN – central autonomic network, Benarroch 1993) beeinflusst. Hierunter werden verschiedene im Gehirn lokalisierte Strukturen des zentralen Nervensystems (ZNS) zusammengefasst, die teils der Hirnrinde (medialer präfrontaler Kortex, anteriores Cingulum, Inselregion, zentraler Kern der Amygdala, laterale Hypothalamusregion), teils dem Mittelhirn (periaquaeductale graue Substanz), der Ponsregion (parabrachiale Region) und teils der Markregion (Nucleus tractus solitarius, ventromediale Medulla, Nucleus ambiguus) zugeordnet sind. Durch dieses komplexe Netzwerk neuraler ZNS-Strukturen vermittelt das Gehirn u.a. viszeralmotorische und neuroendokrine Regulationen (vgl. Thayer und Lane 2007). Dabei fließen „Informationen“ nicht nur unidirektional, sondern vom Gehirn zu den Endorganen (z.B. das Herz) einerseits und von den peripheren Regionen zum ZNS andererseits. Der Output des CAN (Efferenzen) wird beeinflusst durch die eingegangenen Erregungen (Afferenzen). Somit ist die durch den N. vagus und das Ganglion stellatum und über den Sinusknoten gesteuerte Herzratenvariabilität komplexen Einflüssen aus dem CAN unterworfen. Die feinen Variationen der Herzfrequenzfolge, die eine gesunde Herzfunktion charakterisieren, sind Ergebnis des Zusammenspiels der verschiedenen, antagonistischen Einflüsse auf den Sinusknoten. Dabei dominiert der vagale Einfluss die chronotrope Kontrolle (Geschwindigkeit der Herzfrequenz).

Wichtig ist dabei, dass die vom CAN ausgehenden Signale unter der Kontrolle hemmender Neurone stehen, denen GABA als Transmitter dient. Besondere psychische Zustände wie Angst oder depressive Verstimmung sind assoziiert mit einer verminderten Aktivität der hemmenden GABA-ergen Neurone und bewirken somit eine Disinhibition der sympatho-exzitatorischen Kreisläufe des CAN, beziehungsweise einer Verminderung des vagalen Einflusses. Als Resultat kann es zu Herzfrequenzanstieg, Absinken der Herzratenvariabilität und Blutdruckanstieg kommen. Möglicherweise können emotionale Zustände über dieses neurale Netzwerk physiologische Veränderungen bewirken und unter anderem kardiovaskuläre Krankheitsprozesse begünstigen (vgl. Thayer und Lane 2007).

Unsere Arbeitsgruppe konnte außerdem die Beobachtung bestätigen, dass Probanden mit einem erniedrigten Vagotonus nach einer Stressexposition eine

eingeschränkte Erholung kardiovaskulärer, endokriner und immunologischer Marker aufwiesen (Weber et al. 2010). Wahrscheinlich kommt bei den diesen Ergebnissen zugrunde liegenden psychophysiologischen Prozessen der HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennieren-Achse) eine besondere Bedeutung zu (Thayer und Sternberg 2006).

Ob die Entstehung einer KHK tatsächlich durch Angststörungen – vermittelt über die verminderte vagale Aktivität - begünstigt wird, ist zwar noch nicht letztlich geklärt, wird aber durch das oben beschriebene neurale Funktionsmodell gestützt. Zwei aktuelle Metaanalysen (Roest et al. 2010) kommen zu dem Schluss, dass Angst sowohl ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer KHK bei gesunden Individuen ist als auch die Prognose bei bereits bestehender KHK verschlechtert (siehe 2.2).

In einer Studie von Martens und Kollegen sind die HRV-Werte RMSSD und die HF (high frequency) Komponente bei KHK-Patienten mit Angststörungen signifikant erniedrigt (Martens et al. 2008). Diese Assoziation zwischen Angststörungen und reduzierter high-frequency HRV konnten Watkins und Mitarbeiter lediglich bei KHK-Patientinnen beobachten, bei männlichen KHK-Patienten lag diese Assoziation nicht vor (Watkins et al. 2010).

2.3.5 HRV unter Psychotherapie

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Erniedrigung der HRV bei KHK-Patienten mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Da angesichts der Studienlage die Prognose von KHK-Patienten mit einer Angststörung oder Angstsymptomatik ebenfalls ungünstiger ist im Vergleich zu KHK-Patienten ohne psychische Komorbidität, wird dieser Effekt eventuell durch die eingeschränkte HRV vermittelt.

Aufgrund der klinischen Relevanz der Thematik stellt sich die Frage nach der Beeinflussbarkeit der Angststörung bei dieser Patientengruppe und somit indirekt auch der HRV. Möglicherweise könnte eine psychotherapeutische Behandlung über die Reduktion von Angst eine verstärkte Aktivität der hemmenden GABA-ergen Neurone im CAN (s. Kapitel 2.3.4) bewirken. Dies wiederum könnte den Einfluss des Sympathikus reduzieren und den vagalen Einfluss auf die efferenten autonomen

Nervenfasern erhöhen, womit auch ein HRV-Anstieg einhergehen könnte. Im Rahmen der günstigen Wirkung der Psychotherapie auf die psychische Situation wird somit eine Abnahme der vegetativen Dysbalance vermutet.

Die Studienlage zur Veränderung der HRV unter Psychotherapie bei Patienten mit Angststörungen ist allerdings dürftig.

2.3.5.1 HRV unter Psychotherapie bei Angststörungen

In einer kleinen, 54 Patienten mit einer Panikstörung umfassenden Studie zeigte sich ein signifikanter Anstieg der HRV nach kognitiver Verhaltenstherapie (Garkani 2008). Die Kombination von kognitiver Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bei Patienten mit Panikattacken demonstriert ebenfalls einen Trend zu einem HRV-Anstieg (Prasko 2011).

Auch Autogenes Training scheint bei angstgestörten Patienten einen günstigen Effekt auf den Vagotonus zu haben und somit einen Anstieg der HRV zu bewirken (Miu 2009). Weitergehend ist zu fragen, ob auch bei KHK-Patienten mit komorbider Angststörung bzw. –symptomatik eine HRV-Veränderung unter Psychotherapie zu erwarten ist. Zur Bearbeitung dieser sehr speziellen Frage soll der Blick zunächst ausgeweitet und auf die Resultate psychotherapeutischer Interventionen bei KHK-Patienten allgemein gerichtet werden.

2.3.5.2 Exkurs: Psychotherapie und KHK

Das Gebiet psychotherapeutischer Interventionen bei KHK-Patienten ist sehr heterogen, ebenso wie die Resultate. Insgesamt gibt es bisher keine klare Evidenz für die Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Revaskularisation und Myokardinfarkte (Whalley et al. 2011, Linden et al. 2007). Einzelne Studien wiesen aber dennoch bemerkenswerte Resultate auf. So untersuchte etwa eine schwedische Studie die Auswirkungen eines Gruppenbasierten psychosozialen Interventionsprogramms für Frauen mit KHK - aber ohne definierte psychische Belastung - und ermittelte eine signifikant niedrigere Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe (Orth-Gomér et al. 2009). Auch hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität von KHK-Patienten zeigte bereits eine Reihe von Studien einen positiven Effekt psychologischer Interventionen (Linden 2000). In ihrer breit angelegten Review kommen Whalley und Kollegen zu dem zusammenfassenden Ergebnis, dass psychotherapeutische Interventionen bei

vorliegender psychischer Komorbidität durchaus effektiv hinsichtlich der psychischen Symptomatik sind. Sowohl in Hinblick auf eine depressive Symptomatik als auch auf Angstsymptome fand sich hierunter eine geringe bis moderate Verbesserung (Whalley 2011). Unter anderem erwies sich in der groß angelegten ENRICHD-Studie eine kognitiv-verhaltenstherapeutische Depressionsbehandlung bei KHK-Patienten mit depressiver Symptomatik als grundsätzlich effektiv hinsichtlich der depressiven Symptomatik (Berkman et al. 2003). Die Ergebnisse einer ebenfalls groß angelegten deutschen randomisiert-kontrollierten Psychotherapiestudie mit depressiven KHK-Patienten (SPIRR-CAD) bleiben noch abzuwarten (Albus et al. 2011). Im Vergleich zum Umfang der vorliegenden Studien bezüglich der Effekte einer Depressionsbehandlung von KHK-Patienten ist das Gebiet der Studien zur Psychotherapie von KHK-Patienten mit angstbezogener Symptomatik allerdings deutlich kleiner. In der dieser Untersuchung zugrunde liegenden Studie zeigten die erhöhten Angstscores über die Zeit eine insgesamt rückläufige Tendenz, es lag aber kein statistisch relevanter Effekt der Psychotherapie auf die Angst vor (Merswolken et al. 2011).

Noch übersichtlicher ist die Studienlage zu HRV-Veränderungen unter Psychotherapie bei KHK-Patienten mit psychischer Belastung. Sie wird im Folgenden referiert, bevor die Fragestellung der hier vorliegenden Arbeit spezifiziert wird.

2.3.5.3 HRV unter Psychotherapie bei KHK

Bezüglich KHK-Patienten gibt es einige wenige Studien, die bei depressiver Komorbidität den Einfluss von Psychotherapie auf die HRV untersucht haben. So wiesen etwa depressive KHK-Patienten, die sich einer kognitiven Verhaltenstherapie unterzogen, in einer – ebenfalls kleinen - Studie einen signifikanten Anstieg der RMSSD, jedoch keiner anderen HRV-Indizes auf (Carney 2000).

Nolan und Mitarbeiter führten 2005 eine Studie mit KHK-Patienten durch, die sich depressiv oder allgemein psychisch gestresst fühlten (gemessen mit der Perceived Stress Scale beziehungsweise der Centre for Epidemiologic Studies in Depression scale). Die Patienten unterzogen sich entweder einer kognitiven Verhaltenstherapie, kombiniert mit autogenem Training, oder erhielten zusätzlich ein HRV-Biofeedback-Training. In letzterer Gruppe konnte eine Assoziation zwischen HRV-Anstieg –

untersucht worden waren die high-frequency Spektralkomponenten - und verbesserten psychischen Parametern festgestellt werden (Nolan 2005).

Entsprechende Untersuchungen zu den HRV-Veränderungen unter Psychotherapie bei KHK-Patienten mit Angststörungen liegen bisher nicht vor. Besonders interessant ist diese Fragestellung nach der Veränderbarkeit der Herzratenvariabilität bei KHK-Patienten mit angstbezogener Komorbidität aus folgenden Gründen. Wie dargelegt, scheint Psychotherapie bei KHK-Patienten mit psychischer Komorbidität hinsichtlich der psychischen Symptomatik effektiv zu sein, nicht jedoch hinsichtlich des kardialen Outcomes. Es bleibt daher zu untersuchen, ob die Herzratenvariabilität wie in Studien zu psychotherapeutischer Intervention bei Angstpatienten ohne kardiale Komorbidität im Sinne eines HRV-Anstiegs reagiert (s. Kapitel 2.3.5.1). Das wäre hinsichtlich der kardialen Situation in Anbetracht der unstrittigen Relevanz der HRV-Werte für KHK-Patienten wünschenswert und zunächst nahe liegend. Andererseits aber fehlt bislang eine überzeugende Evidenz der Wirksamkeit von Psychotherapie bei KHK-Patienten in Hinblick auf die kardiale Situation (s. Kapitel 2.3.5.2). Insofern lässt die aktuelle Studienlage zur fraglichen Effektivität von Psychotherapie bezüglich kardialer Endpunkte auch die Möglichkeit offen, dass sich die HRV bei KHK-Patienten weniger einfach verändern lässt als bei Patienten mit ausschließlich psychischer Belastung. Möglicherweise kann das autonome Nervensystem bei bereits vorliegender KHK weniger flexibel auf eine verbesserte psychische Situation reagieren als bei Patienten ohne kardiale Komorbidität.

Die vorliegende Arbeit geht diesen offenen Fragen in Form der vorliegenden Studie nach. Zur Überprüfung werden die folgend dargestellten Hypothesen formuliert.

3 Ziele der Studie und Hypothesen

Die vorliegende Arbeit ist vor dem Hintergrund entstanden, psychophysiologische Zusammenhänge bezüglich Angstsymptomatik und kardialer Funktion genauer zu verstehen. Konkret geht die Studie der noch offenen Forschungsfrage nach, ob sich die Herzratenvariabilität bei KHK-Patienten mit komorbider Angststörung durch psychotherapeutische Intervention beeinflussen, im besten Fall erhöhen, lässt – was für das kardiale Outcome von KHK-Patienten durchaus von Bedeutung wäre. Die Konzeption der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie basierte auf der begründeten Annahme, dass die Psychotherapie eine signifikante Reduktion der

Angstsymptomatik bewirken würde (vgl. Merswolken et al. 2011). Beobachtet wurde jedoch – wie in Kapitel 2.3.5.2 erläutert – eine geringe Angstreduktion sowohl in der Behandlungs- als auch in der Kontrollgruppe. Daher richtet sich der Fokus dieser Untersuchung auf die Fragestellung, ob die psychotherapeutische Behandlung einen unabhängigen Effekt auf die Herzratenvariabilität hat. Wird die Herzratenvariabilität - unabhängig von einer Veränderung der Angstsymptomatik - durch die Psychotherapie günstig beeinflusst?

Vor dem Hintergrund dieser Forschungsfrage und der oben referierten Studienlage wird folgende Hypothese überprüft.

Hypothese 1: Die psychotherapeutische Intervention führt zu einem signifikanten Anstieg der Herzratenvariabilität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Untersucht werden die Parameter SDNN und RMSSD.

Zusätzlich wird der Frage nachgegangen, ob – wie Studien mit angstgestörten Patienten vermuten lassen – auch bei KHK-Patienten eine Angstreduktion mit einem Anstieg der Herzratenvariabilität einhergeht. Die zweite zu überprüfende Hypothese lautet daher wie folgt:

Hypothese 2: Angstreduktion geht mit einem signifikanten Anstieg der Herzratenvariabilität einher. Untersucht werden die Angstscores mittels HADS-Fragebogen (Hospital Anxiety and Depression Score), die HRV anhand der Parameter SDNN und RMSSD.

Die der Überprüfung dieser Hypothesen zugrunde liegende randomisiert-kontrollierte Studie wird im nächsten Kapitel dargestellt.

4 Methodik

4.1 Probandenkollektiv: Stichprobengröße, Ein- und Ausschlusskriterien

Zwischen Mai 2008 und Dezember 2008 wurden auf den kardiologischen Abteilungen zweier Berliner Krankenhäuser (Charité Campus Benjamin Franklin und Deutsches Herzzentrum Berlin) insgesamt 62 Patienten rekrutiert. Die der Arbeit zugrunde liegende Powerkalkulation (Fallzahlberechnung) basiert auf der

Haupthypothese der Studie – die psychotherapeutische Intervention bewirke eine signifikante Reduktion der im HADS-Fragebogen gemessenen Angstscores (vgl. Merswolken 2011). In einer zuvor durchgeführten Pilotstudie (Merswolken 2008) war ein Zwischengruppenunterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe von 6 Punkten der HADS-Angstscores gefunden worden. Um einen Zwischengruppenunterschied von 3 Punkten mit einer Power von 80% finden zu können, ist bei Verwendung des t-Tests für unabhängige Stichproben mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ und einer gemeinsamen Standardabweichung von 4 eine Stichprobengröße von 28 in jeder Gruppe ermittelt worden (Merswolken 2011). Da es sich bei der vorliegenden Untersuchung der HRV-Veränderungen um eine begleitende Untersuchung der Hauptstudie handelte und aufgrund des enormen logistischen und ökonomischen Aufwandes keine Erhöhung der eingeschlossenen Patientenzahlen möglich erschien, war auf eine eigenständige Powerkalkulation für die Zwischengruppenunterschiede der HRV-Werte verzichtet worden. Bei der Rekrutierung der Patienten wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt.

Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine Koronare Herzerkrankung dokumentiert war - definiert als ein mindestens in einem Herzkranzgefäß vorliegender Stenosegrad von mindestens 50%, nachgewiesen mittels Koronarangiographie. Die KHK musste seit mindestens drei Monaten bekannt sein. Weiterhin mussten die – männlichen oder weiblichen - Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung mindestens achtzehn und höchstens 75 Jahre alt sein. Darüber hinaus galt als Einschlusskriterium ein erhöhter Angstscore in der Hospital Anxiety and Depression Scale (Hermann-Lingen, Buss, Snaith 1995) von mindestens acht (≥ 8). Schließlich war die informierte schriftliche Einwilligung voraussetzend für die Studienteilnahme.

Ausschlusskriterien

Da keine Patienten mit einem akuten kardialen Ereignis eingeschlossen werden sollten, wurden alle Patienten ausgeschlossen, die innerhalb der letzten drei Monate vor Randomisierung einen Myokardinfarkt (ST-Hebungsinfarkt oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt) erlitten oder eine koronare Bypassoperation erhalten hatten.

Hintergrund dafür waren die Ergebnisse der ENRICHD-Studie (Berkman et al. 2003). Diese groß angelegte randomisiert-kontrollierte Studie untersuchte die Effekte einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Depressionsbehandlung bei KHK-Patienten mit depressiver Symptomatik (vgl. Kapitel 2.3.5.2). Da hierbei eine hohe Rate von Spontanremissionen in der Kontrollgruppe beobachtet wurde und dieser Effekt in einer Metaanalyse bestätigt werden konnte (Linden et al. 2007), sollte dieser Effekt in unserer Studie möglichst ausgeschlossen werden. Daher entschieden wir uns für ein Patientenkollektiv, bei dem ein akutes kardiales Ereignis mindestens drei Monate zurück lag.

Ausschlusskriterien waren weiterhin eine in den nächsten sechs Monaten geplante koronare Bypass- oder anderweitige Herzoperation, sowie eine schwere Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 35 %.

Ein weiterer Ausschlussgrund war eine schwere, lebensbedrohliche Komorbidität (u.a. progrediente Malignomerkrankung, schwere pulmonale Erkrankung) – da hier die Entstehung und Beeinflussbarkeit der Angstsymptomatik grundsätzlich anders einzuschätzen gewesen wäre. Ferner wurden – da auch Infektionsparameter im Serum bestimmt wurden – Patienten mit schweren chronisch-entzündlichen Erkrankungen ausgeschlossen, sofern diese wesentliche Symptome verursachten und/oder eine aktuelle Medikation mit oralen – also systemisch wirksamen – Kortikoiden, Basistherapeutika oder Immunsuppressiva erforderten.

Auch Patienten mit schwerer psychiatrischer Komorbidität - wie etwa psychotische Erkrankungen, bipolare Störungen oder Substanzabhängigkeit - wurden ausgeschlossen. Ferner galt eine bereits laufende psychotherapeutische Behandlung als Ausschlussgrund.

Wegen der unzureichenden Auswertbarkeit der HRV-Daten wurden außerdem Patienten ausgeschlossen, die einen Herzschrittmacher und/oder einen implantierten kardialen Defibrillator (ICD) hatten oder aber chronische Herzrhythmusstörungen wie etwa permanentes Vorhofflimmern aufwiesen. War eine periphere oder autonome Polyneuropathie bekannt – etwa bei Patienten mit langjährig bestehendem Diabetes mellitus – war eine gestörte autonome Regulation der Herzratenvariabilität zu erwarten. Somit wurden auch diese Patienten nicht in die Studie aufgenommen.

Ferner galten mangelnde deutsche Sprachkenntnisse als Ausschlussgrund.

4.2 Studiendesign und Randomisierung

Es handelte sich um eine kontrollierte randomisierte Interventionsstudie, die von der Ethikkommission der Charité, Universitätsmedizin Berlin, genehmigt war. Alle Teilnehmer wurden über den genauen Ablauf im Vorfeld informiert und erteilten ihre schriftliche Einwilligung. Nachdem die Baseline-Untersuchung erfolgt war, wurden die Probanden nach einer einfachen computergestützten Randomisierung entweder der Interventionsgruppe oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Die Interventionsgruppe unterzog sich einer sechsmonatigen psychotherapeutischen Gruppenbehandlung, während die der Kontrollgruppe zugewiesenen Patienten lediglich die gewöhnliche kardiologische Behandlung (treatment as usual) erhielt. Die Datenerhebungen erfolgten bei den Interventionsgruppen- und Kontrollgruppenpatienten zunächst vor der Randomisierung (Baseline-Daten) und schließlich nach Abschluss der Psychotherapie-Intervention, also nach sechs Monaten.

4.2.1 Intervention

Die psychotherapeutische Intervention erfolgte in Gruppen von 6 bis 8 Patienten und umfasste 15 Sitzungen von jeweils zwei Stunden Dauer. Die ersten 12 Sitzungen fanden in wöchentlichen Abständen und die letzten drei Sitzungen in monatlichen Abständen statt. Sie wurden geleitet durch psychotherapeutisch erfahrene klinische Psychologinnen.

Inhaltlich handelte es sich um eine manualisierte Gruppentherapie, die auf dem von Orth-Gomér entwickelten psychosozialen Interventionsprogramm „Stockholm Women’s Intervention Trial for Coronary Heart Disease“ (SWITCHD) basierte (vgl. Orth-Gomér et al. 2009). Diese mit 237 Patientinnen durchgeführte Studie zeigte – nach multivariater Regression – im Rahmen eines durchschnittlichen Follow-ups von sieben Jahren eine signifikant niedrigere Mortalität der Interventionsgruppenteilnehmerinnen. Dabei war der Schwerpunkt des Gruppeninterventionsprogramms – angepasst an die spezifische psychosoziale Risikokonstellation von Frauen (vgl. Orth-Gomér 2007) – auf Reduktion von ehelichem oder arbeitsbezogenem Stress, auf Copingstrategien im Umgang mit der schweren Erkrankung, auf Bewältigung von Angst und Depression und auf die Förderung sozialer Unterstützung gelegt worden. Ergänzt wurde das Programm durch edukative Elemente bezüglich medizinischer Aspekte der KHK und der

Lebensstil bezogenen Risikofaktoren sowie durch das Einüben eines Entspannungsverfahrens.

Um den besonderen Bedingungen der Angstsymptomatik der KHK-Patienten Rechnung zu tragen, wurde dieses Behandlungsprogramm modifiziert und erfolgreich in einer Pilotstudie getestet (Merswolken et al. 2008). Inhaltlich handelte es sich um ein auf den Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie fußendes Programm mit integrierten psychoedukativen Elementen. Es zielte darauf ab, negative Emotionen – Ärger, Angst, Depressivität - abzuschwächen, gedankliche Umstrukturierungen anzuregen, Copingstrategien bezüglich den Auswirkungen der koronaren Herzerkrankung zu verbessern, Stress zu reduzieren, soziale Unterstützungsfaktoren zu verstärken sowie verhaltensbezogene Risikofaktoren zu reduzieren.

Jede Sitzung fokussierte auf ein Thema, das vorbereitet und einleitend vorgestellt wurde. In einem lebhaften interaktiven Prozess reflektierten die Patienten die Bedeutung desselben in Hinblick auf ihre individuelle Lebensrealität und entwickelten mit Hilfe der Therapeutin individuell Strategien der gedanklichen und verhaltensbezogenen Umorientierung. Dabei wurden in den ersten, stark psychoedukativ gestalteten Sitzungen die koronare Herzerkrankung in Hinblick auf ihre Entstehung, individuelle Symptomatik und deren Risikofaktoren thematisiert. Auch die Angina pectoris Anfällen einerseits und Angstanfällen andererseits zugrundeliegenden physiologischen Prozesse und deren körperliche und psychische Symptomatik wurde erläutert. Die Patienten erhielten darüber hinaus in zwei Sitzungen Gelegenheit fachlich-medizinische Fragen, die koronare Herzerkrankung in ihrer jeweils individuellen Ausprägung betreffend, mit einem Kardiologen bzw. einer kardiologisch erfahrenen Assistenzärztin zu besprechen. Den Schwerpunkt des Programms bildeten die anschließenden, stärker psychotherapeutisch gestalteten Sitzungen, in denen unter anderem das Thema Stress in Hinblick auf physiologische Reaktionen, persönliche Trigger, Stressmanagementstrategien, Stresswahrnehmung und Techniken zur Stressbewältigung beleuchtet wurde. Ergänzend wurde ein Entspannungsverfahren (Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) vermittelt. Ein weiteres Thema stellten die psychologischen und sozialen Auswirkungen der KHK dar. Hinsichtlich negativer Affekte und dysfunktionaler Gedanken wurde auf deren emotionale, gesundheitsbezogene und soziale Auswirkungen fokussiert und Techniken zur kognitiven Umstrukturierung erarbeitet. Des Weiteren wurden

Möglichkeiten und Methoden zur Förderung der sozialen Kompetenz im Umgang mit Angehörigen, Freunden und Ärzten ausgelotet. Auch der Austausch zu krankheitsbezogenen Themen wie KHK-bedingte Veränderungen des Selbstbildes, Selbstwertes und im sozialen Umfeld fand Raum. Eine ausführliche Darstellung des Behandlungsprogramms findet sich bei Merswolken 2013.

Die kognitive Verhaltenstherapie wurde als wichtigstes zugrunde liegendes Verfahren gewählt, weil deren respektvoller, kooperativer Ansatz mit supportiven, praktischen und prozessorientierten Elementen von KHK-Patienten besonders gut akzeptiert wird (Skala, Freedland und Carney 2005). Das Gruppensetting scheint dabei insbesondere für Patienten mit komorbider Angststörung hilfreich zu sein, weil allein der Austausch mit gleichermaßen betroffenen Patienten meist als große Entlastung erlebt wird (vgl. Herrmann-Lingen, Albus, Titscher 2008).

Große Überschneidungen finden sich zum stufenweisen Therapieprogramm der mit 569, vorwiegend depressiven KHK-Patienten durchgeführten multizentrischen SPIRR-CAD-Studie - A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease (Albus et al. 2011).

4.2.2 Datenerhebung: HRV-Messung und psychometrische Testung

Wie bereits erwähnt, erfolgte eine Datenerhebung zu zwei Untersuchungszeitpunkten: zu Studienbeginn wurden die Baseline-Daten erhoben (Untersuchungszeitpunkt T0) und nach sechs Monaten fand nach durchgeführter Intervention die Follow-up Untersuchung statt (Untersuchungszeitpunkt T1).

Im Rahmen der Baseline-Untersuchung wurden neben der HRV-Messung und der psychometrischen Testung, auf die weiter unten näher eingegangen werden wird, auch soziodemographische und krankheitsbezogene Daten erhoben.

Durchführung der HRV-Messung

Da die Herzratenvariabilität vielen Einflüssen unterliegt (vgl. Kapitel 2.3.1), müssen - um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten - so weit wie möglich standardisierte Messbedingungen vorliegen. Wir richteten uns daher nach den empfohlenen Standards der Task Force der European Society of Cardiology (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996).

Wir entschieden uns für die kurzzeitige HRV-Messung (short term measurement), die den Vorteil der weitgehend standardisierten Untersuchungsbedingungen bietet.

Die HRV-Messung wurde mit dem POLAR-System POLAR ELECTRO, bestehend aus der POLAR-Uhr S810i und dem dazugehörigen Brustgurt, durchgeführt. Um vergleichbare Messbedingungen zu gewährleisten beziehungsweise störende Einflüsse so weit wie möglich zu reduzieren, führten wir die HRV-Messungen in einem ungestörten Raum mit schallarmer Umgebung vormittags zwischen 10.00 und 12.00 Uhr durch. Nachdem die Probanden begrüßt und ihnen der Untersuchungsablauf erklärt wurde, wurde der Brustgurt entsprechend den Herstelleranweisungen am Brustkorb angelegt und der Signalempfang durch die POLAR-Uhr überprüft. Nach einer 10-minütigen Ruhephase begann in bequemer, sitzender Haltung eine 5-minütige HRV-Messung. Die folgenden 5 Minuten wurden unter kontrollierten Atembedingungen aufgezeichnet, um den Einfluss der respiratorischen Sinusarrhythmie möglichst zu kontrollieren. Die Probanden atmeten nach einem durch eine Tonbandstimme („Ein – Aus“) vorgegebenen Atemrhythmus, der in etwa der physiologischen Ruheatmung entspricht.

Für die Auswertung wurden sowohl bei der 5-minütigen Ruhephase als auch bei der 5-minütigen kontrollierten Atemphase jeweils die ersten 1,5 und die letzten 0,5 Minuten verworfen, um den Einfluss nicht stationärer Bedingungen zu reduzieren. Die Auswertung und Artefaktkontrolle erfolgte mit der HRV-Software POLAR PRECISION S810i

Bei der Follow-up Untersuchung wurden die HRV-Daten unter denselben Rahmenbedingungen und nach derselben Methodik erhoben.

Psychometrische Testung

Zur Einschätzung und Quantifizierung der Angstsymptomatik wurden Fragebögen verwendet, mittels derer die Patienten ihre Befindlichkeit beziehungsweise Angstsymptomatik selbst einschätzen können. Wir verwendeten die deutsche Version der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) (Herrmann-Lingen et al. 1995), ein bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung – oder anderer somatischer Komorbidität - häufig verwendeter und gut evaluierter Fragebogen, um Symptome von Angst und Depressivität einzuschätzen. Dessen Validität bezüglich der Einschätzung von Angststörungen ist gut belegt (Bjelland 2002). Den Ergebnissen von Bjelland und Kollegen (2002) folgend, wählten wir zur Definition von

Fällen mit erhöhter Ängstlichkeit einen cut-off score von mindestens 8 Punkten der die Angstsymptomatik betreffenden Items.

Mithilfe eines standardisierten Interviews (MINI-DIPS, Margraf 1994) wurde gegebenenfalls die differentialdiagnostische Zuordnung zu den verschiedenen Angststörungen bzw. affektiven Störungen vorgenommen.

4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS Version 17.0 unter Supervision von Dr. Ulrike Grittner, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Berlin. Zur Überprüfung der oben ausgeführten Hypothesen wurde zunächst geprüft, ob hinsichtlich der Baseline-Charakteristika signifikante Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bestanden. Hierfür wurden hinsichtlich quantitativer Variablen die Mittelwerte errechnet und mittels t-Test für unverbundene Stichproben auf Mittelwertsgleichheit untersucht. Für kategoriale, dichotome Variablen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Letzterer wird angewandt, wenn die Stichprobe für einen Chi-Quadrat-Test zu klein ist (erwartete Häufigkeit in einer der Zellen der Kreuztabelle <5).

Anschließend wurde zunächst der Verlauf hinsichtlich HRV-Parameter und der HADS-Angstscores insgesamt und dann der Intragruppenverlauf beschrieben. Mittels deskriptiver Statistik erfolgte der Vergleich der Absolutwerte zum Baseline-Zeitpunkt (T0) und im Rahmen der Follow-up-Untersuchung (T1). Zur Untersuchung der ersten Hypothese wurden dann die Differenzen zwischen den Absolutwerten vor und nach der Intervention gebildet (z.B. SDNN in Ruhe zum Zeitpunkt T1 – SDNN in Ruhe zum Zeitpunkt T0). Der Vergleich der Differenzen in der Interventions- und Kontrollgruppe wurde, da es sich überwiegend um nicht normalverteilte Werte handelte, mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Auf eine multivariate Regressionsanalyse wurde in Anbetracht der kleinen Stichprobe verzichtet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wären Regressionsanalysen nicht aussagekräftig.

Zur Überprüfung der zweiten Hypothese – „Angstreduktion führt zu einem signifikanten Anstieg der Herzratenvariabilität“ – wurde zunächst das Verhalten der Angstskalen im HADS-Fragebogen über die Zeit in der Interventions- und Kontrollgruppe untersucht. Dazu werden die Differenzvariablen der HADS-Angstscores nach der Formel:

HADS-Angstscore zum Zeitpunkt T1 – HADS-Angstscore zum Zeitpunkt T0

gebildet. Darauf aufbauend wurden die Differenzvariablen der HRV-Parameter RMSSD und SDNN (s.o.) auf ihre Korrelation mit einer Reduktion der Angstscores, ersichtlich durch die Differenzvariablen der HADS-Angstscores, untersucht. Dazu wurde der Produktmoment-Korrelationskoeffizient nach Pearson errechnet.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf $p < 0,05$ festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Stichprobe: Baseline-Kriterien

Insgesamt wurden 753 Patienten gescreent, wovon nach Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien 62 (8,2%) in die Studie eingeschlossen wurden. Von 39 Patienten lagen vollständige und verwertbare HRV-Datensätze vor. Die Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert. Zehn Patienten nahmen an der Follow-up Untersuchung nicht mehr teil. Von den verbleibenden 52 Patienten konnten bei 13 keine kompletten HRV-Datensätze zu beiden Untersuchungszeitpunkten gewonnen werden. Das lag unter anderem an technischen Schwierigkeiten – das Polarsystem konnte kein EKG-Signal empfangen oder zeichnete äußerst Artefakt belastete Signale auf. Bei einer Patientin konnte unter anderem anhand der charakteristischen Anordnung der EKG-Signale im Lorenz-Plot (synonym: Poincaré-Plot) auf das Vorliegen eines Vorhofflatterns geschlossen werden (vgl. Esperer et al. 2008). Auch diese Daten mussten daher von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Baseline-Charakteristika

Von den erwähnten 39 Patienten wurden 20 in die Interventionsgruppe und 19 in die Kontrollgruppe randomisiert. Die Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Dabei wurde – wie im Kapitel 4.3 beschrieben – für kategoriale dichotome Variablen der exakte Test nach Fisher angewandt. Zu diesen Variablen zählen im Einzelnen das Geschlecht, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie, eines aktuellen Nikotinabusus, einer Hyperlipoproteinämie, einer positiven Familienanamnese bezüglich KHK, eine stattgehabte kardiale Bypassoperation (CABG) sowie die Behandlung mit KHK-typischen Medikamenten

und Antidepressiva. Auch eine schwere körperliche Komorbidität, etwa das Vorliegen einer chronischen Schmerzsymptomatik oder eine deutlich eingeschränkte Mobilität, sowie eine vorliegende Angststörung (Panikstörung, generalisierte Angststörung, soziale Phobie, spezifische Phobie) oder depressive Erkrankung – ermittelt nach MINI-DIPS - wurden nach dem angegebenen Test analysiert. Bei quantitativen Variablen – Alter, Schulbildung in Jahren, Body-Mass-Index, stattgehabter Nikotinabusus in pack years, Bewegungsdauer pro Woche, Anzahl der stattgehabten Myokardinfarkte und PTCA-Interventionen, Ejektionsfraktion, Höhe der HADS-Scores – wurde der Mittelwertsvergleich mittels t-Test zugrunde gelegt.

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen hinsichtlich demographischer Daten, kardiovaskulärer Risikofaktoren oder der kardialen Erkrankungsschwere. Alle Patienten wurden aufgrund der KHK mit Betablockern behandelt, so dass auch diesbezüglich kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht. Auch hinsichtlich der HADS-Scores beziehungsweise der psychischen Komorbidität liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 1: Medizinische und demographische Baseline-Charakteristika

	Interventions- gruppe (n = 20)	Kontrollgruppe (n = 19)	p-Wert
Alter in Jahren	60,9 8,4	59,1 7,3	0,48
Weiblich	4 (20)	8 (42)	0,18
Schulbildung in Jahren	11,0 2,7	9,6 3,7	0,19
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
BMI in kg/m ²	27,3 3,9	28,0 3,8	0,59
Diabetes mellitus	15 (75)	14 (74)	1,00
Arterielle Hypertonie	19 (95)	19 (100)	1,00
Nikotinabusus, gegenwärtig	3 (15)	4 (21)	0,49
Nikotinabusus kumulativ in Packungsjahren*	25,7 31,0	27,0 19,1	0,88
Hyperlipoproteinämie	19 (100)	20 (100)	1,00
Bewegungsdauer pro Woche in Minuten	275 226,2	354,0 302,6	0,36
Positive Familienanamnese	10 (50)	12 (63)	0,52
Kardiale Anamnese			
Infarkthäufigkeit	0,75 0,7	0,74 0,7	0,96
Häufigkeit PTCA	2,6 1,4)	2,2 1,4	0,42
CABG	7 (35)	2 (11)	0,13
Ejektionsfraktion	61,2 11,8	64,1 10,5	0,42
Komorbidität			
schwere körperliche K.	13 (65)	17 (90)	0,13
Angststörung	11 (55)	9 (47)	0,58
Depression / Dysthymie	6 (30)	4 (21)	0,72
Aktuelle Medikation			
Betablocker	20 (100)	19 (100)	1,00
ACE-Hemmer	18 (90)	17 (90)	1,00
ASS	17 (85)	18 (95)	0,61
Clopidogrel	16 (80)	16 (84)	1,00
Statine	20 (100)	19 (100)	1,00
Antidepressiva	0 (0)	1 (5)	0,49
Psychosoziale Faktoren			
HADS-A	10,9 2,4	11,6 2,9	0,40
HADS-D	7,4 3,3	7,3 2,8	0,99

Die Werte drücken die Anzahl von Patienten mit Prozentangaben (in Klammern) oder Mittelwerte mit Standardabweichung aus.

*Packungsjahre (pack years): Ein pack year entspricht dem Konsum von einem Päckchen Zigaretten täglich über ein Jahr.

Die Untersuchung der HRV-Baselinedaten sowie der Kreislaufparameter (systolischer Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe) ergab die in Tabelle 2 zusammengefassten Ergebnisse.

Tabelle 2: Baseline-HRV-Daten

	Interventionsgruppe (n = 20)	Kontrollgruppe (n = 19)	p-Wert
HR (Schläge/Minute)	66,7 ± 8,9	64,2 ± 8,5	0,38
RRsys (mmHg)	117 ± 12,7	127 ± 20,9	0,09
RMSSD in Ruhe (ms)	16,0 (5; 47)	22,4 (3; 44)	0,02
RMSSD bei Taktatmung (ms)	15,0 (5; 90)	22,7 (3; 43)	0,06
SDNN in Ruhe (ms)	19,5 (8; 56)	26,0 (3; 44)	0,04
SDNN bei Taktatmung (ms)	16,0 (9; 55)	22,0 (4; 52)	0,03

HR: heart rate (Herzfrequenz), RRsys: systolischer Blutdruck

Werte in Mittelwert ± Standardabweichung (HR und RRsys) oder Median (Minimum; Maximum)

Gerechnet mit T-Test bei normalverteilten Werten (HR und RRsys) und Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Werten (alle anderen)

Hinsichtlich der Herzfrequenz- und Blutdruckparameter unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Anders verhält es sich bei den HRV-Parametern. Die Baseline-HRV-Daten weisen überwiegend keine Normalverteilung auf, weshalb der Mann-Whitney-U-Test zum Intergruppenvergleich angewendet wurde. Dabei zeigte sich, dass sich Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich drei von vier gemessenen HRV-Parametern (RMSSD in Ruhe, SDNN in Ruhe und SDNN unter Taktatmung) signifikant voneinander unterscheiden. Lediglich der Parameter RMSSD unter Taktatmung lag knapp unter dem Signifikanzniveau. Alle vier hier aufgeführten HRV-Parameter weisen in der Interventionsgruppe signifikant niedrigere Baseline-Werte auf als in der Kontrollgruppe.

5.2 HRV vor und nach psychotherapeutischer Intervention

Tabelle 3 zeigt die Absolutwerte und die Differenzen (Δ -Werte: Absolutwerte nach Intervention – Absolutwerte vor Intervention) für die Herzratenvariabilität im Vergleich vor (Baseline) und nach psychotherapeutischer Intervention bzw. Kontrollbedingung (6 Monate nach Baseline) für die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe. Da die HRV-Daten überwiegend nicht normalverteilt waren, werden sowohl die Mittelwerte mit Standardabweichung als auch der Median mit der Spannweite (Minimum und Maximum) angegeben. Zum Intergruppenvergleich wurde der Mann-Whitney-U-Test zugrunde gelegt.

Table 3: Herzratenvariabilität unter Ruhebedingungen und unter Taktatmung der Interventionsgruppe (IG) und Kontrollgruppe (KG) zum Zeitpunkt T0 (Baseline) und T1 (nach 6 Monaten); (Δ Wert = T1 Wert – T0 Wert)

	IG (n=20)		KG (n=19)		p-Wert
	MW \pm SD	M (Min; Max)	MW \pm SD	M (Min; Max)	
RMSSD Ruhe T0 (ms)	17,7 \pm 10,7	16,0 (5;47)	24,7 \pm 10,2	22,4 (3;44)	
RMSSD Ruhe T1 (ms)	17,3 \pm 8,0	17,2 (4;34)	20,3 \pm 11,6	17,3 (3;40)	
Δ RMSSD Ruhe (ms)	-0,4 \pm 9,0	-0,8 (-16;24)	-4,4 \pm 12,8	-1,9 (-30;20)	0,24
RMSSD Taktatmung T0 (ms)	19,2 \pm 18,0	15,0 (5;90)	22,4 \pm 9,5	22,7 (3;43)	
RMSSD Taktatmung T1 (ms)	16,8 \pm 10,7	13,9 (5;42)	19,6 \pm 11,7	18,3 (4;57)	
Δ RMSSD Taktatmung (ms)	-2,4 \pm 3,0	-0,8 (-48;30)	-2,8 \pm 3,5	-3,1 (-25;44)	0,64
SDNN Ruhe T0 (ms)	22,0 \pm 11,5	19,5 (8;56)	26,9 \pm 9,9	26,0 (3;44)	
SDNN Ruhe T1 (ms)	18,6 \pm 5,3	18,5 (7;27)	23,5 \pm 12,8	23,0 (3;51)	
Δ SDNN Ruhe (ms)	-3,4 \pm 2,6	0,0 (-42;15)	-3,5 \pm 2,8	- 4,0 (-24;17)	0,55
SDNN Taktatmung T0 (ms)	18,0 \pm 10,9	16,0 (9;55)	22,4 \pm 10,2	22,0 (4;52)	
SDNN Taktatmung T1 (ms)	17,1 \pm 6,9	17,0 (9;29)	20,1 \pm 8,4	20,0 (4;38)	
Δ SDNN Taktatmung (ms)	-1,0 \pm 9,0	1,0 (-26;18)	-2,4 \pm 11,6	-2,0 (-30;24)	0,63

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; M: Median; Min: Minimum; Max: Maximum
 p-Wert ermittelt nach Mann-Whitney-U-Test

Sowohl die RMSSD- als auch die SDNN-Parameter weisen in beiden Gruppen bei der Follow-up-Untersuchung etwas niedrigere Werte auf als bei der Baseline-Untersuchung. Die Werte fallen in der Kontrollgruppe geringfügig stärker ab als in der Interventionsgruppe. Dies ist in Abbildung 1 exemplarisch für den Parameter SDNN unter Taktatmung dargestellt.

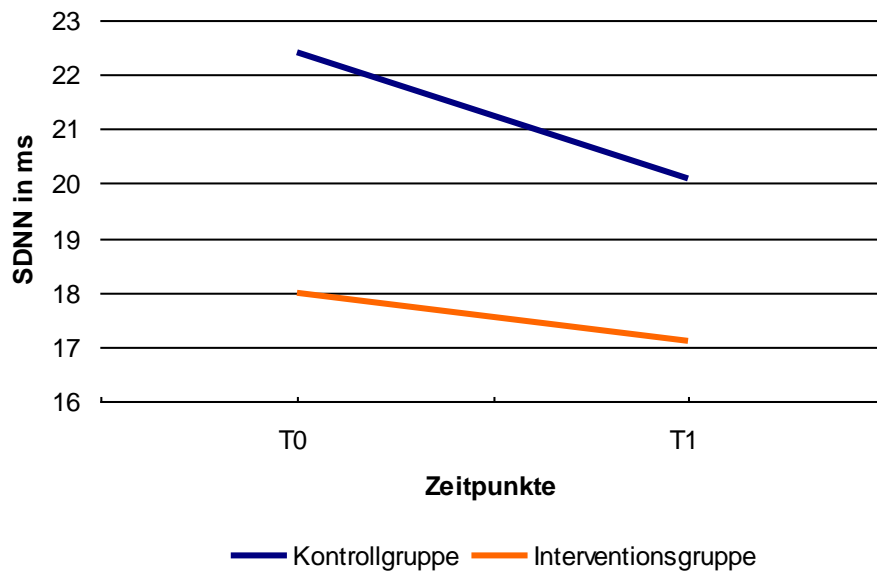


Abbildung 1: HRV (SDNN unter Taktatmung, Mittelwerte) zum Zeitpunkt T0 und nach 6 Monaten (T1)

Die Grafik zeigt zunächst, dass – wie in Tabelle 2 und 3 aufgeführt – die Mittelwerte der Baseline-Werte (T0) der beiden Gruppen voneinander abweichen. In der Kontrollgruppe liegt der SDNN-Mittelwert bei Taktatmung um 4,4 ms höher als der der Interventionsgruppe. Weiterhin fallen die Werte der Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung stärker ab als die der Interventionsgruppe (T1), allerdings ist dieser Unterschied nicht signifikant. Insgesamt zeigte sich somit kein signifikanter Effekt der Psychotherapie auf die Herzratenvariabilität. Die Hypothese 1 („Die psychotherapeutische Intervention führt zu einem signifikanten Anstieg der Herzratenvariabilität im Vergleich zur Kontrollgruppe.“, H1) kann nicht bestätigt werden. Die Nullhypothese – „Die psychotherapeutische Intervention hat keinen Einfluss auf die Herzratenvariabilität.“ – kann somit nicht abgelehnt werden.

Für die Powerdiskussion der vorliegenden HRV-Werte ist zu berücksichtigen, dass sowohl die Veränderungen innerhalb der Gruppen als auch die Zwischengruppenunterschiede klein sind – beispielsweise lag der SDNN-Wert für Taktatmung in der Interventionsgruppe um 1,0 ms und in der Kontrollgruppe um 2,4 ms unterhalb des Ausgangswertes (vgl. Tabelle 3). Bei einer Power von 80%, einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ und zweiseitigem Testen wären 1155 Patienten pro Gruppe nötig, um ein signifikantes Ergebnis nachzuweisen (gemeinsame Standardabweichung 12,0).

In der Hypothese 1 wird ein Anstieg der HRV in der Interventionsgruppe hypothetisiert (s.o.), die Messwerte weisen jedoch insgesamt ein Absinken der HRV

auf – wie auch die Verlaufsgrafik (Abbildung 1) zeigt. Die H1 konnte daher in dieser Studie nicht bestätigt werden. Beobachtet wurde lediglich, dass die HRV-Werte der Interventionsgruppe *geringer* absinken als in der Kontrollgruppe – allerdings war dieser Gruppenunterschied sehr klein und nicht statistisch signifikant. Die Resultate weisen auf einen möglicherweise vorliegenden geringen Zusammenhang zwischen Psychotherapie und HRV-Veränderung hin. Um diesen geringen Unterschied statistisch gesichert nachweisen zu können, wäre die Rekrutierung von mindestens 1200 Patienten pro Gruppe nötig. Es wäre allerdings zu diskutieren ob ein solch geringer Gruppenunterschied klinisch relevant ist.

5.3 Angstreduktion und HRV-Veränderung

Beide Gruppen wiesen im Verlauf von T0 zu T1 eine geringe Angstreduktion auf. Der HADS-Angstscore, der maximal 21 Punkten erreichen kann, lag initial bei 10,9 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 11,6 (Kontrollgruppe) und reduzierte sich in der Interventionsgruppe im Mittel um 1,80 und in der Kontrollgruppe um 1,95 Punkte. Das heißt, bei beiden Gruppen zeigte sich eine leichte Reduktion der Angstsymptomatik. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war aber nicht signifikant. Die Untersuchung der Wirksamkeit der Psychotherapie hinsichtlich Angstreduktion wird in einer anderen Arbeit unserer Arbeitsgruppe fokussiert (Merswolken et al. 2010).

Hier wird zur Überprüfung der zweiten Hypothese – “Angstreduktion geht mit einem signifikanten Anstieg der Herzratenvariabilität einher“ – die Korrelation der Angstreduktion mit den Differenzvariablen der Herzratenvariabilität untersucht. Für alle untersuchten HRV-Parameter besteht keine signifikante Korrelation mit der Angstreduktion (s. Tabelle 4). Somit kann die zweite Hypothese nicht bestätigt werden.

Tabelle 4: Korrelation der Angstreduktion im HADS-Angstscore (HADS-Angstscore zum Zeitpunkt T1 – HADS-Angstscore zum Zeitpunkt T0) mit der HRV-Veränderung (nach Pearson)

	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
RMSSD Ruhe	0,16	0,34
RMSSD Takt	- 0,06	0,70
SDNN Ruhe	0,13	0,45
SDNN Takt	- 0,10	0,56

6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob sich bei KHK-Patienten mit einer komorbiden Angststörung eine 6-monatige Gruppen basierte Psychotherapie positiv auf die Herzratenvariabilität auswirkt. Weiterhin die Hypothese geprüft, ob ein Anstieg der Herzratenvariabilität mit einer Verminderung der Angstsymptomatik einhergeht.

Nachfolgend werden die Untersuchungsergebnisse in Hinblick auf den aktuellen Forschungskontext sowie Stärken und Limitationen der Untersuchung diskutiert. Im Ausblick werden offene Fragen und Empfehlungen für zukünftige Forschungsansätze formuliert.

6.1 Diskussion der Ergebnisse der Herzratenvariabilität (Hypothese 1)

Die Werte der Herzratenvariabilität sinken über den Zeitverlauf in beiden untersuchten Gruppen ab. In der Behandlungsgruppe lässt sich somit nicht der in der Hypothese 1 formulierte Anstieg der Herzratenvariabilität beobachten. Somit kann die Hypothese 1 nicht bestätigt werden.

Garakani und Mitarbeiter (2008) beobachteten bei Angstpatienten, die an einer Panikstörung litten, einen signifikanten HRV-Anstieg nach kognitiv-verhaltenstherapeutischer Behandlung. Die Vergleichbarkeit mit unserer Arbeit ist allerdings dadurch eingeschränkt, dass es sich hierbei um junge Patienten mit einem Durchschnittsalter von 34 Jahren handelte – das Durchschnittsalter unserer Patienten betrug 60 Jahre. Überdies wiesen die Patienten bei der genannten Untersuchung keine kardiale Komorbidität auf.

Auch Prasko und Mitarbeiter (2011) stellten bei Patienten mit Panikattacken eine Tendenz zum HRV-Anstieg unter kognitiver Verhaltenstherapie fest, die sich aber nicht als statistisch signifikant erwies. Die Arbeitsgruppe um Carney (2000) beobachtete bei schwer depressiven KHK-Patienten, die hinsichtlich Alter und medizinischer Baseline-Charakteristika mit unserer Stichprobe vergleichbar sind, unter kognitiver Verhaltenstherapie einen signifikanten RMSSD-Anstieg. Die anderen HRV-Parameter wiesen keine signifikante Veränderung auf, Patienten mit einer schwächer ausgeprägten depressiven Symptomatik zeigten keine signifikante HRV-Veränderung. Insofern zeigen unsere Ergebnisse, die sich auf eher moderat angstgestörte Patienten beziehen, eine ähnliche Tendenz wie die Gruppe der

ebenfalls moderat depressiven Patienten bei der Untersuchung von Carney. Möglicherweise sind nur bei schwer psychisch beeinträchtigten KHK-Patienten deutlich beobachtbare Effekte auf die HRV durch Psychotherapie erreichbar; bei moderat ausgeprägter depressiver oder angstbezogener Symptomatik fallen die Effekte geringer aus und sind – zumindest bei den untersuchten geringen Stichprobengrößen - nicht signifikant.

Insgesamt muss konstatiert werden, dass unseres Wissens bisher keine andere Arbeitsgruppe unsere Fragestellung untersucht hat und auch kaum vergleichbare Untersuchungen vorliegen.

Anders als erwartet, konnten wir keinen HRV-Anstieg als Effekt der psychotherapeutischen Behandlung konstatieren. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses muss besonders berücksichtigt werden, dass die Psychotherapie – im Gegensatz zu unserer Erwartung – keine signifikante Angstreduktion bewirkt hatte (vgl. Merswolken et al. 2011). Eine weitere Studie unserer Arbeitsgruppe untersuchte die HRV stationärer psychosomatischer Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern im Verlauf einer multimodalen, schwerpunktmäßig tiefenpsychologisch fundierten stationären Psychotherapie. Dabei konnte ebenfalls kein HRV-Anstieg zum kurz vor Entlassung - im Sinne einer Abnahme der autonomen Dysbalance – beobachtet werden, sondern ein leichter, allerdings nicht signifikanter Anstieg der RMSSD (Bergt 2013).

Insofern sind weitere Untersuchungen nötig, um die Wirksamkeit verschiedener psychotherapeutischer Verfahren bezüglich der Patientengruppe mit KHK und psychischer Komorbidität zu überprüfen. Der Schwerpunkt bisheriger Untersuchungen liegt auf kognitiver Verhaltenstherapie; eventuell könnte die Einbeziehung tiefenpsychologischer Behandlungsansätze neue Erkenntnisse bringen.

6.2 Diskussion der Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen Herzratenvariabilität und Angstreduktion (Hypothese 2)

Die Untersuchung auf eine Korrelation zwischen der Veränderung der HRV-Werte und der Veränderung der Angstscores zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten fiel negativ aus. Das heißt, es wurde keine Korrelation

zwischen der Angstreduktion und der HRV-Veränderung festgestellt, so dass die Hypothese 2 ebenfalls nicht bestätigt wurde.

Dass, anders als erwartet, keine Korrelation zwischen Angstreduktion und HRV-Anstieg konstatiert wurde, lässt sich möglicherweise unter anderem auf die insgesamt vergleichsweise geringe Angstreduktion zurückführen. Insbesondere bei einem Parameter, der derart vielen Einflüssen unterliegt, dass er kaum komplett kontrolliert werden kann (vgl. Kapitel 2.3.1), wäre eine Veränderung infolge von Angstreduktion wahrscheinlich nur bei stärker ausgeprägten Befindlichkeitsänderungen feststellbar. Dies gilt vor allem bei kleinen Stichproben. Confounder-Analysen im Sinne einer multiplen Regressionsanalyse waren aufgrund der geringen Gruppengrößen nicht sinnvoll.

Nolan und Mitarbeiter (2005) stellten bei KHK-Patienten, die sich depressiv oder allgemein gestresst fühlten und sich einer Psychotherapie unterzogen, eine signifikante Assoziation zwischen HRV-Anstieg und verbesserten psychischen Parametern fest. Im Vergleich mit unserer Untersuchung muss berücksichtigt werden, dass die Patientengruppen in beiden Studien eine unterschiedliche psychische Komorbidität aufwiesen. Beide Untersuchungen betrafen außerdem eine kleine Stichprobe (46 bzw. 39 Patienten), so dass die Ergebnisse durch größere Untersuchungen überprüft werden müssten.

Zur Interpretation der Ergebnisse beider Hypothesen soll das Augenmerk besonders auf die Besonderheiten der untersuchten Patientengruppe gerichtet werden. Da es sich nämlich um Patienten im vorgerückten Lebensalter (durchschnittlich 60 Jahre) und mit einer fortgeschrittenen Arteriosklerose – in Form der KHK – handelte, sind psychophysiologische Prozesse vermutlich weit weniger leicht beeinflussbar als bei jungen Patienten. Inzwischen ist relativ gut untersucht, wie ein im Rahmen von chronischem psychischem Stresserleben erniedrigter Vagotonus mit einer erniedrigten HRV einhergeht und dies die Entwicklung zahlreicher, an der Entstehung der KHK beteiligter Erkrankungen begünstigt (vgl. u. a. Thayer und Lane 2007). Unsere Arbeitsgruppe konnte in diesem Zusammenhang aufzeigen, dass bei Probanden mit einer erniedrigten HRV diese auch in und nach Stresssituationen relativ starr bleibt und keine situationsadäquate Veränderung aufweist (Weber et al. 2010). Ob nach jahre- wenn nicht jahrzehntelang erniedrigtem Vagotonus und

Entwicklung einer KHK das zentrale autonome Netzwerk und das kardiale System noch flexibel genug sind, um auf verändertes psychisches Erleben zu reagieren, ist fraglich. Möglicherweise ist bei KHK-Patienten durch Psychotherapie nur schwerlich eine HRV-Veränderung zu erreichen, da eine dauerhafte Erniedrigung der HRV der KHK oft vorausgeht und an ihrer Entwicklung vermutlich beteiligt ist (vgl. Liao et al. 1997). Angesichts der Tatsache, dass die auf einer arteriosklerotischen Gefäßveränderung beruhende KHK nicht geheilt, sondern nur in ihrem Fortschreiten aufgehalten werden kann, muss auch die Aussicht auf einen Anstieg der HRV bei diesem Patientenkollektiv relativiert beziehungsweise kritisch gesehen werden. Da aber auch die Fortentwicklung der Arteriosklerose verlangsamt werden kann, bleibt zu hypothetisieren, dass auch das im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses allmähliche Absinken der HRV durch Therapieinterventionen aufgehalten beziehungsweise abgeschwächt werden kann.

In unserer Untersuchung beobachteten wir immerhin, dass die HRV der Behandlungsgruppe im Zeitverlauf weniger stark absank als die der Kontrollgruppe. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die psychotherapeutische Intervention den beschriebenen fortschreitenden Prozess des Absinkens der HRV abgefedert hat.

Vielleicht sollte das Ziel von Psychotherapie bei älteren KHK-Patienten daher nicht so sehr auf eine Erhöhung der HRV gerichtet sein, sondern lediglich darauf, den Status quo bezüglich der HRV zu erhalten.

6.3 Stärken und Limitationen der Untersuchung

Die dieser Untersuchung zugrunde liegende Psychotherapie-Studie mit KHK-Patienten wurde sehr sorgfältig vorbereitet und durchgeführt. Ein Vorzug gegenüber früheren Studien (etwa der ENRICHD Studie, vgl. Kapitel 4.1) liegt darin, dass sie sich auf KHK-Patienten in einem relativ stabilen Zustand der KHK bezog, so dass eine Verzerrung der Ergebnisse durch Spontanremissionen der Angstsymptomatik nach akutem Koronarereignis ausgeschlossen werden konnten. Des Weiteren wurden gut durchdachte Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, um eine bestmögliche Beurteilbarkeit der Ergebnisse zu erzielen. Die Stichprobe war recht homogen und insbesondere bezüglich der soziodemografischen, krankheitsbezogenen und psychischen Baseline-Charakteristika unterschieden sich Interventions- und Behandlungsgruppe nur marginal, vor allem aber nicht statistisch

relevant voneinander. Insbesondere hinsichtlich der Einnahme von Betablockern, die die HRV-Ergebnisse verzerren könnten, waren die Gruppen vergleichbar.

Diese Homogenität zeigte sich jedoch nicht bei den HRV-Parametern, was die Beurteilung der Resultate erschwert. Die Behandlungsgruppe wies in der Eingangsuntersuchung signifikant niedrigere HRV-Werte als die Kontrollgruppe auf. Mögliche Ursachen hierfür könnten in der kleinen Stichprobe oder in der HRV-Signalaufzeichnung liegen. Auf letzteres wird im nächsten Absatz genauer eingegangen.

Eine prinzipielle Limitation dieser Untersuchung ergibt sich durch die kleine Stichprobe. Von den 52 Patienten, die an der Studie teilgenommen hatten, wiesen nur 39 zu beiden Messzeitpunkten verwertbare HRV-Signale auf. Aufgrund dieser geringen Patientenzahl sind keine generellen Aussagen möglich. Dies fällt insbesondere insofern ins Gewicht, als die HRV von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, die nicht komplett kontrolliert werden können (vgl. Kapitel 2.3.1). Es sollten in weiteren Untersuchungen gezielte Confounder-Analysen durchgeführt werden, wo insbesondere hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI, Krankheitsausmaß (Stenosegrad, NYHA Klasse) etc. kontrolliert wird.

Angesichts einer Reihe von Artefakt belasteten HRV-Aufzeichnungen muss die Methode der Brustgurt-gesteuerten Signalaufzeichnung kritisch hinterfragt werden. Wir hatten uns für eine Messung mit dem POLAR-System entschieden, da die Güte dieser Messung in der Literatur gut belegt und mit der EKG-Signalaufzeichnung vergleichbar ist (Gamelin 2006, Nunan 2008, Weippert et al. 2010). Allerdings wurden die erwähnten Studien zur Überprüfung der Validität des POLAR-Systems mit gesunden jungen Probanden durchgeführt. Beispielsweise waren die Probanden bei der Untersuchung von Nunan (2008) im Durchschnitt 36 Jahre alt, 173 cm groß, 75 kg schwer (BMI 25 kg/m²) und frei von kardiovaskulären Erkrankungen. Unsere Studienpopulation weicht sowohl hinsichtlich BMI (durchschnittlich 27 kg/m²) als auch hinsichtlich Gesundheitszustand (KHK und teilweise weitere somatische Komorbidität) und Alter (durchschnittlich 60 Jahre) erheblich davon ab. Dass die Brustgurt-geleitete Datengewinnung problematisch sein kann, beschrieben mittlerweile auch andere Untersuchungen. Bei einer an 341 Probanden durchgeführten Untersuchung, die die Vergleichbarkeit der Brustgurt-gesteuerten und EKG-gesteuerten Signalaufzeichnung untersuchte, wurden insbesondere bei

Frauen über 60 Jahren keine validen Daten mit ersterer Methode gewonnen (Wallén et al. 2012). Überdies konnte dieses System nicht sicher das Vorliegen von Nicht-Sinusrhythmen – beispielsweise Vorhofflimmern – detektieren. Schlussfolgernd empfehlen die Autoren dieser Studie die HRV-Datengewinnung mittels EKG-Signal. Eine andere Untersuchung, die ebenfalls das POLAR-System zur HRV-Datengewinnung nutzte und die HRV-Veränderungen im Rahmen einer stationären psychotherapeutischen Behandlung analysierte, konnte bei 105 von insgesamt 146 Patienten komplette HRV-Datensätze gewinnen (Bergt 2013). Somit können auch hier Schwierigkeiten mit der Signalaufzeichnung vermutet werden.

Vergleichende Untersuchungen zwischen der Brustgurt-basierten RR-Intervall-Aufzeichnung und der EKG-Signalaufzeichnung bei einer unserem Patientenkollektiv vergleichbaren Population liegen nicht vor. Insgesamt ist die Methode aufgrund der Artefakt belasteten Aufzeichnungen und der Schwierigkeiten mit dem Signalempfang, die sich insbesondere bei adipösen Patienten ergaben, bei vergleichbaren Patientenkollektiven kritisch zu hinterfragen. Ein großer Vorteil der EKG-basierten HRV-Messung liegt in der Möglichkeit der visuellen Überprüfung der EKG-Signale. Schon die Task Force der European Society of Cardiology empfahl 1996: „The complete signal should be carefully edited using visual checks and manual corrections of individual RR intervals and QRS complex classifications” (Task Force 1996, S. 365). Diese visuelle Überprüfung der aufgezeichneten Signale ist mit dem Brustgurt basierten System nicht möglich, so dass sich auch bei unserer Studie schwer nachvollziehen lässt, worauf die hohe Artefaktdichte beziehungsweise fehlerhafte Aufzeichnung durch das POLAR-System beruht. Vorteil der Brustgurt-gesteuerten Signalaufzeichnung ist jedoch ihre leichte Handhabbarkeit und ubiquitäre Einsetzbarkeit.

Des Weiteren soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass die psychotherapeutische Intervention, anders als bei Konzeption der Studie hypothetisiert worden gewesen war, keinen Effekt hinsichtlich der Angstreduktion zeigte (vgl. Merswolken et al. 2011). Dadurch war die Voraussetzung zur Überprüfung der ersten Hypothese eingeschränkt.

6.4 Ausblick und Empfehlungen für zukünftige klinische Forschung

Die Wirksamkeit von Psychotherapie bei angstgestörten KHK-Patienten bleibt angesichts des Leidensdruckes und des noch immer nicht letztlich geklärten Einflusses auf das kardiale Outcome ein wichtiges Forschungsfeld. Zum genaueren Verständnis der Beeinflussbarkeit der HRV – die ja für das kardiale Outcome von großer Bedeutung ist – sind noch weitere Studien nötig. Um belastbarere Aussagen treffen zu können, wären vor allem Untersuchungen von größerem Umfang wünschenswert, um unter anderem auch Subgruppenanalysen oder multivariate Regressionsanalysen vornehmen zu können. In diesem Kontext bleiben auch die Ergebnisse der SPIRR-CAD-Studie abzuwarten, die bei 569 KHK-Patienten mit depressiver Komorbidität unter anderem den Effekt einer tiefenpsychologisch fundierten Psychotherapie-Intervention auf die HRV untersucht (vgl. Albus et al. 2011).

Angesichts der erörterten Zweifel an der verwendeten Methode der RR-Intervall-Aufzeichnung zur HRV-Messung bei KHK-Patienten empfiehlt sich bei einer ähnlichen Patientengruppe mit höherem Lebensalter und BMI die Anwendung eines Mehrkanal-EKG. Die Aussagekraft der Ergebnisse könnte hierdurch deutlich zunehmen, da durch geringere Artefaktanfälligkeit beziehungsweise visuelles Überprüfen der Signalaufzeichnungen die Anzahl belastbarer Datensätze erheblich steigen könnte.

Stärken der vorliegenden Studie sind ihr sorgfältiges Design und die Anwendung eines auf die Erkrankung zugeschnittenen Therapieprogramms. Zukünftige Studien sollten die Wirksamkeit verschiedener Therapieverfahren differenzierter untersuchen, unter anderem das Outcome der bisher hauptsächlich angewendeten kognitiven Verhaltenstherapie gegenüber dem tiefenpsychologischen Verfahren. Auch die Indikationsstellung von Gruppen- versus Einzeltherapie ist zu überprüfen. Außerdem ist eine Subgruppenanalyse bezüglich der verschiedenen Krankheitsbilder und Ausprägungen der Angststörungen sinnvoll, da die Angstsymptomatik unter anderem hinsichtlich Dauer, Beschwerdebild und Erkrankungsschwere erhebliche interindividuelle Unterschiede aufweisen kann und so eine differentielle Indikationsstellung möglich würde. Angesichts der Komplexität der psychischen und somatischen Krankheitsbilder sollten zukünftige Studien darüber hinaus versuchen, individuelle Prädiktoren für einen psychotherapeutischen Behandlungserfolg zu identifizieren.

7 Zusammenfassung

Bei vorliegender koronarer Herzerkrankung hängt das Outcome unter anderem von der Herzratenvariabilität ab, weshalb eine günstige Beeinflussung derselben auf ein verbessertes Outcome hoffen lassen kann. Die HRV ist sehr komplex reguliert und unterliegt vielen Einflüssen, unter anderem emotionalen. Angststörungen gehen mit einer erniedrigten HRV einher. Überdies beeinträchtigen Angststörungen bei vorhandener KHK auch das kardiale Outcome – möglicherweise unter anderem vermittelt über die Erniedrigung der HRV. Die vorliegende Arbeit untersucht die Beeinflussbarkeit der HRV durch Psychotherapie bei KHK-Patienten mit komorbider Angststörung.

Die kontrollierte randomisierte Interventionsstudie unterzog die Interventionsgruppen-Patienten einer 6-monatigen Gruppen basierten Psychotherapie, während die Kontrollbedingung lediglich die gewöhnliche kardiologische Behandlung (treatment as usual) vorsah. Bei beiden Gruppen wurden zu Beginn der Untersuchung und nach 6 Monaten die HRV-Parameter mittels Brustgurt-gesteuerter Signalaufzeichnung sowie Blutdruck und Herzfrequenz registriert. Außerdem wurde zu beiden Untersuchungszeitpunkten das Angsterleben mit dem HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) -Fragebogen ermittelt.

Hinsichtlich der medizinischen und soziodemographischen Baseline-Daten unterschieden sich die Interventionsgruppe (n=20) und die Kontrollgruppe (n=19) nicht signifikant voneinander. Anders als erwartet, war durch die Psychotherapie keine stärkere Angstreduktion zu verzeichnen als unter der Kontrollbedingung. Auch hinsichtlich der HRV zeigten die Gruppen im Verlauf keine signifikant verschiedenen Werte. Im Gegensatz zu den Erwartungen zeigten die HRV-Werte der Interventionsgruppe keinen Anstieg, sondern – wie auch die der Kontrollgruppe – ein Absinken. Dabei fielen die HRV-Parameter der Interventionsgruppe weniger stark ab als die der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied verfehlte aber das statistische Signifikanzniveau.

Des Weiteren konnte die Hypothese, dass Angstreduktion mit einem HRV-Anstieg korreliert, nicht bestätigt werden.

Die Ergebnisse werden mit existierenden ähnlichen Untersuchungen verglichen. Bei Patienten mit Angststörungen konnte unter Psychotherapie ein HRV-Anstieg dokumentiert werden, wobei es sich hier stets um Patienten deutlich geringeren Alters und ohne somatische Komorbidität handelte. Die Beeinflussbarkeit der HRV

bei dem unserer Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektiv mit einer über einen langen Zeitraum entwickelten Arteriosklerose muss relativiert werden. Da bisher nur sehr wenige Arbeiten zu ähnlichen Fragestellungen vorliegen, sind weitere Studien zum genaueren Verständnis der Zusammenhänge und der Beeinflussbarkeit der HRV von Nöten. Um Subgruppenanalysen vornehmen zu können und individuelle Prädiktoren für einen psychotherapeutischen Behandlungserfolg bei KHK-Patienten mit komorbider Angststörungen zu ermitteln, sollten Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen und verschiedenen Therapiemethoden durchgeführt werden.

8 Literatur

Ahs F, Sollers JJ, Furmark T, Fredrikson M, Thayer J: High-frequency heart rate variability and cortico-striatal activity in men and women with social phobia.

NeuroImage 2009; 47: 815-820

Albus C: Psychological and social factors in coronary heart disease. Annals of Medicine, 2010; 42: 487–494

Albus C, De Backer G, Bages N, et al.: Psychosoziale Faktoren bei koronarer Herzkrankheit – wissenschaftliche Evidenz und Empfehlungen für die klinische Praxis. Gesundheitswesen 2005; 67: 1-8

Albus C, Beutel ME, Deter HC, et al.: A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease (SPIRR-CAD) – Rationale and design of a multicenter, randomized trial in depressed patients with CAD. Journal of Psychosomatic Research 2011; 71: 215-222

Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, et al.: Duale Reihe - Innere Medizin. Thieme Verlag Stuttgart 2009

Bandelow B, Boerner J R, Kasper S, Linden M, Wittchen HU, Möller HJ: The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. Dtsch Arztebl Int. 2013; 110(17): 300-309

Bankier B, Januzzi JL, Littman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. Psychosom Med 2004; 66: 645–650

Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C: Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta analysis. Psychosom Med. 2004; 66: 802-13

Benarroch EE: The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc.* 1993; 68 (10): 988-1001

Bergt J: Herzratenvariabilität im Verlauf stationärer Behandlung. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Charité, Universitätmedizin Berlin 2013

Berkman LF; Blumenthal J, Burg M, et al.: Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the ENRICH Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(23): 3106-16

Birkhofer A, Schmidt G, Förstl H.: Herz und Hirn – die Auswirkungen psychischer Erkrankungen und ihrer Therapie auf die Herzfrequenzvariabilität. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 2005; 73: 192-205

Bleil ME, Gianaros PJ, Jennings R, Flory JD, Manuck SB: Trait negative affect: toward an integrated model of understanding psychological risk of impairment in cardiac autonomic function. *Psychosomatic Medicine* 2008; 70: 328-337

Bunevicius A, Stiute M, Brozaitiene J et al.: Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013, 11: 37

Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB: A circadian rhythm in heart rate variability contributes to the increased cardiac sympathovagal response to awakening in the morning. *Chronobiol Int.* 2012; 29: 757-68

Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Skala JA, Hoffman P, Jaffe AS: Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000; 62: 639-47

Carney RM, Freedland KE, Veith RC: Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2005; 67: 29-33

Cohen, H, Benjamin J: Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders. *Auton Neurosci* 2006; 128(1-2): 1-8.

Danzer G: *Personale Medizin*. Verlag Hans Huber Bern 2012: 285-309

Dunbar HF: Coronary occlusion: dynamic formulation. In: Dunbar HF, ed. *Psychosomatic Disorders*. Paul B Hoeber Verlag New York 1943: 307-320

Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V: A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychology* 1999, 18(5):506-19

Elghozi JL, Girard A., Laude D.: Effects of drugs on the autonomic control of short-term heart rate variability. *Autonomic Neuroscience* 2001; 90: 116-121

Esperer HD, Esperer C, Cohen RJ: Cardiac Arrhythmias imprint specific Signatures on Lorenz Plots. *A.N.E.* 2008; 13: 44-60

Fleet R, Lavoie K, Beitman BD: Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. *Journal of Psychosomatic Research* 2000; 48; 347-356

Frasere-Smith N, Lespérance F, Talajic M : Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270:1819-25

Frasere-Smith N, Lespérance F: Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65: 62-71

Frasere-Smith N, Lespérance F: Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Postgrad Med J.* 2010; 86(1014):193-6

Freud S: *Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse*. Wien 1916-17, Studienausgabe Bd. 1. Fischer Verlag Frankfurt a. M. 1969; 380-397

Friedman BH: An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biological Psychology* 2007; 74: 185-199

Friedman BH, Thayer JF: Anxiety and autonomic flexibility: a cardiovascular approach. *Biological Psychology* 1998; 49: 303-323

Friedman BH, Thayer JF: Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *Journal of Psychosomatic Research* 1998a; 44 (1): 133-151

Fritzsche K, Albus C, Jordan J, et al.: Einzel- und Paarintervention für depressive Koronarpatienten. Therapiemanual, Qualitätssicherung und erste Erfahrungen im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie. *Psychotherapeut* 2010, doi 10.1007/s00278-010-0783-2

Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L: Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Med Sci Sport Exerc* 2006; 38:887–893

Garkani A, Martinez JM, Aaronson CJ, Voustantiounk A, Kaufmann H, Gorman JM: Effect of medication and psychotherapy on heart rate variability in panic disorder. *Depress Anxiety* 2008; 6: 1-8

Geiser F, Kleiman A, Albus C, Conrad R: Angststörungen. *Internist* 2012; 53: 1289-1295

Harris KF, Matthews KA: Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med.* 2004; 66(2):153-64

Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP: HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Huber-Verlag Bern 1995

Herrmann-Lingen C, Albus C, Titscher G (Hrsg.): Psychokardiologie. Deutscher Ärzteverlag 2008

Hermann-Lingen C, Meinertz T: Psychosomatik der koronaren Herzkrankheit. Internist 2010; 51: 826-835

Herold G, et al.: Innere Medizin 2010 (Herausgabe durch den Autor)

Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M, Li YG: Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. PACE 1997; 20 II: 2594-2601

Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Januzzi JL, Fricchione GL: Anxiety, independent of depressive symptoms, is associated with in-hospital cardiac complications after acute myocardial infarction. Journal of Psychosomatic Research 2008; 65:557–563

Januzzi JL, Stern TA, Pasternak RC, DeSanctis RW.: The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. Archives of Internal Medicine 2000; 160:1913–1921

de Jonge P, Rosmalen JG, Kema IP et al.: Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: a critical review of the literature. Neurosci Biobehav Rev. 2010; 35(1):84-90

Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST: Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease: the Normative Aging Study. Circulation 1994; 90: 2225–2229

Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST: Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). Am J Cardiol 1995; 75 (14): 882-885

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al.: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 256-262

Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, Angermann C, Borggrefe M, et al.:
Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie Update
2013. *Der Kardiologe* 2013; 7:7–27

Lavoie KL, Fleet RP, Laurin C, Arsenault A, Miller SB, Bacon SL: Heart rate
variability in coronary artery disease patients with and without panic disorder.
Psychiatry Research 2004; 128: 289-299

La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and
heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction.
Lancet 1998; 351: 478-484

Liao D, Cai J, Barnes RW, et al.: Association of cardiac autonomic function and the
development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1147-56

Liao D, Cai J, Rosamond WD, et al.: Cardiac Autonomic Function and Incident
Coronary Heart Disease : A Population-based Case-Cohort Study: the ARIC study.
Am J Epidemiology 1997; 8: 696-706

Licht CM, de Geus EJ, Van Dyck R, Penninx BW: Association between anxiety
disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and
Anxiety (NESDA). *Psychosom Med.* 2009 Jun; 71(5): 508-18

Linden W, Stossel C, Maurice J: Psychosocial interventions for patients with coronary
artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996, 156(7):745-52

Linden W: Psychological treatments in cardiac rehabilitation: review of rationales and
outcomes. *J Psychosom Res* 2000; 48: 443-454

Linden W, Phillips MJ, Leclerc J: Psychological treatment of cardiac patients: a meta-
analysis. *European Heart Journal* (2007) 28, 2972–2984

Löllgen H: Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96: A2029-A2032

Lown B, Verrier RL: Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294: 1165-1170

Malliani A: Cardiovascular sympathetic afferent fibers. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1982; 94: 11-74

Margraf J: Diagnostisches Kurz-Interview bei psychischen Störungen (MINI-DIPS). Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1994

Martens EJ, Nyklíček K, Szabó BM, Kupper N: Depression and anxiety as predictors of heart rate variability after myocardial infarction. *Psychol Med* 2008; 38: 375-383

Merswolken M: Angst und Koronare Herzerkrankung – Effekte einer psychotherapeutischen Behandlung und biologische Grundlagen. Dissertation der Medizinischen Fakultät der FU Berlin 2013

Merswolken M, Albert W, Orth-Gomér K, Pauschinger M, Deter HC: Symptoms of depression and anxiety in patients with coronary heart disease: natural course and results of a psychotherapeutic pilot study. *Z Psychosom Med Psychother* 2008; 54: 381–392.

Merswolken M, Siebenhüner S, Orth-Gomér K, Zimmermann-Viehoff F, Deter HC: Treating anxiety in patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial. *Psychother* 2011; 80(6):365-70

Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C: Role of cardiac disease severity and predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med* 2010; 72:9-15

Miu AC, Heilman RM, Miclea M: Reduced heart variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training. *Auton Neurosci* 2009; 145: 99-103

Möller, HJ, Laux G, Deister A: Duale Reihe – Psychiatrie. Hippokrates Verlag Stuttgart 1996

Muschalla B, Glatz J, Linden M: Bibliotherapy on coping with illness improves health literacy but not heart-related anxiety of patients in cardiological rehabilitation.

Psychother Psychosom 2013; 82(5):349-50

Narita K, Murata T, Hamada T, et al.: Interactions among higher trait anxiety, sympathetic activity, and endothelial function in the elderly. Journal of Psychiatric Research 2007; 41: 418-427

Nicholson A, Kuper H, Hemingway H: Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J 2006; 27:2763–2774

Nolan RP, Kamath MV, Floras JS, et al.: Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. Am Heart J 2005; 149(6): 1137

Nunan D, Jakovljevic DG, Donovan G, Hodges LD, Sanderock GRH, Brodie DA: Levels of agreement for RR intervals and short-term heart rate variability obtained from the Polar S810 and an alternative system. Eur J Appl Physiol 2008; 103: 529-537

Orth-Gomér K: Psychosocial and behavioral aspects of cardiovascular disease prevention in men and women. Curr Opin Psychiatry. 2007; 20:147–15

Orth-Gomér K: Behavioral interventions for coronary heart disease patients. BioPsychoSocial Medicine 2012; 6:5; 1-7

Orth-Gomér K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T: Stress reduction prolongs life in women with coronary disease. The Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). Circulation 2009; 2:25–32

Peark J, De Backer G, Gohlke H, et al.: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal* 2012; 33: 1635-1701

Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al.: Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Jul 24. pii: 2047487314543075.

Prasko J, Latalova K, Diveky T, et al.: Panic disorder, autonomic nervous system and dissociation – changes during therapy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011; 32: 641-651

Pumpřila J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J: Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002 Jul; 84(1):1-14

Rechlin, T: The significance of heart rate analysis in psychiatric questions. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1995; 63(3): 106-520

Rao RK, Yergani VK: Decreased chaos and increased nonlinearity of heart rate times series in patients with panic disorder. *Auton Neurosci: Basic and Clinical* 2001; 88: 99-108

Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J: Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010a; 56: 38-46

Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P: Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and nex cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2010b; 72: 563-9

Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J: Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192-2217

Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kzansky L: The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioural cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (5): 637-51

Rugulies R: Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2002; 23: 51-61

Sandercock G, Bromley P, Brodie D: The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *International Journal of Cardiology* 2005; 103: 238-247

Schmidt H, Hoffmann T, Werdan, K: Die autonome Dysfunktion des Herzkranken. *Internist* 2002; 43: 76-83

Slaap BR, Nielen MM, Boshuisen ML, et al.: Five-minute recordings of heart rate variability in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy volunteers. *J Affect Disord.* 2004; 78(2):141-8.

Spielberger CD: State-trait anxiety inventory STAI. Palo Alto, CA: consulting Psychologists Press 1983

Sztajzel J: Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med. Wkly,* 2004; 134 (35-36): 514-22

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability – standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *European Heart Journal* 1996; 17: 354-381

Thayer JF, Friedman BH, Borkovec TC: Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol. Psychiatry* 1996; 39: 255-266

Thayer JF, Lane RD: The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biolog. Psychology* 2007; 74: 224-242

Thayer JF, Sternberg E: Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1088: 361-72

Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, et al.: Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events – The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850-55

Van Zyl LT, Hasagawa T, Nagata K.: Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. *Biopsychosoc Med.* 2008 Jun 30; 2-12.

Wallén MB, Hasson D, Theorell T, et al.: Possibilities and limitations of the Polar RS800 in measuring heart rate variability at rest. *Eur J Appl Physiol.* 2012 Mar;112(3):1153-65

Watkins LL, Blumenthal JA, Davidson JRT, Babyak MA, McCants CB, Sketch MH: Phobic anxiety, depression and risk of ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine* 2006; 68: 651-656

Watkins LL, Blumenthal JA, Babyak MA, et al.: Phobic anxiety and increased risk of mortality in coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine* 2010; 72

Watkins LL, Koch GG, Sherwood A, et al.: Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc.* 2013; 19; 2

Weber CS, Thayer JF, Rudat M, et al.: Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *Eur J Appl Physiol* 2010; 109: 201-211

Weippert M, Kumar M, Kreuzfeld S, Arndt D, Rieger A, Stoll R: Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i,

Suunto t6 and ambulatory ECG system. *European Journal for Applied Physiology* 2010; 109: 779-786

Weissman MM, Markowitz JS, Ouellette R et al.: Panic disorder and cardiovascular/cerebrovascular problems. Results from a community survey. *Am. J. Psychiatry* 1990; 147 (11), 1504-1508

Whalley B, Rees K, Davies P, et al.: Psychological interventions for coronary heart disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 8: 1-80

Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, et al.: Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978 ; 2: 52-3

Zwanzger P, Deckert J: Angsterkrankungen. *Nervenarzt* 2007; 78: 349–360

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sabine Siebenhüner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Herzratenvariabilität unter psychotherapeutischer Intervention bei KHK-Patienten mit Angst“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Publikationsliste

- Merswolken M, Deter HC, Siebenhüner S., Orth-Gomér K, Weber CS: *Anxiety as Predictor of the Cortisol Awakening Response in Patients with Coronary Heart Disease*. International Journal of Behavioral Medicine 04/2011
- Merswolken M, Siebenhüner S., Orth-Gomér K, Zimmermann-Viehoff F, Deter HC: *Treating Anxiety in Patients with Coronary Heart Disease: A Randomized Controlled Trial*. Psychother Psychosom 2011;80
- Siebenhüner S.: *Fritz Künkels Beitrag zur individualpsychologischen Neurosenlehre*. In: Lévy, A. und Mackenthun, G. (Hrsg.): *Gestalten um Alfred Adler: Pioniere der Individualpsychologie*. Königshausen & Neumann 2002
- Siebenhüner S.: *Lernstörungen und Bildungsmangel*. In: Siebenhüner G. und H. (Hrsg.) *Man muss viel lernen, um ein Mensch zu sein. Tiefenpsychologische Beiträge zur Theorie und Praxis von Lernen und Lehren*. Königshausen & Neumann, Würzburg 2000