

Aus der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

Herzratenvariabilität im Verlauf stationärer psychosomatischer  
Behandlung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Bergt

aus Oranienburg

Datum der Promotion: 23.06.2013

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1	Begriffserklärung .....	6
1.2	Physiologische Grundlagen .....	7
1.2.1	<i>Das vegetative Nervensystem - unter dem Einfluss der Emotionen.....</i>	<i>7</i>
1.2.2	<i>Regulation der Herzrätigkeit.....</i>	<i>9</i>
1.3	Historischer Hintergrund.....	11
1.4	Zusammenhang psychischer Erkrankungen mit Herzratenvariabilität ....	13
1.4.1	<i>HRV und Depression.....</i>	<i>13</i>
1.4.2	<i>HRV unter antidepressiver Therapie .....</i>	<i>15</i>
1.4.3	<i>HRV und Angsterkrankungen.....</i>	<i>15</i>
1.4.4	<i>HRV und somatoforme Störungen .....</i>	<i>16</i>
1.4.5	<i>HRV und Essstörungen.....</i>	<i>17</i>
1.4.6	<i>HRV und Anpassungsstörung .....</i>	<i>18</i>
1.5	Fragestellung.....	19
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1	Patientenkollektiv .....	20
2.2	Durchföhrung .....	21
2.3	Diagnostik vegetativer Parameter.....	22
2.3.1	<i>Zeitbasierte Auswertverfahren (time domain analysis).....</i>	<i>22</i>
2.3.2	<i>Frequenzbasierte Auswertverfahren (frequency domain analysis).....</i>	<i>23</i>
2.4	Diagnostik psychischer Parameter.....	24
2.4.1	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale - deutsche Version (HADS).....</i>	<i>25</i>
2.4.2	<i>Symptom-Checkliste SCL-90-R.....</i>	<i>25</i>
2.5	Statistische Auswertung .....	26
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
3.1	Stichprobe.....	27
3.1.1	<i>Identifikation möglicher Störvariablen.....</i>	<i>28</i>
3.2	HRV bei Aufnahme im Bezug auf psychische Parameter Hypothese I.....	29
3.2.1	<i>Deskriptive Ergebnisse.....</i>	<i>29</i>
3.2.2	<i>HRV und HADS.....</i>	<i>30</i>
3.2.2.1.	<i>HADS-Angst.....</i>	<i>31</i>

3.2.2.2.	<i>HADS-Depressivität .....</i>	32
3.2.3	<i>Subgruppenanalyse .....</i>	33
<b>3.3</b>	<b>Die Parameter der Herzratenvariabilität im Verlauf - Hypothese II.....</b>	<b>35</b>
3.3.1	<i>Ergebnisse der Auswirkung stationärer psychosomatischer Therapie auf psychische Parameter.....</i>	35
3.3.2	<i>Ergebnisse der Auswirkung stationärer psychosomatischer Therapie auf die HRV.....</i>	35
3.3.3	<i>HRV im Verlauf- in Abhängigkeit von Hauptdiagnosen-Hypothese IIa .....</i>	36
3.3.3.1.	<i>Betrachtung der einzelnen Diagnosegruppen .....</i>	37
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>40</b>
4.1	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>40</b>
4.2	<b>Mögliche Einflussfaktoren auf HRV-Parameter .....</b>	<b>41</b>
4.2.1	<i>HRV und Alter .....</i>	41
4.2.2	<i>HRV und Geschlecht.....</i>	42
4.2.3	<i>HRV und Rauchen .....</i>	42
4.2.4	<i>HRV und Mitarbeit.....</i>	43
4.3	<b>HRV und psychische Parameter zum Messzeitpunkt 1 - Hypothese I .....</b>	<b>43</b>
4.3.1	<i>HADS - Depression .....</i>	44
4.3.2	<i>HADS-Angst.....</i>	46
4.3.3.	<i>HRV und einzelne Diagnosegruppen sowie weitere Einflussfaktoren .....</i>	47
4.4	<b>HRV unter therapeutischer Intervention - Hypothese II .....</b>	<b>51</b>
4.5	<b>Fazit und Ausblick.....</b>	<b>56</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>72</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>73</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
AER	anterior executive region
AN	Anorexia Nervosa
ANS	autonomes Nervensystem
BAI	Becks Anxiety Inventory
BDI	Becks Depression Inventory
BMI	Body mass index
BN	Bulimia Nervosa
BRS	Baroreflexsensitivität
CAN	Central autonomic network
CNS	Central Nervous System
EKG	Elektrokardiogramm
et al	et alii (lat.) und andere
FFT	Fast Fourier Transformation
GSI	Global severity Index
HADS-D	Hamilton Anxiety and Depression Scale
HR	Herzfrequenz
HRSD	Hammlton Rating Scale for Depression
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HF	High frequency power
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KHK	koronare Herzkrankheit
LF	low frequency power
LF/HF ratio	low-high frequency ratio
LOCF	last observation carried forward
ln	natürlicher Logarithmus
mean HR	mean heart rate - durchschnittliche Herzfrequenz
NN	Normal-to-normal-Interval
OR	Odds Ratio
pNN50	Percentage of adjacent cycles >50 ms apart

PTSD	posttraumatic stress disorder
RMSSD	root mean square successive differences
RR	Riva-Rocci
RSA	respiratorische Sinusarhythmie
SA	sinuatrial
SCL-90-R	Symptom Check List
SD	Standard Deviation
SDANN	Standard deviation of the average of normal-to-normal intervals for each 5 minute period over 24 hours
SDNN	Standard deviation of normal-to-normal intervals
SDQ	Strength and Difficulties Questionnaire
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STAI-S	Spielberger State-Trait Anxiety Inventory state anxiety subscale
STAI-T	Spielberger State-Trait Anxiety Inventory trait anxiety subscale
TP	Total power
TRD	therapieresistente Depression
ULF	Ultra low frequency power
VLF	Very low frequency power
VNS	Vagusnervstimulation
vs.	versus
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder

# 1 Einleitung

Die psychosomatische Medizin beschäftigt sich mit den Auswirkungen seelischer Symptome auf die Organfunktion. Eine Schnittstelle ist dabei die Regulation der Herzaktion. Diese unterliegt neben dem Einfluss durch das vegetative Nervensystem, des limbischen Systems und der neuroendokrinen Modulation einer Vielzahl anderer Faktoren. Affekte, Stressoren oder psychopathologische Befunde zeigen Auswirkungen auf die Herzaktion. Als Messinstrument der kardialen Adaptationsfähigkeit steht uns das Verfahren zur Analyse der Herzratenvariabilität zur Verfügung (Thayer, Yamamoto et al. 2010). Diese gibt an, wie sehr die Länge zwischen den Herzschlagintervallen schwankt (Birkhofer, Schmidt et al. 2005).

## 1.1 Begriffserklärung

Die Herzfrequenzvariabilität (englisch: Heart rate variability - HRV) spiegelt die Aktivität des autonomen Nervensystems wider und kennzeichnet die Variation der Abstände zweier Herzschläge. Größere Schwankungen sprechen für eine höhere vegetative Regulationsfähigkeit des Organismus und damit für eine bessere Anpassungsfähigkeit an innere und äußere Reize (Siepmann and Kirch 2010). Eine reduzierte HRV wurde mehrfach als unabhängiger Risikofaktor für einen plötzlichen Herztot bei symptomfreien Personen belegt (Molgaard, Sorensen et al. 1991; Pipilis, Flather et al. 1991). Die verminderte HRV als Ausdruck einer Dysregulation des autonomen Nervensystems mit der daraus resultierenden reduzierten kardialen Adaptionfähigkeit, wird als ein Erklärungsansatz für die erhöhte Mortalität psychischer Erkrankungen diskutiert. Durch die Wechselwirkung von Gefühlserleben und autonomer Dysregulation kann eine abgeschwächte autonome Regulation zu einem verminderten Erleben von Gefühlen (Depression) oder zu überschießenden Reaktionen (Panikattacke, Angststörung) führen (Birkhofer, Schmidt et al. 2005).

## 1.2 Physiologische Grundlagen

### 1.2.1 *Das vegetative Nervensystem - unter dem Einfluss der Emotionen*

Um auf wechselnde äußere Bedingungen, die die Homöostase des Körpers beeinflussen, reagieren zu können, ist ein kompensatorischer Regelmechanismus erforderlich. Das dafür zuständige autonome Nervensystem (ANS) arbeitet als ein System mit Hilfe dessen Stabilität, Anpassungsfähigkeit und Gesundheit durch Variabilität in dynamischer Interaktion der einzelnen Elemente des Systems gewährleistet werden kann (Thayer, Friedman et al. 1996). Das Prinzip von organisierter Variabilität anstatt eines statischen Niveaus ist angesichts stetig veränderlicher Umweltaforderungen wichtigste Grundlage der Anpassung. Vergleichbar ist dieses Modell mit der genetischen Variation, die notwendig für die Anpassung einer Spezies an Lebensbedingungen ist. Grundprinzip des Systems ist die Energieregulation im Sinne einer Optimierung von bereitgestellter und zu mobilisierender Energie, beziehungsweise der Suche nach Möglichkeiten der lokalen Energieminimierung.

Das ANS wird im Allgemeinen durch seine zwei hauptsächlichsten Anteile beschrieben: Sympathikus und Parasympathikus. Die als aktivierend oder ergotrop bezeichnete Wirkung des Sympathikus auf den Gesamtorganismus dient der Energiebereitstellung. Die inhibierende trophotrope Wirkung des Parasympathikus ist assoziiert mit restaurativer erholender Funktion (Thayer and Brosschot 2005). Sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus werden von zwei hintereinander geschalteten Neuronensträngen gebildet. Ihre Wirkung wird durch die Freisetzung von Katecholaminen (Sympathikus) und Acetylcholin (Parasympathikus) vermittelt. Dies ermöglicht die schnelle Adaptation der zu kontrollierenden Körperfunktion. Die Organeffekte von Sympathikus und Parasympathikus sind antagonistisch (Seller 2007).

Eine autonome Imbalance, bei der ein Teil des ANS über den anderen dominiert, ist assoziiert mit einem Mangel an dynamischer Flexibilität und Gesundheit. Typischerweise ist diese durch sympathische Überaktivität und parasympathische Hypoaktivität gekennzeichnet. Im Einzelnen führt eine längere Dominanz des sympathischen Anteils dazu, dass die Energieanforderungen des Systems die bereitstellbaren Ressourcen übersteigen (Thayer and Brosschot 2005).

Nach aktuellem Stand der Wissenschaft wird von der Existenz funktioneller Einheiten innerhalb des Zentralen Nervensystems (engl.: central nervous system; CNS) ausgegangen.

Eine dieser Einheiten ist das central autonomic network (CAN) (Benarroch 1993). Benarroch beschreibt mit diesem Netzwerk den Einfluss des Gehirns auf visceromotorische-, endokrine und verhaltensbezogene Regelmechanismen. Die strukturellen Einheiten des CAN beinhalten präfrontale und limbische Strukturen sowie Anteile aus hypothalamischen und medullären Strukturen. Diese Anteile sind wechselseitig verbunden, sodass ein bidirektionaler Informationsfluss zwischen niedrigeren und höheren Ebenen des CNS möglich ist. Der primäre Ausgang des CAN wird durch präganglionäre sympathische und parasympartische Neuronen vermittelt. Diese innervieren dann z. B. mittels Nervus Vagus den Sinusknoten des Herzen und sind damit für die komplex regulierte Variationsfähigkeit der Herzfrequenz mit verantwortlich. Zusätzlich gelangen sensorische Informationen von peripheren Organen wie Herz oder Immunsystem via CAN zurück zu übergeordneten Ebenen des CNS (Thayer and Brosschot 2005).

Hinsichtlich der Steuerung von sozialen, affektiven, aufmerksamkeits- und motivationsbezogener Verhaltensweisen bei Mensch und Tier ist die Anterior executive region (AER) von Bedeutung (Devinsky, Morrell et al. 1995; Thayer and Brosschot 2005). Der von Damasio geprägte Ausdruck „emotion circuit“ bezeichnet ebenfalls ein zentrales funktionelles Netzwerk zur Regulation psychophysiologischer Regelmechanismen zur Gewährleistung zielorientierter Verhaltensweisen (Damasio 1998).

Durch die Verknüpfung mit dem limbischen System können sich emotionale Zustände direkt auf die Aktivierung des vegetativen Nervensystems auswirken. Emotionale Zustände wie Wut oder Angst werden durch allgemeine Aktivierung des Sympathikus von starker vegetativer Reaktion wie erhöhter Schweißsekretion, Herzrasen, Blutdrucksteigerung oder Pupillenerweiterung begleitet. Dies geht mit einer vermehrten Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin im Nebennierenmark einher.

Die Reaktion wird relativ stereotyp bei verschiedensten vermeintlichen oder tatsächlichen Bedrohungen des Individuums ausgelöst. Im evolutionären Kontext war diese Reaktion die Voraussetzung zu Flucht oder Kampf eines Individuums vor einem diese Emotion auslösenden Ereignis. Etablierte Begriffe dazu sind „Defence Reaction“ oder Alarmreaktion (Seller 2007).



Durch die effiziente Umleitung innerer Ressourcen (Energie) durch Aktivierung des Sympathikus, gefolgt von erhöhter Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin im Nebennierenmark ist es dem Individuum möglich, möglichst schnell und adäquat auf die vitale Bedrohung zu reagieren. Die sympathoadrenale Reaktion führt zur Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz, um die bessere Versorgung der Organe mit Energieträgern und Sauerstoff zu sichern, die aktiv an Kampf oder Flucht beteiligt sind. Glucose aus der Leber wird aktiviert, Fettreserven mobilisiert, ADH erhöht den Blutdruck und vermindert die Diurese (Seller 2007).

Diese veränderten Parameter normalisieren sich bei dem so genannten „ausführenden Verhalten“. Bleibt diese körperliche Betätigung aus und der auslösende Reiz bestehen, kann, wie in verschiedenen Studien belegt, die lange Dauer und ständige Wiederholung (weniger die Intensität) der ergotrophen Alarm-, Abwehr- oder Stressreaktion zur Ausbildung von organischen Störungen (z. B. Bluthochdruck) führen. Der dazu von McEwan etablierte Ausdruck des „chronic allostatic load“ beschreibt die Schwere der chronischen Stresssituation und ist begleitet von Veränderungen individueller Verhaltensweisen, die krankheitsauslösend wirken können. Dies zeigt sich in der dauerhaften Erhöhung von Stressparametern (Cortisolspiegel, Fettsäuren oder Blutdruck). Experimentelle Untersuchungen bestätigen die Tatsache, dass chronischer Stress mit dauerhafter adrenerger Stimulation zur Entstehung organischer Störungen wie kardiovaskulären Erkrankungen führt (McEwen 1998).

### **1.2.2 Regulation der Herztätigkeit**

Der primäre Schrittmacher der Herzaktion ist der SA-Knoten (sinuatrial node), einer Zellgruppe in der Hinterwand des rechten Vorhofes. Diese haben die Fähigkeit zu Spontandepolarisation und erzeugen mit ihrer Eigenerregung eine Frequenz von etwa 105 Schlägen pro Minute (Brownley, Hurwitz et al. 2000).

Diese intrinsische Herzaktivität ist höher als die Ruheherzfrequenz. Bei der dualen, vegetativen Innervation des Herzens wird die Regulation der Herzfrequenz durch direkten synaptischen Kontakt postganglionärer Nervenendigungen von Sympathikus und Parasympathikus an derselben Effektorzelle gesteuert. Die sympathische Wirkung beruht dabei auf der Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin, die über die Aktivierung von  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren eine Beschleunigung der langsamen diastolischen Depolarisation bewirken. Die Wirkung des Parasympathikus über den

Nervus Vagus am Sinusknoten wird durch Acetylcholin vermittelt, sie ist negativ chronotroph, das heißt frequenzsenkend (Persson 1996).

Eine weitere zentrale Rolle in der Regulation der Herzfrequenz spielen die im Aortenbogen sowie im Karotissinus befindlichen Presso- (oder Baro-)Rezeptoren. Diese in Abhängigkeit von der Gefäßdehnung erregten freien Nervenendigungen vermitteln über afferente Neurone des Nervus Vagus Veränderungen der Herzfrequenz, Schlagvolumen, Schlagkraft und mittleren arteriellen Blutdruck. Die Pressorezeptorenafferenzen üben einen ständigen hemmenden Einfluss auf diejenigen vegetativen Kerngebiete im Hirnstamm aus, die die tonische sympathische Innervation bestimmen. Eine Disinhibition führt zur Zunahme des peripheren Sympatikotonus. Wichtiger Effekt des vagalen Schenkels des Pressorezeptorenreflexes ist die besonders schnelle Wirkung auf die Herzfrequenz (innerhalb von 1 bis 2 Sekunden). Die sympathischen Effekte entfalten dagegen erst nach frühestens 5 bis 10 Sekunden ihre volle Wirkung (Seller 2007).

Aufgrund der neuronalen Verschaltung von Atmungs- und Kreislaufzentrum auf Hirnstammenebene kommt es bei Inspiration zur Koaktivierung efferenter, das Herz innervierender Neurone. Verstärkte Inspiration führt zu einer Steigerung der HR. Beim Ausatmen sinkt die Herzrate wieder ab. Dieses als respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) bezeichnete Phänomen bewirkt bei Senkung der Atemfrequenz auf etwa sechs Atemzüge pro Minute (Taktatmung) durch erhöhte Vagusaktivität eine Steigerung der Varianz des Herzschlages (HRV) (Grossman and Taylor 2007).

Die durchschnittliche Ruheherzfrequenz eines Erwachsenen liegt bei etwa 60 bis 80 Schlägen pro Minute. Bei der experimentellen Blockade des parasympathischen Nervus Vagus sowie der sympathischen Stimulation (z. B. durch Atropin oder Propanolol) kann die intrinsische Herzfrequenz detektiert werden (Jose and Collison 1970). Diese ist höher als die normale Ruheherzfrequenz. Dies verdeutlicht, dass unter Ruhebedingungen das Herz unter tonisch inhibitorischer Kontrolle ist. Die Taktzeit der Herzfrequenz ist zudem charakterisiert durch Schwankungen von Schlag zu Schlag. Dies impliziert ebenfalls vagale Dominanz, da der sympathische Einfluss zu langsam ist um Veränderungen von Schlag zu Schlag herbeizuführen. Die Differenz zwischen intrinsischer Frequenz und Ruheherzfrequenz ist Folge der neuronalen Hemmung, vermittelt durch den Nervus Vagus. Diese unter Ruhebedingungen bestehende autonome Balance begünstigt die Energiekonservierung durch parasympathische

Dominanz (Thayer and Brosschot 2005). Ein Anstieg der Herzfrequenz, wie unter stressvollen Herausforderungen, resultiert aus einem vermehrten sympathischen Einfluss oder einer verminderten vagalen Kontrolle (Brownley, Hurwitz et al. 2000).

Durch variierende körperliche und psychische Belastung und durch den damit verbundenen oben beschriebenen Einfluss auf das vegetative Nervensystem kann die Aktivität zugunsten einer der beiden Anteile dauerhaft verlagert werden (Persson 1996; Bernardi, Passino et al. 1998; Mangin, Kobeissi et al. 2001).

Die damit verbundene Einschränkung des Individuums auf verschiedene Situationen variabel mit Herzfrequenzanpassung zu reagieren findet ihren Ausdruck in einer verminderten Herzratenvariabilität.

### **1.3 Historischer Hintergrund**

Schon im 3. Jahrhundert vor Christus berichtete der chinesische Arzt Wang Shuhe über einen Zusammenhang zwischen Gesundheitszustand und Variationsbreite der Herzfrequenz. Bei der Analyse verschiedener Pulstypen soll er zu der Erkenntnis gekommen sein: „Wenn der Herzschlag so regelmäßig wird wie das Klopfen des Spechtes oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben.“ (Zheng 1986).

Um das Vegetativum auf irgendeine Art und Weise messbar zu machen, entwickelten sich Untersuchungstechniken unterschiedlicher Art. Diese reichen, wie es Rechlin in einem Artikel 1998 zusammenfasste, von Nervenbiopsien, szintigraphischen und computertomographischen Messungen (CT der Nebenniere, Magen- oder Ösophagusfunktionsszintigraphie), direkt mikrographischen Untersuchungen autonomer Nerven, Messungen kortikal evozierter Potentiale (nach Stimulation des Ösophagus) bis hin zu Herzfrequenz und Blutdruckanalysen (Rechlin, Weis et al. 1998).

Aus diesen Anwendungen hat vor allem die Untersuchung der Herzfrequenz an Bedeutung gewonnen. Die Beurteilung des autonomen Nervensystems aufgrund der Herzfrequenz allein ist nicht möglich, da intrinsische und humorale Faktoren auf im vorherigen Abschnitt erläuterte Weise Einfluss auf die Frequenz haben.

Bei der Suche nach einer Methode zur Erfassung der Herzfrequenz in ihrer zeitlichen Variabilität bietet die computerisierte Erfassung eine Möglichkeit mit einem einfach durchzuführenden nichtinvasiven Messverfahren den Zustand des autonomen Nervensystems quantitativ erfassbar zu machen.

Die klinische Bedeutung der HRV für die moderne Medizin wurde erstmals 1965 erkannt, als Hon und Lee zeigten, dass fetalem Stress die Änderung der Abstände von einem Herzschlag zum nächsten vorausgehen, noch bevor eine Änderung der Herzfrequenz selbst zu sehen war (Hon and Lee 1965). Die HRV-Analyse wurde zunächst in der Geburtshilfe eingesetzt, um mögliche hypoxische Zustände des Fetus rechtzeitig zu diagnostizieren (Sampson, Mudaliar et al. 1980).

In den 1970er-Jahren entwarfen Ewing und Mitarbeiter eine Reihe einfacher Bedside-Tests von Kurzzeitaufzeichnungen der Herzschlagdifferenz, um autonome Neuropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus darzustellen (Pavy-Le Traon, Fontaine et al. 2010).

Die Verbindung von erhöhtem Sterblichkeitsrisiko nach Myokardinfarkt bei verminderter HRV wurde erstmalig 1978 beschrieben (Wolf, Varigos et al. 1978). 1981 führten Akselrod und Mitarbeiter ein Verfahren ein, welches sie „power spectral analyses“ nannten und das die Herzratenschwankungen erfasste, um damit die kardiovaskuläre Kontrolle der Herzschlagfolge bewertbar zu machen (Lishner, Akselrod et al. 1987).

Die klinische Bedeutung der HRV erlangte allgemeine Anerkennung in den späten 1980er Jahren als sich die HRV als unabhängiger und zuverlässiger Prädiktor der Sterblichkeit nach akutem Myokardinfarkt bestätigte (Farrell, Bashir et al. 1991; Steinbigler, Haberl et al. 1998). In den folgenden Jahren fand die HRV zunehmend Einsatz in der klinischen Medizin zur Risikostratifizierung bezüglich des Auftretens eines Reinfarktes bei Postinfarktpatienten (Kleiger, Miller et al. 1987). In Studien der vergangenen Jahrzehnte wurde mehrfach ein signifikanter Zusammenhang zwischen autonomen Nervensystem und kardiovaskulärer Sterblichkeit bei plötzlichem Herztod belegt (Molgaard, Sorensen et al. 1991; Odemuyiwa, Malik et al. 1991; Kleiger, Stein et al. 2005). Mit der Möglichkeit der Nutzung von neuen, digitalen, hochauflösenden 24-Stunden-Mehrkanal-EKG-Geräten und einer einfach zu handhabenden, nicht invasiven Messmethode, ist die HRV-Messung zunehmend populär geworden. Die bis in die 1990er-Jahre uneinheitlichen Begrifflichkeiten und Messmethoden führten 1996 zur Gründung einer Arbeitsgruppe der „Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology“, die zum Ziel hatte, die Terminologie zu vereinheitlichen und Standards in der Methodik zu entwickeln (Camm, Malik et al. 1996).

In der Kardiologie findet die HRV heutzutage Anwendung in der Risikoabschätzung für das Auftreten kardialer Ereignisse wie Herzinfarkt oder Rhythmusstörungen (Löllgen 1999). Dabei zeigt sich, dass vor allem die reduzierte parasymphatische Aktivität nach

einem Myokardinfarkt das Auftreten von Kammerflimmern begünstigt und dass eine geringere HRV im Zusammenhang mit erhöhter Mortalität bei Postinfarktpatienten steht (Kleiger, Miller et al. 1987; Lombardi, Sandrone et al. 1987; Bigger, Kleiger et al. 1988; Molgaard, Sorensen et al. 1991). Außerdem findet die HRV-Analyse Anwendung in der Früherkennung und Einschätzung der diabetischen Neuropathie (Lishner, Akselrod et al. 1987; Nogues and Stalberg 1989; Pagani 2000).

## **1.4 Zusammenhang psychischer Erkrankungen mit Herzratenvariabilität**

Zusammenhänge zwischen affektiven Erkrankungen und Veränderungen im Herz-Kreislauf-System sind in den letzten Jahrzehnten besonders intensiv untersucht worden (Birkhofer, Schmidt et al. 2005). Depressionen sind bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung häufig und das Mortalitätsrisiko ist deutlich erhöht (Frasure-Smith and Lesperance 2003). Affektive und kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Erkrankungen, die den größten Anteil an der Ursache für Arbeitsausfall und Berufsunfähigkeit haben. Zusammenhänge von beiden sind daher nicht nur von medizinischem, sondern auch von volkswirtschaftlichem Interesse (Lecrubier 2001; Katon 2003; Ruo, Rumsfeld et al. 2003).

### **1.4.1 HRV und Depression**

Viele Untersuchungen belegen die große Komorbidität von depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen (Agelink, Baumann et al. 2004; Keyes 2004). Nach einem Myokardinfarkt konnten bei 20 Prozent vorangehend nicht depressiv erkrankter Patienten eine depressive Symptomatik dargestellt werden (Herrmann-Lingen and Pieske 2008). Freasure-Smith zeigte, dass bei Patienten nach Myokardinfarkt bei gleichzeitigem Vorliegen einer Major Depression das Risiko, an diesem kardialen Ereignis in den nächsten sechs Monaten zu versterben, um ein Vielfaches erhöht ist (Frasure-Smith, Lesperance et al. 1993). Carney und Mitarbeiter fanden 2001 bei Postmyokardinfarktpatienten, die zugleich an einer Minor- oder Major Depression litten, im Langzeit-EKG eine Verminderung der HRV (LF, VLF, ULF) im Vergleich zu nicht depressiv Erkrankten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Diabetes oder Raucherstatus (Carney, Blumenthal et al. 2001). 2010 konnten Zimmermann-Viehoff und Mitarbeiter anhand von Daten der „Stockholm Female Coronary Risk“ Studie bei 196 Patientinnen

nach einem akuten Myokardinfarkt beziehungsweise instabiler Angina pectoris und gleichzeitig vorhandenen depressiven Symptomen (mindestens zwei) verminderte HRV-Parameter darstellen. Die gemessene HRV-Parameter (ausschließlich der HF-Komponente) unterschieden sich dabei signifikant von einer Gruppe von 70 Patientinnen mit geringer ausgeprägter depressiver Symptomatik (weniger als zwei Symptome) (Zimmermann-Viehoff, Orth-Gomer et al 2010).

Depressionen erhöhen das kardial bedingte Mortalitätsrisiko aber auch bei Herzgesunden (Molgaard, Sorensen et al. 1991). Pathogenetisch wird dabei eine verminderte vagale Kontrolle des Herzrhythmus diskutiert. Diese These wird unter anderem durch eine Untersuchung gestützt, die durch Vagusstimulation die Langzeitüberlebensrate im Tiermodell nahezu verdoppelt (Li, Zheng et al. 2004).

Beim Menschen konnte durch Vagusnervstimulation auch eine antidepressive Wirkung nachgewiesen werden (Rush, George et al. 2000). Weitere Untersuchungen zeigen eine Korrelation von endokrinen Faktoren (über das hypothalamische adrenomeduläre System) mit dem klinischen Schweregrad der Depression (Grippe and Johnson 2002).

Außerdem konnten bei depressiven Patienten eine verstärkte Thrombozytenaggregation, inflammatorische Prozesse sowie eine allgemeine Reduktion der Parasympathikusaktivität und eine daraus resultierende, verminderte Baroreflexsensitivität gezeigt werden (Billman, Schwartz et al. 1982; Malhotra, Tesar et al. 2000; Yeragani, Pohl et al. 2000). Dies könnte womöglich Folge eines gestörten Katecholamin-Stoffwechsels beziehungsweise reduziertem Parasympathikotonus sein (Rush, George et al. 2000). Hinsichtlich der Erklärungsansätze einer reduzierten HRV bei Depressionen spielen zudem auch Verhaltensrisikofaktoren eine Rolle, die bei Depressionen erhöht sind (Lehto, Koukkunen et al. 2000). Darunter fallen Rauchen oder Alkoholabusus. Zudem ist das Ausmaß der körperliche Aktivität bei Depressionen erniedrigt (Camacho, Roberts et al. 1991). Zum Pathomechanismus erniedrigter HRV-Werte bei Depressionen werden zudem erhöhte Serumcortisolwerte sowie eine Dysbalance in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse diskutiert (Hellhammer 1988). In einer Studie an einer Gruppe von 44 gesunden Männern, welche per Median-Split in eine Gruppe mit niedriger HRV und eine Gruppe mit hoher HRV in Ruhe geteilt wurden, zeigten Probanden der Gruppe mit niedriger HRV nach standardisiertem Stresstest eine beeinträchtigte Erholung des diastolischen Blutdruckes, des Cortisolspiegels sowie der TNF-alpha-Konzentration im Blut (Weber, Thayer et al 2010).

### **1.4.2 HRV unter antidepressiver Therapie**

In einer Studie von Carney und Mitarbeitern konnte ein Anstieg des vagalen Tonus unter erfolgreicher Verhaltenstherapie bei schwer depressiven Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung gezeigt werden (Carney, Freedland et al. 2000). Auch Balogh und Mitarbeiter konnten in Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit einer Major Depression parallel zur Besserung der Befindlichkeit einen Anstieg der HRV zeigen (Balogh, Fitzpatrick et al. 1993). Eine Verbesserung der kardiovaskulären Prognose konnte jedoch nicht beschrieben werden (Berkman, Blumenthal et al. 2003; Rees, Bennett et al. 2004). Von besonderem Interesse ist die Frage nach dem Einfluss antidepressiver medikamentöser Therapien auf die HRV. Besondere Problematik zeigt die potenzielle arhythmogene Wirkung zahlreicher Antidepressiva (Vieweg, Wood et al. 2009). Trizyklika führen aufgrund der anticholinergen Wirkung zu einer deutlichen Reduktion der HRV, sowohl bei Gesunden (Kristensen, Jakobsen et al. 1989) als auch bei Patienten mit einer Major Depression (Jakobsen, Hauksson et al. 1984; Rechlin, Weis et al. 1994). Mirtazapin hat im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva relativ gering ausgeprägte anticholinerge Wirkung. Signifikante Reduktion der parasympathisch modulierten Kennwerte der HRV wurden aber auch hier belegt (Tulen, Bruijn et al. 1996). Auch die Auswirkungen von SSRI auf die HRV bei Patienten mit einer Major Depression wurden mehrfach untersucht. So führten Paroxetin und Fluoxetin unter einer Dosierung von 20 mg jeweils zu einem Anstieg der HRV nach Besserung der Depression (Balogh, Fitzpatrick et al. 1993). Lederbogen und Mitarbeiter demonstrierten jedoch eine Reduktion der HRV unter höherer Dosierung (40 mg) von Paroxetin (Lederbogen, Gernoth et al. 2001). Dies spricht für einen dosisabhängigen Einfluss.

### **1.4.3 HRV und Angsterkrankungen**

Körperliche Symptome einer Angststörung äußern sich in verschiedenen Organbereichen. Sie reichen von unregelmäßigem, raschem, verstärktem Herzklopfen bis Herzrasen, linksthorakalem Druckgefühl bis hin zu Schwindel, Kopfschmerzen, vermehrtem Schwitzen oder Harndrang. All diese Symptome symbolisieren eine Überaktivität der sympathischen Erregung (Fritzsche, Burghard et al. 2006). In einer niederländische Studie an 1059 Patienten mit aktuell bestehender Angststörung zeigten sich signifikant niedrigere Werte für HRV (SDNN) und RSA verglichen mit einer

gesunden Kontrollgruppe (Licht, de Geus 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 (Einfluss antidepressiver Medikation auf die HRV siehe Abschnitt 1.4.6.). Untersuchungen von Fleet und Mitarbeitern (Fleet, Lavoie et al. 2000) zeigen, dass Angststörungen häufiger mit koronaren Herzerkrankungen assoziiert sind. Außerdem wurde eine höhere Morbidität und Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse auch bei Angstpatienten gefunden (Weissman, Markowitz et al. 1990) Laut Gormann et al. haben Angstpatienten ein dreifach erhöhtes Risiko am Herzen zu erkranken als Gesunde (Gorman and Sloan 2000). In der Literatur finden sich zahlreiche Belege für einen Zusammenhang von Angst, kardiovaskulären Erkrankungen und einer damit verbundenen Reduktion der HRV (Kawachi, Sparrow et al. 1995). Auch bei Patienten mit einer generalisierten Angsterkrankung wurde eine reduzierte HRV bei reduziertem vagalen Tonus im Vergleich zu Kontrollpersonen gefunden (Thayer, Friedman et al. 1996). Auch die Betrachtung der HRV bei Patienten mit Panikattacken liegt nahe, da die am häufigsten während einer Panikattacke berichteten Symptome Palpitationen und Tachykardien sind (Birkhofer, Schmidt et al. 2005). Verschiedene Studien belegen einen Zusammenhang zwischen Panikstörungen, ängstlichem Verhalten und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität (Weissman, Markowitz et al. 1990; Kawachi, Sparrow et al. 1994; Thomas, Friedmann et al. 1997). Die Reduktion der HRV bei Patienten mit Panikstörungen wird ebenso als Ausdruck verminderten vagalen Tonus und relativem Überwiegen sympathischer Kontrolle auf kardiale Funktion interpretiert. Verschiedene Untersuchungen diskutieren zudem eine gestörte autonome Kontrolle der Herztätigkeit bei Patienten mit Panikstörungen auf Hirnstammebene sowie eine erhöhte Alpha-2-Adrenorezeptorsensitivität (Yeragani, Tancer et al. 2003). Dies führt zu einer erhöhten adrenergen Ansprechbarkeit und damit zu vermindertem Schutz vor Tachykardien (Friedman and Thayer 1998).

#### **1.4.4 HRV und somatoforme Störungen**

Bei der somatoformen Störung handelt es sich um ein sehr heterogenes Störungsbild, dessen zentrales gemeinsames Merkmal subjektive Beschwerden ohne ausreichend erklärende organische Ursache sind (Langewitz 2011). Die Diagnose der somatoformen Störung beinhaltet nach ICD-10 Kriterien Unterdiagnosen wie:

- Somatisierungsstörung F45.0



- Undifferenzierte somatoforme Störung F45.1
- Hypochondrische Störung F45.2
- Somatoforme autonome Funktionsstörung F45.3
- Anhaltende somatoforme Schmerzstörung F45.4

Die somatoforme autonome Funktionsstörung ist differenzierbar nach betroffenem Organsystem wie Herzkreislaufsystem oder oberes Verdauungssystem. Ebenso heterogen wie die Ausprägungsvarianten dieser Störung ist auch die Studienlage hinsichtlich des Einflusses auf die HRV. Ausgehend von der Überlegung, dass im Sinne der Definition der somatoformen Störung eine psychopathologische Störung auf organischer Ebene manifest wird, liegt es nahe, das Vorhandensein einer autonomen Dysregulation zu überprüfen. Aufgrund der hohen Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen ist die gesonderte Betrachtung der HRV bei somatoformen Funktionsstörungen nur begrenzt möglich (Morad 2006). In einer Studie mit 71 Patienten mit der Diagnose somatoforme Störung zeigten sich bei 12 Patienten pathologisch erniedrigte Werte für die Baroreflexsensitivität sowie bei 39 Patienten Werte im Grenzbereich (Laederach-Hofmann, Mussgay et al. 2002). Rief et al. fanden bei 58 Patienten mit der Diagnose somatoforme Störung signifikant höhere Werte des morgendlichen Cortisolspiegels sowie der Herzfrequenz in Ruhe bzw. bei Stresstests verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe (Rief, Shaw et al. 1998). Infrasca und Mitarbeiter konnten 1997 bereits eine veränderte HRV sowie eine erhöhte Hautleitfähigkeit und erhöhte Herzfrequenz bei Patienten mit somatoformen Störungen darstellen (Infrasca 1997). Cohen zeigte bei Patienten mit Fibromyalgie höhere Sympathikus- sowie niedrigere Parasympathikusaktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Cohen, Neumann et al. 2001). Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen autonomer Dysregulation und Fibromyalgieerkrankung zeigte auch eine Untersuchung von Kelemen und Mitarbeitern (Kelemen, Lang et al. 1998).

#### **1.4.5 HRV und Essstörungen**

In einem 2010 veröffentlichten Review stellen Mazurak und Mitarbeiter die Ergebnisse von 20 verschiedenen Studien dar, die sich mit den Veränderungen der Funktion des vegetativen Nervensystems bei Patienten mit Anorexia Nervosa beschäftigen (Mazurak, Enck et al. 2010). Die Mehrzahl der darin beschriebenen Veröffentlichungen fanden

eine parasympathisch/sympathische Imbalance im Sinne einer Parasympathikusdominanz, beziehungsweise eine Abnahme der sympathischen Modulation (Kreipe, Goldstein et al. 1994; Petretta, Bonaduce et al. 1997; Galetta, Franzoni et al. 2003). Andere Studien konnten diese Ergebnisse nicht reproduzieren, sie fanden stattdessen erniedrigte HRV Werte (Rechlin, Weis et al. 1998), teilweise sogar eine Zunahme der Sympathikusaktivität (Lachish, Stein et al. 2009). Schließlich konnten verschiedene Autoren auch keine Unterschiede in der Funktion des autonomen Nervensystems verglichen mit gesunden Kontrollen nachweisen (Melanson, Donahoo et al. 2004; Murialdo, Casu et al. 2007). Mazurak und Mitarbeiter kamen so zu dem Schluss, dass die Analyse der HRV zur Beurteilung der Funktion des autonomen Nervensystems bei Patienten mit Anorexia Nervosa als geeignetes Messinstrument kritisch zu hinterfragen ist (Mazurak, Stein et al. 2011). Bei Patienten mit Bulimia Nervosa (BN) konnte eine sympathovagale Dysbalance im Sinne einer vagal dominierten autonomen Regulation dargestellt werden. Murialdo und Mitarbeiter fanden sowohl bei Patienten mit AN sowie BN eine insuffiziente Sympathikusaktivierung sowie ein Überwiegen der Vagusaktivität unabhängig vom aktuellen Körpergewicht oder BMI (Murialdo, Casu et al. 2007).

#### **1.4.6 HRV und Anpassungsstörung**

Per Definition ist die Anpassungsstörung eine psychische Reaktion auf ein belastendes Ereignis, meist in Form von depressiven oder ängstlichen Symptomen mit einer Dauer über Monate bis zu einem halben Jahr (Fritzsche, Burghard et al. 2006). Aufgrund der schwierigen Abgrenzbarkeit und Überschneidungen hinsichtlich der Symptome mit anderen oben beschriebenen psychosomatischen Hauptdiagnosen finden sich in der Literatur keine Studien, die sich mit den Auswirkungen des Krankheitsbildes und den damit verbundenen Auswirkungen auf die sympathovagale Regulationsfähigkeit befassen. Lediglich für Unterdiagnosen wie die posttraumatische Belastungsstörung (posttraumatic stress disorder - PTSD) existieren Studien, die eine verminderte HRV bei Patienten mit der Diagnose PTSD darstellten (Blanchard, Kolb et al. 1982; Cohen, Kotler et al. 1997).

## 1.5 Fragestellung

Psychische Erkrankungen zeigen Effekte am autonomen Nervensystem und am Herz-Kreislauf-System. Zur Erfassung des Zustandes des vegetativen Nervensystems hat sich in den letzten Jahrzehnten die Herzratenvariabilität etabliert. Diese Methode ermöglicht Einblick in die Balance der Interaktion von Sympathikus und Parasympathikus und lässt Aussagen über den Einfluss des zentralen Nervensystems auf die Herzaktion zu (Birkhofer, Schmidt et al. 2005).

Unter der Annahme, dass sich die stationäre Therapie psychosomatisch erkrankter Menschen positiv auf ihre psychische Situation auswirkt, stellte sich die Frage, ob diese auch auf einer vegetativen Ebene nachweisbar ist. In dieser Arbeit untersuchten wir die Änderung der Herzratenvariabilität im Verlauf stationärer psychosomatischer Behandlung verschiedener Patientengruppen zur Klärung der Frage, ob unter der Therapie die vermutete vegetative Dysbalance abnimmt. Dabei wurden vor Beginn der Behandlung und zur Entlassung verschiedene Parameter der Herzratenvariabilität erfasst. Wir betrachteten dabei den RMSSD-Wert, (mathematische Definition/Interpretation siehe Abschnitt 2.3.1.) welcher laut Literatur eine gute globale Abschätzung der HRV gibt (Camm, Malik et al. 1996). Zur Darstellung der Psychopathologie wurde der Global Severity Index (GSI) der Symptomchecklist (SCL) erfasst, der als Globalindikator für den aktuell empfundenen Grad der psychischen Belastung gesehen werden kann (Franke 2003).

### ***Hypothese I:***

**Die psychologische Pathologie hängt negativ mit der Herzratenvariabilität zusammen.**

***H1: Je höher SCL (subjektiver Krankheitsempfinden), desto niedriger RMSSD (Herzratenvariabilität)***

### ***Hypothese II:***

**Die psychosomatische Therapie führt zu einer Erhöhung der Herzratenvariabilität**

***H2: RMSSD (Messung 1) < RMSSD (Messung 2)***

***Hypothese IIa: der HRV-Verlauf ist bei verschiedenen Diagnosegruppen unterschiedlich***

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von August 2008 bis Juli 2009 wurden auf der Station für Psychosomatik Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin, im Rahmen der klinischen Begleitforschung bei 146 Patienten zu Beginn und am Ende der Therapie die Herzratenvariabilität gemessen. Von 105 Patienten lagen komplette, auswertbare Datensätze vor. Neben den Standardparametern (bei der zeit- sowie frequenzbezogene Größen ermittelt wurden) erfolgte die Erfassung der psychischen Situation der Patienten in Form von standardisierten Fragebögen zur Selbstbeurteilung (HADS-D und SCL-90-R). Das Patientenkollektiv setzt sich hierbei aus den Patienten zusammen, die sich im oben genannten Zeitraum in stationärer Behandlung in der Abteilung für Psychosomatik befanden. Die von den behandelnden Ärzten nach ICD-10-Richtlinien vergebenen Hauptdiagnosen galten als Grundlage der Einteilung der Patienten in sechs Hauptdiagnosegruppen:

- Angst (F40/ F41)
- Depression (F32)
- Somatoforme Störung (F45)
- Anpassungsstörung (F43)
- Essstörung (F50)
- Sonstige

Vorraussetzung für die Teilnahme an der Untersuchung war das Einverständnis der Patienten, welches im Vorhinein in mündlicher Absprache gegenüber dem Untersucher gegeben sein musste. Um die Patienten über die Durchführung sowie den Nutzen der Messung zu informieren, wurde direkt bei der Aufnahme ein Informationsblatt ausgehändigt, welches den Patienten in kurzer Form die Grundlagen der Messung schilderte. Zum ersten Messtermin durfte die stationäre Aufnahme der Patienten maximal zwei Tage zurückliegen. Zu diesem Zeitpunkt hatten sich die Patienten noch keiner psychotherapeutischen Intervention unterzogen. Längere Aufenthaltsdauer vor dem ersten Messtermin führte zum Ausschluss des Patienten aus dieser Studie. Zum zweiten Messtermin stand die Entlassung in maximal zwei Tagen bevor. Minimal wurde die Messung am Tag der Entlassung durchgeführt.

Um den Einfluss externer Faktoren auf die Herzratenvariabilität so gering wie möglich zu halten, wurde die Messung unter Berücksichtigung der zirkadianen Schwankungen der HRV-Werte (Camm, Malik et al. 1996) immer zur gleichen Tageszeit durchgeführt. Als Messzeit wurden die Morgenstunden zwischen 8.00 und 9.30 Uhr gewählt.

Desweiteren wurden die Patienten im Vorhinein darüber aufgeklärt, den Konsum von Kaffee am Morgen vor der Messung zu vermeiden. Die Einhaltung dessen wurde vor der Messung noch einmal erfragt und dokumentiert.

## **2.2 Durchführung**

Die Teilnehmer saßen während des gesamten Untersuchungsganges in aufrechter aber bequemer Haltung im Untersuchungssessel, um den Einfluss der gemessenen Parameter durch Änderung der Körperposition zu minimieren.

Zu Beginn des Untersuchungsganges wurde der Patient über weitere externe, die HRV beeinflussende Störgrößen befragt. Hierzu wurden Lebensgewohnheiten wie Nikotinkonsum und sportliche Aktivität dokumentiert. Vor Studienbeginn entwickelten wir dazu einen vom Untersucher während eines etwa 3-minütigen Interviews auszufüllenden Fragebogen. Darauf wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht sowie die Medikation bei Aufnahme und Entlassung dokumentiert. Um den Grad der körperlichen Fitness grob erfassbar zu machen, wurde die körperliche Aktivität der Patienten durch Selbsteinschätzung erfasst und in folgende Gruppen eingeteilt.

- unter 1 Stunde pro Woche
- 1-2 Stunden pro Woche
- mehr als zwei Stunden pro Woche.

Körperliche Aktivität wurde hierbei als aktive Bewegung am Stück (auch langer Spaziergang, Gartenarbeit oder ähnliches) definiert. Nach Ende der Befragung wurde eine Messung des Blutdruckes nach Riva-Rocci (RR) durchgeführt. Diese nicht invasive Messmethode wurde am rechten Oberarm nach den Empfehlungen des Herstellers mittels einer Blutdruckmanschette eines oszillometrischen Blutdruckautomaten der Firma Criticon (Dinamap1846SX, Criticon, Tampa, USA) vorgenommen.

Daraufhin begann die Messung der Herzratenvariabilität mittels Polarsystem. Hierzu wurden die Herzfrequenzdaten über einen als Sender dienenden Brustgurt aufgenommen und im Empfänger, einer Polaruhr der Marke Polar RS800CX, gespeichert. Die Daten wurden dann über eine Infrarotschnittstelle und mittels der HRV-

analysis software v1.1 SP1 auf den PC zur weiteren Bearbeitung übertragen. Schließlich erfolgte durch Begutachtung der Rohdaten und mit Hilfe der in der Software integrierten Artefaktkontrolle eine qualitative Einschätzung der Messergebnisse. Die Messung dauerte mindestens zehn Minuten, wobei manuell nur die letzten fünf Minuten zur Auswertung herangezogen wurden, um zu gewährleisten, dass sich der Patient an die Messsituation gewöhnen konnte und mögliche Artefakte ausgeschlossen werden konnten. Gemäß den Guidelines und der Studienlage zum Einfluss der respiratorischen Sinusarrhythmie wurde die Messung unter vorgegebener Atemfrequenz durchgeführt (Camm, Malik et al. 1996). Die Patienten wurden angehalten, ihre Atmung mittels Audiospur vorgetragener Aufzeichnung einem Rhythmus von 15 Atemzügen pro Minute anzupassen.

## **2.3 Diagnostik vegetativer Parameter**

Zur Ermittlung der HRV wurde die über einen definierten Zeitraum bestimmte Regulationsbreite der Herzfrequenz erfasst und nach zeit- oder frequenzbezogenen Größen ausgewertet. Es haben sich Messzeiträume von 24 Stunden mittels Langzeit-EKG oder Kurzaufzeichnungen von fünf Minuten etabliert (Scherer 1994; Meesmann 1995; Camm, Malik et al. 1996; Löllgen 1999). Die Vergleichbarkeit der HRV-Werte zwischen verschiedenen Studien ist aber auch bei Hinzunahme gleichlanger EKG-Abschnitte aufgrund der zahlreichen schwer zu kontrollierenden Einflussfaktoren nur sehr begrenzt möglich.

Dem folgenden Überblick über die gebräuchlichsten Kennwerte zur Bestimmung der HRV liegen die Ergebnisse der Taskforce (Camm, Malik et al. 1996) zugrunde.

Bei der Auswertung der HRV wird grundsätzlich zwischen zeitbezogenen und frequenzbezogenen Größen unterschieden.

### **2.3.1 Zeitbasierte Auswertverfahren (*time domain analysis*)**

In einer kontinuierlichen EKG-Registrierung über eine bestimmte Zeitdauer werden die Abstände aufeinander folgender regulärer QRS-Komplexe aufgezeichnet. Intervalle zwischen zwei R-Zacken, die nicht auf einer Sinusknotendepolarisation beruhen, werden ausgeschlossen. Abgeleitet von der englischen Beschreibung „normal-to-normal-Intervals“ oder NN-Intervalle verwenden wir hier ebenfalls die Bezeichnung NN

für die Abstände zwischen zwei R-Zacken, um eine Verwechslung mit der Blutdruckmessmethode nach Riva-Rocci auszuschließen. Ein daraus berechnetes Maß der HRV ist die Standardabweichung (Wurzel der Varianz) der NN-Intervalle (SDNN). Die SDNN beinhaltet alle periodischen Komponenten der HRV, integriert damit kurz- und langfristige Schwankungen der Herzfrequenz und kann somit als Parameter der allgemeinen HRV und des autonomen Tonus gesehen werden. Der RMSSD ist definiert als Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen. Mit ihm lassen sich kurzfristige Schwankungen darstellen. Er quantifiziert eher vagal kontrollierte Komponenten. Hohe Werte dieses Parameters gelten als Zeichen eines hohen vagalen Tonus (Meesmann 1995).

**Tabelle 1: Zeitbezogene Parameter der HRV**

	Mathematische Definition	Interpretation
NN	Abstände zweier Herzschläge (Normalschlag zu Normalschlag)	
SDNN	Standardabweichung aller NN Intervalle	globales Maß der HRV; beeinflusst durch alle Frequenzen und Aufzeichnungsdauer
RMSSD	Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender NN-Intervalle pro Zeiteinheit	weitgehend vagal kontrolliert bestimmt kurzfristig wirksame HRV-Komponenten hohe Werte = hoher vagaler Tonus
PNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgegangenen Intervall	korreliert stark mit RMSSD, ebenfalls Zeichen hoher vagaler Aktivität

### 2.3.2 Frequenzbasierte Auswertverfahren (frequency domain analysis)

In der frequenzbasierten Auswertung werden durch das mathematische Verfahren der Spektralanalyse harmonische regulär wiederkehrende Komponenten innerhalb der unregelmäßigen Herzaktion aufgedeckt und quantifiziert. Dabei werden durch das Verfahren der Fast-Fourier-Transformation verschiedene definierte Frequenzspektren festgelegt. Schließlich lassen sich die Integrale der Aufzeichnung der einzelnen NN-Abstände darstellen. Die frequenzbasierte Auswertung beschreibt mit ihren Werten den Einfluss der beiden Schenkel des autonomen Nervensystems auf den Sinusknoten und

bildet damit die sympathovagale Balance ab. Bei der Spektralanalyse müssen bestimmte Bedingungen erfüllt sein (Konstanz des Mittelwertes und Varianz des Signales, Mindestlänge des Segmentes, keine fehlenden Daten). Sie ist relativ artefaktanfällig und damit vor allem für Kurzzaufzeichnungen bis zehn Minuten Dauer geeignet. In der Aufzeichnung werden zum einen die spektrale Power (total power) insgesamt, zum anderen bestimmte Frequenzbereiche gesondert bestimmt. In vielen Untersuchungen wurde belegt, dass die HF-Komponente die vagale Modulation der Sinusarrhythmie reflektiert und ein Indikator der vagalen Aktivität ist (Malliani, Pagani et al. 1991). Für die LF-Komponente scheinen sowohl Sympathikus als auch parasympathische Modulation beteiligt zu sein. Die im Experiment gezeigte Blockade kardialsympathischer Efferenzen führt zur Reduktion sympathischer Aktivierung und damit zu einem Anstieg der LF-Komponente (Pagani, Lombardi et al. 1986). Allgemein wird hohen LF-Werten eine verminderte vagale Aktivität zugeschrieben. Der LF/HF-Quotient gilt als Indikator für die sympathovagale Balance. Auch hier sprechen hohe Werte für einen verminderten vagalen Einfluss (Camm, Malik et al. 1996; Lagi, Tamburini et al. 1999).

**Tabelle 2: Frequenzbezogene Parameter der HRV**

	Bezeichnung	Frequenzspektrum	Interpretation
ULF VLF	Ultra low frequency Very low frequency	<0,0033Hz bis 0,04Hz	In hohem Maße sympathisch moduliert (aus 24 h Aufzeichnung zu messen)
LF	Low frequency	0,04Hz-0,15Hz	zu einem großem Teil sympathisch moduliert
HF	High frequency	0,15Hz-0,40Hz	zu einem großen Teil parasympathisch moduliert
LF/HF ratio	Low-high frequency ratio		höhere Werte sind interpretierbar als verminderter vagaler Einfluss

## 2.4 Diagnostik psychischer Parameter

Zur Erfassung der psychischen Situation der Probanden wurden die Ergebnisse aus zwei verschiedenen Test herangezogen, die im Rahmen der psychologischen Diagnostik routinemäßig jeweils bei der Aufnahme sowie kurz vor der Entlassung



durchgeführt wurden. Hierbei handelt es sich um standardisierte Fragebögen deren Validität wissenschaftlich belegt ist und die international in verschiedenen Bereichen von Medizin und Psychologie eingesetzt werden.

#### **2.4.1 Hospital Anxiety and Depression Scale - deutsche Version (HADS)**

Die HADS beziehungsweise ihre deutsche Version HADS-D ist ein kurzes, rasch zu bearbeitendes und gut akzeptiertes Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptomatik. Die HADS und ihre Übersetzung wurden in mehreren hundert publizierten Studien validiert bzw. klinisch eingesetzt (Herrmann 1997). Es handelt sich bei der HADS damit um eines der Standardverfahren zum Screening sowie zur Verlaufskontrolle von Angst und Depressivität, wobei der Einsatz schwerpunktmäßig im Bereich der somatischen Medizin liegt. In insgesamt 14 Fragen werden alternierend jeweils 7 Fragen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der vorangegangenen Woche mit vier abgestuften itemspezifisch formulierten Antwortoptionen dargeboten. Subskalenwerte kleiner gleich 7 gelten als unauffällig, solche von 8 bis 10 als suspekt und Werte über 10 als auffällig. (Zigmond and Snaith 1983). Gegebenenfalls ist auch eine Dichotomisierung möglich, wobei für die Angstskala ein „cut-off“-Wert von 10/11, für die Depressionsskala von 8/9 empfohlen wird (Herrmann 1997).

#### **2.4.2 Symptom-Checkliste SCL-90-R**

Die SCL-90-R gehört seit Jahren zu den national und international gebräuchlichen Selbstbeurteilungsinstrumenten zur Erfassung psychischer und körperlicher Symptome. Sie erfasst mittels 90 Items, die sowohl körperliche (z. B. Kopfschmerzen oder Zittern) als auch psychische Symptome (z. B. Einsamkeitsgefühle oder Schwierigkeiten sich zu entscheiden) beschreiben, die Symptombelastung des Probanden. Dazu hat der Proband auf einer 5-stufigen Likertskala (“überhaupt nicht“ bis “sehr stark“) anzugeben, wie sehr ihn das genannte Symptom in den letzten 7 Tagen gestört oder bedrängt hat. 83 der 90 Items sind den 9 Skalen Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, phobische Angst, paranoides Denken und Psychotizismus zugeordnet und erlauben so einen Überblick über die Belastung in diesen Symptomdimensionen. Ferner lassen sich drei globale Kennwerte

berechnen, in die die Antworten aller 90 Items eingehen (Franke 2003), (Derogatis and Cleary 1977).

Zusätzlich zu den neun Skalen können drei globale Kennwerte berechnet werden: Der in dieser Arbeit verwendete Wert, der *GSI (Global Severity Index)* erfasst die grundsätzliche psychische Belastung (Summe der Itemrohwerte/90-Anzahl missing data) und kann damit als Globalindikator für den aktuell empfundenen Grad der psychischen Belastung gesehen werden (Franke 2003).

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS-Version 19.0. Mittelwerte wurden mit einfacher Standardabweichung, Medianwerte mit Angabe des Streubereiches (Minimal- und Maximalwert) angegeben.

Alle Parameter wurden vor der Analyse mittels Kolmogorov-Smirnoff-Test auf Normalverteilung getestet. Die HRV-Variablen waren nicht normalverteilt und wurden daher vor der Analyse logarhythmisch transformiert.

Zur Hypothese I wurden für Gruppenvergleiche Varianzanalysen und chi<sup>2</sup>-Tests angewandt.

Zur Hypothese II (HRV-Parameter im Verlauf) wurde der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Zur Untersuchung der Zeitverläufe in Abhängigkeit von der Hauptdiagnose wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt.

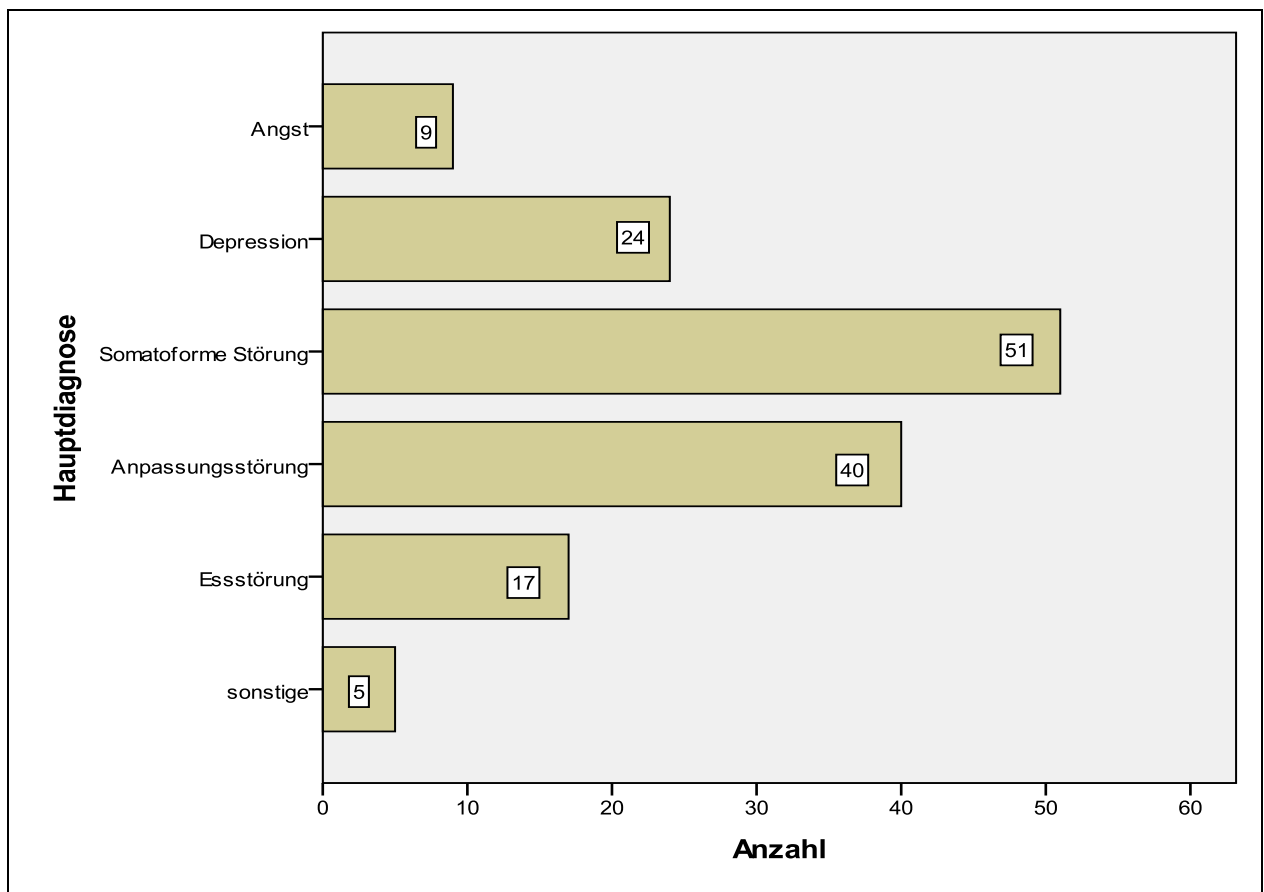
Bei statistisch signifikanten Gruppenunterschieden wurden die Gruppen mittels Post-hoc-Testung (LSD) gegeneinander getestet.

Die statistische Signifikanz wurde definiert als  $p < 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Stichprobe

Es wurde bei insgesamt 146 Patienten vor Beginn der Therapie die Herzratenvariabilität gemessen. Von den gemessenen Probanden waren 70,5 % weiblich. Die Altersspannbreite lag zwischen 18 bis 78 Jahren mit einem Mittel von 45,7 Jahren. Hauptdiagnosen waren somatoforme Störungen (34,9 %), Anpassungsstörungen (27,4 %), depressive Störungen (16,4 %), Essstörungen (11,6 %), Angststörungen (6,2 %), sonstige Störungen (3,4 %).



**Abbildung 1: Darstellung des Untersuchungskollektivs; Aufteilung nach Hauptdiagnosen n=146**

Der BMI lag minimal bei 12,54 kg/m<sup>2</sup>, maximal bei 60,53 kg/m<sup>2</sup>, mit einem Mittelwert von 26,48 kg/m<sup>2</sup>. 43 Patienten gaben an zu rauchen, 95 waren Nichtraucher, 7 Patienten gaben an gelegentlich zu rauchen. Bezüglich der körperlichen Aktivität gaben 39

Patienten (26,7%) an, weniger als 1 Stunde pro Woche sportlich aktiv zu sein, 49 (33,6%) 1-2 Stunden und 57 (39%) berichteten mehr als 2 Stunden pro Woche Sport zu machen.

Von 105 Patienten lagen Datensätze mit zwei Messungen, bei Beginn und Entlassung aus der Therapie zur Auswertung vor, welche zur Untersuchung der Hypothese II verwendet wurden. Zwischen beiden Messungen lagen im Mittel 21,8 ( $\pm 7,3$ ) Tage.

Zum Messzeitpunkt 1 nahmen 40 von den 105 untersuchten Patienten ein Antidepressivum ein. Davon nahmen 9 Patienten ein trizyklisches Antidepressivum, 16 einen selektiven Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) und ebenfalls 16 Patienten ein Antidepressivum aus der Gruppe der dualen Antidepressiva (Mehrfachnennungen möglich). Insgesamt bekamen 25 Patienten im Laufe des Aufenthaltes ein Antidepressivum neu verschrieben. Bei Aufnahme nahmen 17 Patienten einen Betablocker ein, 2 Patienten bekamen im Laufe des Aufenthaltes eine Betablocker neu angesetzt. Bei der Aufnahme nahmen 6 Patienten Medikamente aus der Gruppe der Neuroleptika, weitere 6 Patienten Opioiden, 3 Patienten Sedativa und 4 Patienten erhielten eine antiepileptische Medikation.

### **3.1.1 Identifikation möglicher Störvariablen**

Um zu identifizieren, ob sich die Patienten mit unterschiedlich starker Ausprägung des subjektiven Krankheitsempfindens in den gemessenen Parametern unterscheiden, wurden die Patienten anhand der Punktwerte für SCL(GSI) in Tertile eingeteilt. So entstanden 3 Gruppen nach Stärke der Ausprägung des subjektiven Krankheitsempfindens gemessen durch SCL(GSI):

- Gruppe 1: SCL  $\leq 61$  mildere Ausprägung des subjektiven Krankheitsempfindens
- Gruppe 2: SCL 62-74 mittlere Ausprägung des subjektiven Krankheitsempfindens
- Gruppe 3: SCL  $\geq 75$  stärkere Ausprägung des subjektiven Krankheitsempfindens

Die drei Gruppen waren bezüglich soziographischer und medizinischer Variablen vergleichbar. Im Mittelwertvergleich einer dazu durchgeführten univariaten Varianzanalyse (ANOVA) zeigten sich für folgende untersuchten Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen: Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, körperliche Aktivität, Einnahme eines Antidepressivums bei Aufnahme und Einnahme eines Betablockers bei Aufnahme. Auch hinsichtlich der Verteilung der Hauptdiagnosen waren keine signifikanten Unterschiede darstellbar.

## 3.2 HRV bei Aufnahme im Bezug auf psychische Parameter Hypothese I

Im Vergleich der Mittelwerte der 3 Gruppen mit unterschiedlicher Ausprägung des subjektiven Krankheitsempfindens SCL(GSI) waren keine signifikanten Unterschiede der HRV(RMSSD) darstellbar [ $F(2)=1,024$ ;  $p=0,362$ ]. Hypothese I: Je höher SCL (subjektiver Krankheitsempfinden), desto niedriger RMSSD (Herzratenvariabilität) wurde damit nicht bestätigt.

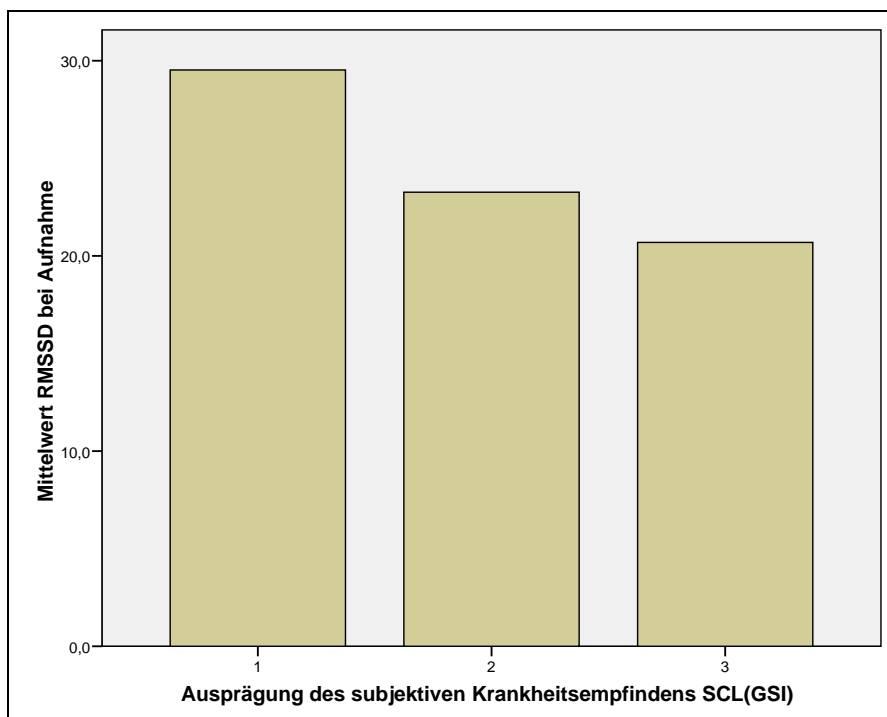


Abbildung 2: Mittelwertvergleich von SCL(GSI) mit RMSSD ( $p=0,362$ )

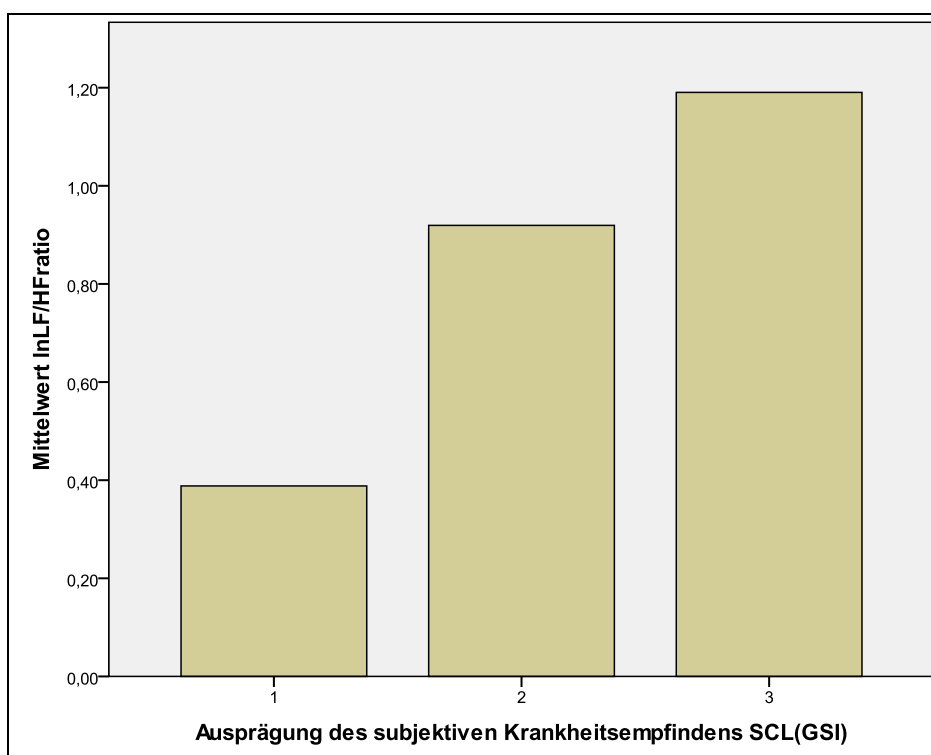
### 3.2.1 Deskriptive Ergebnisse

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist, konnte für die LF/HFratio Komponente der HRV ein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen dargestellt werden [ $F(2) = 5,244$ ;  $p=0,007$ ]. Dabei zeigte sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung im Sinne erhöhter LF/HFratio bei höheren SCL(GSI)-Werten.

**Tabelle 3: Verschiedene Parameter der Herzratenvariabilität in Korrelation mit dem Grad der aktuell empfundenen psychischen Belastung - gemessen durch SCL(GSI)**

	niedrige SCL(GSI)	mittlere SCL(GSI)	hohe SCL(GSI)	p	F
RMSSD	2,97(0,90)	2,98(0,58)	2,78(0,68)	0,36	1,02
meanHR	80,19(21,95)	75,75(9,46)	80,49(12,92)	0,26	1,37
LF	4,12(1,37)	4,44(1,03)	4,28(1,03)	0,43	0,84
HF	3,71(1,90)	3,57(1,28)	3,22(1,45)	0,33	1,12
LF/HFratio	0,39(1,12)	0,92(0,88)	1,19(1,26)	0,007	5,24

angegebene Werte sind Mittelwerte (Standardabweichung); signifikant:  $p < 0,05$



**Abbildung 4: Mittelwertvergleich von SCL(GSI) mit LF/HFratio ( $p=0,007$ )**

### 3.2.2 HRV und HADS

Zusätzlich zur Hypothese I wurde explorativ untersucht, ob sich die Ausprägung der Angst und Depression, gemessen am HADS in den einzelnen HRV-Parametern unterscheidet.

Dazu wurden diese ebenfalls in 3 Gruppen der Ausprägung nach Tertilen eingeteilt:

- Gruppe 1: HADS  $\leq 4$ ; mildere Ausprägung der Angst/Depression
- Gruppe 2: HADS  $> 4 < 10$ ; mittlere Ausprägung des der Angst/Depression
- Gruppe 3: HADS  $\geq 10$ ; stärkere Ausprägung der Angst/Depression

### 3.2.2.1. HADS-Angst

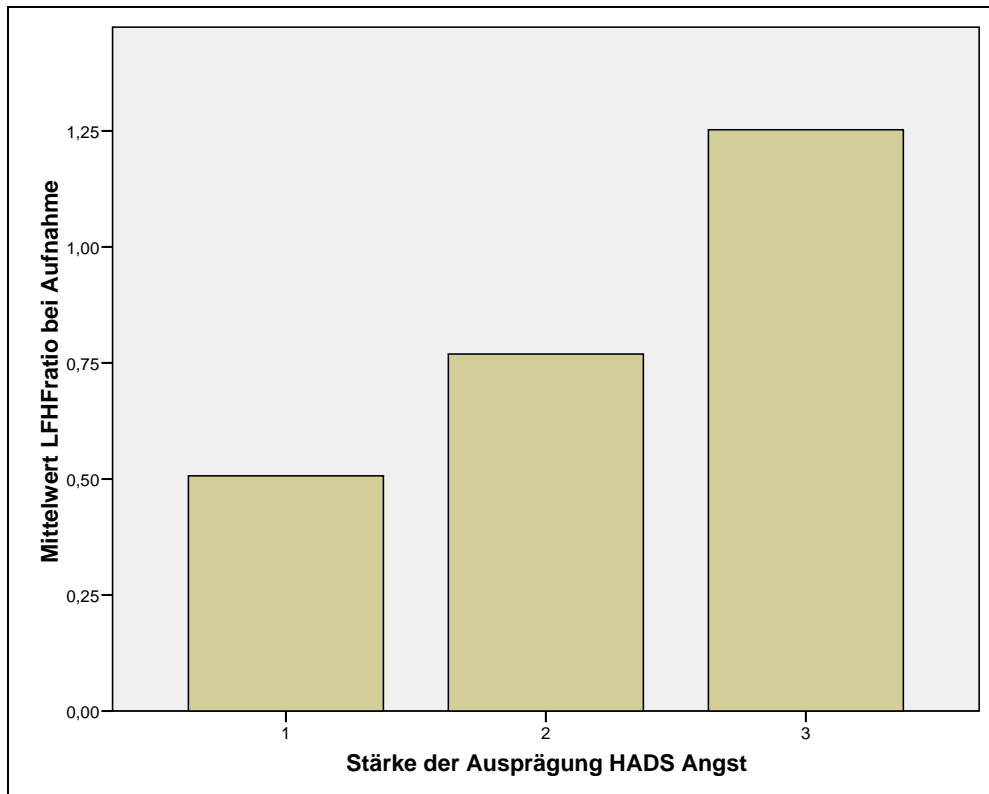
Bei der Betrachtung der Stärke der Ausprägung der Angst konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der LF/HFRatio dargestellt werden ( $p=0,008$ ). Dies ist interpretierbar im Sinne einer erhöhten sympathischen Aktivität bei stärkerer Ausprägung der Angst.

Bei rein numerischer Betrachtung der Richtung der Zusammenhänge zwischen den anderen HRV-Parametern: RMSSD, meanHR, LF sowie HF und den Werten des HADS, zeigt sich eine ähnliche Ausprägung: Höhere Angstwerte waren mit geringerer vagaler Aktivität verbunden. Dieses Ergebnismuster ist bei fehlenden Signifikanzen jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig.

**Tabelle 4: Unterschiede der Herzratenvariabilität bezogen auf die Ausprägung der Angst (gemessen durch HADS; Subskala Angst)**

	niedrige HADS-Angst	mittlere HADS-Angst	hohe HADS-Angst	p	F
RMSSD	3,03(0,83)	2,95(0,76)	2,74(0,61)	0,15	1,93
meanHR	75,71(16,46)	79,97(17,20)	80,83(12,48)	0,25	1,39
LF	4,09(1,36)	4,44(1,13)	4,26(0,96)	0,39	0,94
HF	3,70(1,75)	3,58(1,64)	3,15(1,29)	0,21	1,55
LF/HFRatio	0,51(1,19)	0,77(1,01)	1,25(1,10)	0,008	4,96

*angegebene Werte sind Mittelwerte (Standardabweichung); signifikant:  $p<0,05$*



**Abbildung 3: Mittelwertvergleich von HADS-Angst mit LF/HFratio ( $p=0,008$ )**

### 3.2.2.2. HADS-Depressivität

Bezogen auf den Grad der Depressivität fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

**Tabelle 5: Unterschiede der Herzratenvariabilität bezogen auf die Ausprägung der Depressivität (gemessen durch HADS; Subskala Depressivität)**

	niedrige HADS-Depression	mittlere HADS-Depression	hohe HADS-Depression	p	F
RMSSD	2,99(0,88)	3,00(0,71)	2,71(0,60)	0,10	2,38
meanHR	81,17(18,31)	79,04(11,47)	77,02(16,88)	0,73	0,48
LF	4,29(1,36)	4,42(1,17)	4,08(0,93)	0,34	1,08
HF	3,60(1,95)	3,69(1,50)	3,09(1,23)	0,15	1,93
LF/HFratio	0,77(1,17)	0,73(1,07)	1,10(1,18)	0,26	1,38

angegebene Werte sind Mittelwerte (Standardabweichung); signifikant:  $p<0,05$



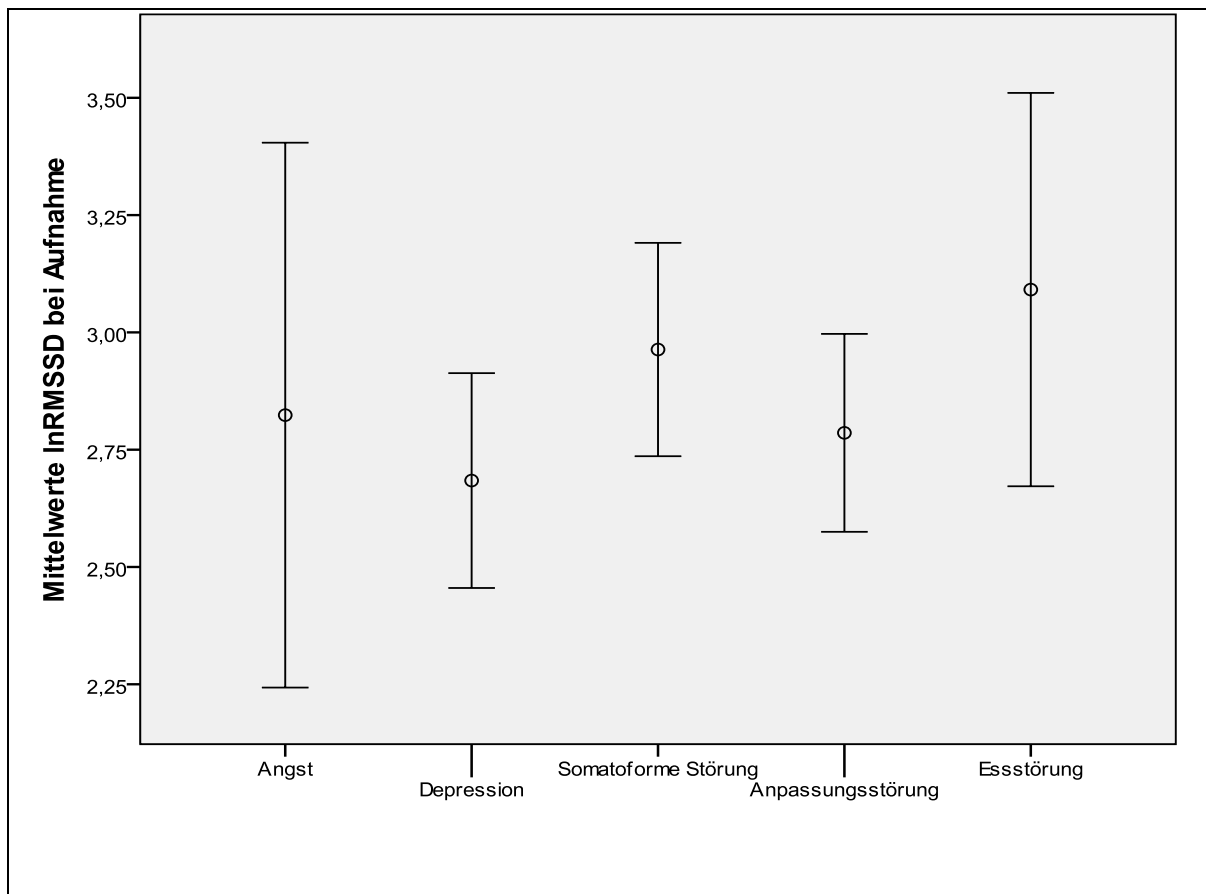
### 3.2.3 Subgruppenanalyse

Ausgehend von der Überlegung, ob es Unterschiede in der sympathovagalen Regulationsfähigkeit bei den verschiedenen psychosomatischen Krankheitsbildern gibt, verglichen wir die Mittelwerte der HRV-Parameter sowie der psychologischen Parameter. Aufgeschlüsselt nach Hauptdiagnosen zeigten sich dabei folgende Unterschiede:

**Tabelle 6: Vergleich der Mittelwerte (Standardabweichung) verschiedener HRV-Parameter unterteilt nach Hauptdiagnosen (sonstige; N=5 nicht extra aufgeführt)**

HRV	Angst N=9	Depression N=24	Somatoforme Störung N=51	Anpassungs- störung N=40	Essstörung N=17	Insgesamt N=146
RMSSD	2,82 (0,76)	2,68 (0,54)	2,96 (0,80)	2,78 (0,66)	3,09 (0,82)	2,88 (0,72)
meanHR	82,87 (16,8)	74,0 (17,14)	76,93 (10,484)	82,67 (16,56)	80,62 (15,67)	79,18 (15,07)
LF	4,30 (19,0)	3,69 (0,98)	4,25 (1,17)	4,16 (0,96)	4,90 (1,68)	4,24 (1,13)
HF	3,70 (1,58)	2,99 (1,17)	3,61 (1,73)	3,22 (1,42)	3,61 (1,69)	3,41 (1,54)
LF/HF ratio	1,12 (1,80)	0,64 (0,99)	0,67 (1,20)	1,07 (0,93)	1,32 (1,23)	0,89 (1,15)
SCL(GSI)	68,67 (10,05)	69,74 (11,12)	62,39 (14,74)	66,75 (11,94)	68,50 (14,13)	66,08 (13,08)
HADS- Angst	13,2 (2,39)	11,85 (3,57)	9,80 (3,94)	10,72 (4,61)	9,87 (4,57)	10,66 (4,12)
HADS- Depression	9,33 (4,33)	12,95 (3,97)	8,84 (5,25)	10,06 (5,64)	10,33 (5,21)	10,07 (5,12)

*angegebene Werte sind die Mittelwerte sowie Standardabweichungen*



**Abbildung 5: Vergleich der Mittelwerte für RMSSD bei Aufnahme unterschieden nach Hauptdiagnosen**

Bezüglich der LF-Komponente war ein signifikanter Gruppenunterschied ( $p=0,043$ ) darstellbar. Hier zeigten Patienten mit der Diagnose einer Essstörung erhöhte Werte, welche gegenüber Patienten mit einer Depression ( $p=0,001$ ), somatoformen Störung ( $p=0,042$ ) oder einer Anpassungsstörung ( $p=0,027$ ) signifikant wurden.

Bezogen auf die Ruheherzfrequenz (meanHR) fand sich ein Trend zur Signifikanz zu Gruppenunterschieden ( $p=0,076$ ). Im Post-hoc-Test (LSD) wiesen die Patienten mit der Diagnose einer Angststörung erhöhte Werte für Angst auf, die gegenüber Patienten mit einer depressiven Störung ( $p=0,013$ ) und gegenüber Patienten mit einer somatoformen Störung signifikant ( $p=0,031$ ) waren. Patienten mit der Diagnose Depression zeigten hingegen signifikant niedrigere Werte für meanHR gegenüber Patienten mit einer Anpassungsstörung ( $p=0,026$ ).

Für alle anderen HRV-Parameter fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen diagnostischen Gruppen.

### 3.3 Die Parameter der Herzratenvariabilität im Verlauf - Hypothese II

#### 3.3.1 Ergebnisse der Auswirkung stationärer psychosomatischer Therapie auf psychische Parameter

Bezüglich der psychischen Situation der untersuchten Patienten zeigten sich hochsignifikante Verbesserungen der betrachteten Parameter im Verlauf der stationären Therapie. Dies schlägt sich zum einen in der Abnahme des SCL(GSI) im Mittelwertvergleich nieder: Messung 1: 65,75 vs. Messung 2: 59,67 ( $p < 0,001$ ), als Zeichen der Abnahme der subjektiv empfundenen psychische Belastung. Auch die Parameter zur Ausprägung von Angst und Depressivität zeigten bei Entlassung signifikant niedrigere Werte.

**Tabelle 7: Ergebnisse der psychologischen Diagnostik vor und nach psychosomatisch-therapeutischer Intervention**

	Messung 1	Messung 2	T	Signifikanz der Differenz
SCL(GSI)	65,75(12,98)	59,67(13,55)	5,95	$p < 0.001$
HADS-Angst	10,74(4,01)	6,9(3,90)	9,76	$p < 0.001$
HADS-Depressivität	9,99(5,39)	7,39(4,65)	4,10	$p < 0.001$

*t-Test bei gepaarten Stichproben, angegebene Werte sind die Mittelwerte sowie Standardabweichungen*

#### 3.3.2 Ergebnisse der Auswirkung stationärer psychosomatischer Therapie auf die HRV

Entgegen unserer Hypothese zeigte sich keine signifikante Erhöhung der HRV als Ausdruck der Verbesserung der vegetativen Anpassungsfähigkeit. Vielmehr zeigt sich sogar eine leichte Tendenz ( $p = 0,074$ ) des Parameters RMSSD im Sinne einer Verschlechterung der vegetativen Funktion nach der Therapie (Vergleich der Mittelwerte: Messung 1: 2,82 und Messung 2: 2,70).

Alle übrigen HRV-Parameter änderten sich nicht signifikant im Behandlungsverlauf.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über den Vergleich der in dieser Arbeit untersuchten HRV-Parameter im Vergleich von Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2.

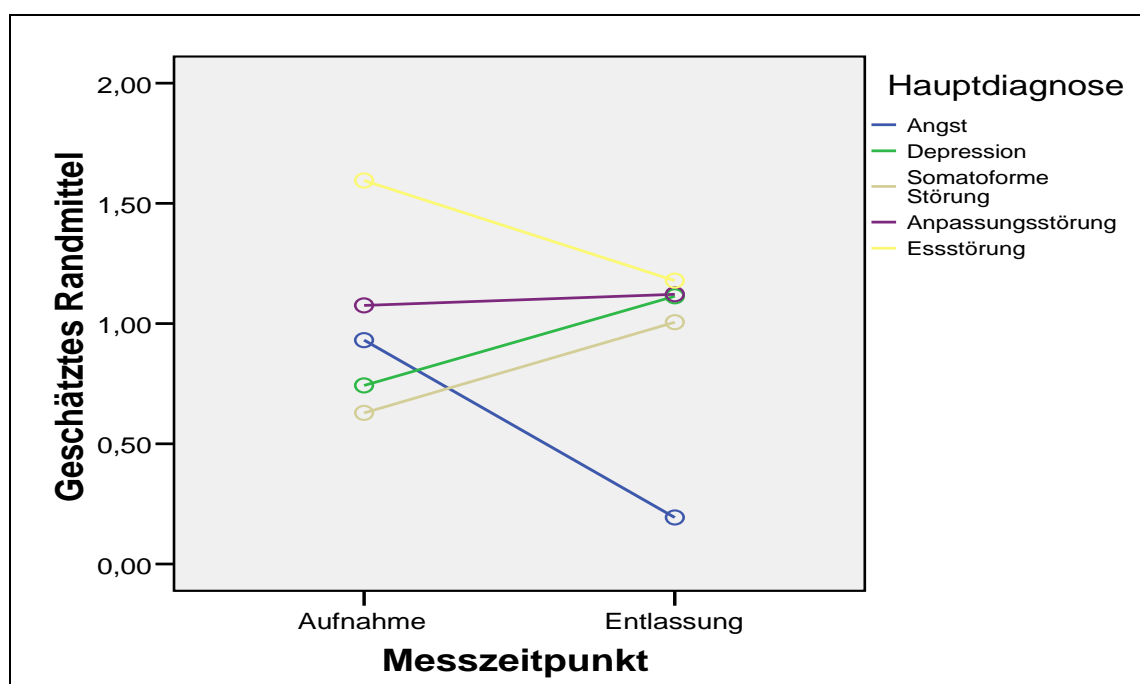
**Tabelle 8: Herzratenvariabilität (logarithmierte Werte) vor und nach psychosomatisch-therapeutischer Intervention**

	Messung 1	Messung 2	T	Signifikanz des Unterschiedes
RMSSD	2,82(0,63)	2,70(0,60)	1,81	p=0,07
mean HR	78,88(12,95)	80,68(12,05)	-1,33	p=0,19
LF	3,93(1,33)	4,10(1,15)	-0,77	p=0,43
HF	3,25(1,41)	3,06(1,26)	1,38	p=0,17
LF/HF ratio	0,84(1,12)	0,98(0,96)	-1,27	p=0,21

*t-Test bei gepaarten Stichproben, angegebene Werte sind die Mittelwerte sowie Standardabweichungen*

### 3.3.3 HRV im Verlauf- in Abhängigkeit von Hauptdiagnosen-Hypothese IIa

Zur Bestimmung des Verlaufs der HRV-Parameter für die einzelnen Diagnosegruppen führten wir Kovarianzanalysen mit Messwiederholung durch. Beim Test auf Innersubjekteffekte fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Diagnosen für folgende HRV-Parameter: meanHR, RMSSD, LF, HF. Wir fanden einen Trend für eine signifikante Interaktion von Zeit und Hauptdiagnose ( $p = 0,067$ ). Dabei zeigten Patienten mit Angst- sowie Essstörung eine Abnahme der LF/HFRatio im Verlauf, wobei dieser Parameter bei allen anderen Diagnosegruppen anstieg. In der Post-hoc-Testung stellten sich diese Unterschiede nicht signifikant dar.



**Abbildung 6: Vergleich LF/HFRatio im Verlauf unterschieden nach Hauptdiagnosen**

### 3.3.3.1. Betrachtung der einzelnen Diagnosegruppen

Hinsichtlich der Frage nach Unterschieden der HRV-Parameter vor und nach der Therapie betrachteten wir die Diagnosegruppen separat. Wir führten dazu den t-Test erneut für die einzelnen Patientengruppen eingeteilt nach Hauptdiagnosen durch. Dabei konnte bei den gemessenen Patienten mit somatoformen Störungen eine signifikante Erhöhung der LF/HF ratio im Sinne einer erhöhten Sympathikusaktivität kurz vor der Entlassung dargestellt werden. Ähnliche Ergebnisse zeigen auch die gesunkene RMSSD, erhöhte durchschnittliche Herzfrequenz, sowie niedrigerer LF-Anteil beziehungsweise erhöhter HF-Anteil. All diese Parameter deuten, wenn auch teilweise nicht signifikant, in Richtung einer verminderten Vagusaktivität zum Messzeitpunkt 2. verglichen mit Messzeitpunkt 1

**Tabelle 9: Herzratenvariabilität vor und nach psychosomatisch-therapeutischer Intervention isoliert betrachtet für Patienten mit der Hauptdiagnose Somatoforme Störung; n=47**

	Messung 1	Messung 2	T	Signifikanz
RMSSD	2,85(0,64)	2,72(0,57)	1,461	p=0,153
meanHR	78,26(10,41)	80,07(11,21)	-1,089	p=0,283
LF	3,91(1,22)	4,07(1,14)	-1,015	p=0,317
HF	3,38(1,54)	3,14(1,23)	1,169	p=0,250
LF/HF ratio	0,67(1,18)	0,98(0,81)	-2,409	<b>p=0,022*</b>

*t-Test bei gepaarten Stichproben, angegebene Werte sind die Mittelwerte sowie Standardabweichungen gerundet auf 2 Stellen nach dem Komma, \*=signifikant, p<0,05*

Schließlich zeigt sich bei rein deskriptiver Betrachtung der Patienten mit der Diagnose Essstörung ein Abfall der HRV(RMSSD) sowie ein Anstieg der durchschnittlichen Herzfrequenz. Allerdings fällt auch die sympathisch modulierte LF-Komponente ab, wobei der vagal beeinflusste HF-Anteil gleich bleibt. Auch hier wurde bei allen Differenzen zwischen Messung 1 und 2 das Signifikanzniveau verfehlt.

**Tabelle 10: Herzratenvariabilität vor und nach psychosomatisch-therapeutischer Intervention isoliert betrachtet für Patienten mit der Hauptdiagnose Essstörung; n=13**

	Messung 1	Messung 2	T	Signifikanz
RMSSD	3,02(0,58)	2,89(0,68)	0,52	p=0,61
meanHR	81,23(11,99)	87,09(13,91)	-1,45	p=0,17
LF	4,46(1,68)	4,49(1,06)	-0,09	p=0,93
HF	3,48(1,33)	3,48(1,33)	0,00	p=1,00
LF/HF ratio	1,42(1,32)	1,08(0,78)	0,90	p=0,39

*t-Test bei gepaarten Stichproben, angegebene Werte sind die Mittelwerte sowie Standardabweichungen gerundet auf 2 Stellen nach dem Komma*

Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten, die den Diagnosegruppen Angststörung, Depression und Anpassungsstörung zugeteilt waren, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den HRV Parametern vor und nach der stationären Intervention. Zur deskriptiven Betrachtung sind diese tabellarisch im Folgenden aufgeführt.

**Tabelle 11: Herzratenvariabilität vor und nach psychosomatisch-therapeutischer Intervention isoliert betrachtet für Patienten mit der Hauptdiagnose Angststörung; n=7**

	Messung 1	Messung 2	T	Signifikanz
RMSSD	3,03(0,69)	3,14(0,42)	-0,49	p=0,64
meanHR	82,86(16,83)	74,80(17,95)	1,52	p=0,18
LF	4,07(1,34)	3,98(2,14)	0,13	p=0,90
HF	3,77(1,70)	3,81(0,57)	-0,51	p=0,96
LF/HF ratio	0,29(1,21)	-0,14(1,60)	1,01	p=0,36

*t-Test bei gepaarten Stichproben, angegebene Werte sind die Mittelwerte sowie Standardabweichungen gerundet auf 2 Stellen nach dem Komma*

**Tabelle 12: Herzratenvariabilität vor und nach psychosomatisch-therapeutischer Intervention isoliert betrachtet für Patienten mit der Hauptdiagnose Depression; n=17**

	Messung 1	Messung 2	T	Signifikanz
RMSSD	2,62(0,57)	2,47(0,54)	1,09	p=0,29
Mean HR	73,67(19,63)	78,39(13,34)	-0,81	p=0,43
LF	3,05(1,62)	3,70(1,23)	-1,71	p=0,11
HF	2,78(1,20)	2,65(1,36)	0,48	p=0,64
LF/HF ratio	0,58(1,08)	0,90(1,06)	-1,48	p=0,16

*t-Test bei gepaarten Stichproben, angegebene Werte sind die Mittelwerte sowie Standardabweichungen gerundet auf 2 Stellen nach dem Komma,  $p < 0,05$*

**Tabelle 13: Herzratenvariabilität vor und nach psychosomatisch-therapeutischer Intervention isoliert betrachtet für Patienten mit der Hauptdiagnose Anpassungsstörung; n=28**

	Messung 1	Messung 2	T	Signifikanz
RMSSD	2,73(0,61)	2,63(0,67)	0,69	p=0,50
meanHR	80,66(10,46)	81,25(9,67)	-0,33	p=0,75
LF	4,14(0,97)	3,92(0,94)	1,36	p=0,19
HF	3,13(1,30)	2,93(1,29)	0,79	p=0,44
LF/HF ratio	1,08(0,89)	1,21(0,79)	-0,21	p=0,84

*t-Test bei gepaarten Stichproben, angegebene Werte sind die Mittelwerte sowie Standardabweichungen gerundet auf 2 Stellen nach dem Komma*

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde zum einen untersucht, inwieweit die psychische Situation zu Veränderungen auf vegetativer Ebene (gemessen an den Parametern der HRV) führt. Zum anderen wollten wir prüfen, ob die therapeutische Intervention, ausgehend von der Annahme, dass sich darunter die psychische Situation verbessert, damit zu einer Abnahme der vermuteten vegetativen Dysfunktion führt.

### 4.1 Patienten und Methoden

Als Stärke dieser Studie kann in erster Linie die relativ große Stichprobe genannt werden (N=146). Trotz oder gerade wegen ihrer Heterogenität besitzt die Untersuchung damit eine hohe externe Validität und gibt die Wirklichkeit wieder. Das offene Studiendesign ermöglicht eine naturalistische Betrachtung der zu untersuchenden Parameter. Problematisch ist, dass dabei der standardisierte Umgang mit möglichen Störvariablen nur in begrenztem Umfang möglich ist. Durch Anpassung unseres Studiendesigns an im Methodikteil beschriebene gebräuchliche Standards, wurde versucht, dem so gut als möglich Rechnung zu tragen (Camm, Malik et al. 1996).

Das heterogene Patientenkollektiv führt aber ebenso zu einer geringen internen Validität. So wurden Patienten mit sehr unterschiedlichen Diagnosen eingeschlossen. Auch Alters- (18 -78 Jahre) sowie Gewichtsspannbreite (BMI: minimal 12,54; maximal 60,53) waren relativ hoch.

Eine weitere Schwierigkeit kann in der nicht standardisierbaren und damit uneinheitlichen Behandlung der Patienten gesehen werden. Da die therapeutische Intervention an die jeweilige Diagnose angepasst wird, ist die Vergleichbarkeit der einzelnen Patienten nur in eingeschränktem Maße möglich. Hilfreich ist die Einteilung der Patienten in verschiedene Diagnosegruppen. Dies ermöglicht zum einen die Betrachtung der Frage, wer von der Behandlung am meisten profitiert. Zum anderen ist die Darstellung der Diagnosegruppen, bei denen sich die vegetativen Parameter besonders verändern, möglich. Hierbei stoßen wir auf das Problem, dass relativ kleine Stichproben entstehen, zum Beispiel die Subgruppe Angststörungen (n=9).

Kritisch sollte zudem die Einteilung der Patienten nach den Hauptdiagnosen betrachtet werden. Aufgrund der Symptomüberschneidung und Komplexität der einzelnen Fälle ist



die Zuordnung zu lediglich einer Hauptdiagnose problematisch. So sind zum Beispiel im Bereich der Anpassungsstörung, Symptome die mit Angst und Depression einhergehen, grundlegendes Diagnosekriterium (Laederach-Hofmann, Mussgay et al. 2002). Überlegenswert wäre für weitere Studien die Zuordnung der Patienten mit der Diagnose Anpassungsstörung zu Hauptdiagnose Angst oder Depression, je nach vorliegender hauptsächlichlicher Beschwerdesymptomatik.

Als weitere Schwäche kann das Fehlen einer Kontrollgruppe gesehen werden. Aufgrund der im Mittelpunkt der Untersuchung stehenden Betrachtung des Intragruppenvergleiches psychischer sowie physiologischer Parameter wurde sich auf den Verzicht der zusätzlichen Rekrutierung einer Kontrollgruppe schon vor Beginn der Untersuchung geeinigt. Im Hinblick auf die im Methodikteil beschriebene eingeschränkte Vergleichbarkeit der HRV-Parameter verschiedener Studien untereinander, gibt es in der Literatur keine etablierten Referenzwerte (Camm, Malik et al. 1996). Mit den von uns erhobenen Messwerten kann lediglich betrachtet werden, ob ein Zusammenhang zwischen Grad der Depressivität und autonomer Dysfunktion besteht (siehe Hypothese I). Eine Aussage, ob die HRV-Werte überhaupt pathologisch sind, ist ohne Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich.

## **4.2 Mögliche Einflussfaktoren auf HRV-Parameter**

Den Bemühungen, möglichst fehlerfreie Messwerte zu erheben, beziehungsweise diese zu kontrollieren oder zu korrigieren, sind bei der Messung von menschlichen Individuen gewisse Grenzen gesetzt. Die Messung der HRV unterliegt einer Reihe von Einflussfaktoren, deren Konstanzhaltung in der wissenschaftlichen Praxis von größter Wichtigkeit ist (Camm, Malik et al. 1996). Einige dieser Faktoren und deren möglicher Einfluss auf die von uns erhobenen Messergebnisse werden im folgenden Abschnitt zur Diskussion gestellt.

### **4.2.1 HRV und Alter**

Unsere Studienpopulation zeigte eine relativ große Altersspannbreite (18 bis 78 Jahre) mit einem Durchschnittsalter von 45,7 Jahren. Die HRV ist abhängig vom Alter und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Umetani et al. fanden bei ihren Untersuchungen an einem Kollektiv von Zehn- bis Hundertjährigen einen Abfall der Herzfrequenzvariabilität mit zunehmendem Alter. Dies galt jedoch nicht für alle erfassten Parameter in

gleichstarker Ausprägung. Bezogen auf den RMSSD zeigte sich ein Abfall des Basiswertes gemessen bei 20-Jährigen auf nur noch 47 Prozent des Ausgangswertes im Alter über 60 Jahren (Umetani, Singer et al. 1998).

Bei der von uns durchgeführten Varianzanalyse zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede bezüglich der untersuchten Gruppen.

#### **4.2.2 HRV und Geschlecht**

Die Mehrzahl unserer Studienteilnehmer war weiblich (70,5%). Verschiedene Studien belegen geschlechtsspezifische Unterschiede der HRV jedoch mit konträrem Ergebnis. So konnte Ramaekers et al. in einer Studie an 276 gesunden Probanden für Männer höhere Werte für SDNN, LF und LF/HF ratio nachweisen. Werte der parasympathischen Aktivität wie RMSSD waren nicht signifikant verschieden (Ramaekers, Ector et al. 1998). Bigger et al. konnten in ihrer Untersuchung ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der parasympathischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität zwischen Männern und Frauen nachweisen. Er berichtete sogar über eine erhöhte LF-Aktivität der untersuchten Männer (Bigger, Fleiss et al. 1995). Remakers et al. zeigten allerdings auch, dass die beschriebenen geschlechtsbezogenen Unterschiede mit dem Alter abnehmen (Ramaekers, Ector et al. 1998).

Bei der von uns durchgeführten Varianzanalyse zeigten sich keine Gruppenunterschiede bezogen auf die Geschlechterverteilung, so dass wir davon ausgehen, dass das in unserer Studie vorliegende Geschlechterverhältnis keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Dies ähnelt den Ergebnissen einer Arbeit von Rechlin, der ebenfalls eine Geschlechterunabhängigkeit der HRV-Parameter belegt (Rechlin, Weis et al. 1998).

#### **4.2.3 HRV und Rauchen**

Von den 146 untersuchten Patienten waren 43 Raucher, 95 Nichtraucher und 7 Patienten gaben an, gelegentlich zu rauchen. Bezüglich des Einflusses des Rauchens auf die HRV ist die Studienlage relativ einig. So berichten verschiedene Studien über reduzierte HRV-Parameter bei Rauchern, welche physiologisch mit einer verstärkten Sympathikusaktivierung erklärt werden (Horsten, Ericson et al. 1999; Eryonucu, Bilge et al. 2000; Hemingway, Shipley et al. 2005; Felber Dietrich, Schindler et al. 2006) Auch bezüglich dieser Variable konnten wir keine Gruppenunterschiede darstellen.

#### **4.2.4 HRV und Mitarbeit**

Desweiteren könnte die Mitarbeit der Patienten als schwer kontrollierbarer Faktor zu fehlerhaften Ergebnissen geführt haben. Die Notwendigkeit der Anpassung der Atmung an eine vorgegebene Frequenz, die wir nach den gebräuchlichen Richtlinien (Camm, Malik et al. 1996) anwendeten, zeigten teilweise Schwierigkeiten in der praktischen Umsetzung. So beschrieben einige Patienten den per Tonbandaufzeichnung vorgegebenen Atemzyklus mit 15 Atemzügen pro Minute als zu schnell oder zu langsam, verglichen mit ihrem eigenen Atemrhythmus. Trotz der Zusage, sich um die Anpassung der Atmung an den vorgegebenen Rhythmus zu bemühen, konnte die tatsächliche Umsetzung nicht überprüft werden. Die Vorgabe einer bestimmten Atemfrequenz als zusätzlichen Stressor ist somit ein zu diskutierender Einflussfaktor auf die Messergebnisse. Um die Ergebnisse der einzelnen Messungen zwischen den verschiedenen Probanden vergleichbar zu machen, schien es uns mit Blick auf die oben beschriebenen Standards der Messmethodik trotzdem unumgänglich, bei allen Patienten die gleiche Frequenz der Atemzüge vorzugeben. Auch bei anderen Verhaltensweisen, wie dem Verzicht auf Koffeinkonsum vor der Messung, müssen wir uns auf die Aussage der Patienten verlassen.

Schließlich ist eine im Mittelwert relativ hohe durchschnittliche Herzfrequenz mit 79,19 Schlägen pro Minute auffällig. In diesem Zusammenhang ist ein im Mittel erhöhte sympathische Grundaktivität des Patientenkollektivs während der Messung zu diskutieren.

### **4.3 HRV und psychische Parameter zum Messzeitpunkt 1 - Hypothese I**

Die von uns aufgestellte Hypothese I, das subjektive Krankheitsempfinden würde negativ mit der Herzratenvariabilität zusammenhängen, konnte nicht bestätigt werden. Im rein deskriptiven Vergleich der Mittelwerte der 3 Gruppen, eingeteilt nach der unterschiedlichen Ausprägung des subjektiven Krankheitsempfindens SCL(GSI) waren keine signifikanten Unterschiede der HRV(RMSSD) darstellbar ( $F=1,024$ ;  $p= 0,362$ ). Im Vergleich der Mittelwerte sieht man allerdings niedrigere Werte für RMSSD bei der Gruppe mit einer stärkeren Ausprägung des subjektiven Krankheitsempfindens. Die Betrachtung der weiteren HRV- Parameter lässt ebenfalls Überlegungen in Richtung eines Zusammenhanges von einem niedrigen vagalen Tonus bei höherem subjektivem

Krankheitsempfinden zu. Bei diesbezüglich verfehltem Signifikanzniveau ist diese Interpretation allerdings nur sehr vorsichtig zu äußern.

Für die LF/HFRatio Komponente konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen dargestellt werden [ $F(2) = 5,244$ ;  $p = 0,007$ ]. Bei Patienten der Gruppe mit niedriger ausgeprägter SCL zeigte sich im Mittel eine niedrigere LF/HFRatio, beziehungsweise einer höheren LF/HFRatio in der Gruppe der hohen SCL(GSI). Dies ist interpretierbar als ein Zusammenhang von verminderter vagaler Aktivität bei hoher subjektiv empfundener Krankheitsbelastung.

Dies ähnelt den Ergebnissen einer 2010 veröffentlichten Studie an schwedischen Jugendlichen, wo bei Teilnehmern mit depressiven Symptomen signifikant niedrigere HRV-Parameter (HF, LF, SDNN), verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, gefunden wurden (Henje Blom, Olsson et al. 2010). Die in einer vierminütigen Ruhemessung erhobenen physiologischen Parameter machen diese Studie mit unserer vergleichbar. Zur Diagnostik der Psychopathologie verwendeten Blom und Mitarbeiter allerdings Becks Depression Inventory (BDI), Becks Anxiety Inventory (BAI) sowie den Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ). Schließlich konnte in dieser Studie der Einfluss der Einnahme von SSRI mit einer Varianzaufklärung von 15,5% (HF), 3,0% (LF) und 6,5% (SDNN) als nicht unerheblich identifiziert werden. Die signifikant niedrigeren HRV-Parameter sind so eventuell durch die Einnahme dieser Antidepressiva zu erklären. Auch bei einer Untersuchung an Diabetikern, welche eine erhöhte Inzidenz von autonomen Neuropathien haben, welche wiederum mit einer verminderten autonomen Regulationsfähigkeit vergesellschaftet ist, ließ sich kein Zusammenhang von Ausprägung der autonomen Dysfunktion und von den Patienten geäußelter Beschwerden feststellen (Laederach-Hofmann, Mussgay et al. 1999).

#### **4.3.1 HADS - Depression**

Bezogen auf den Grad der Depressivität sind bei uns keine Unterschiede bezüglich der einzelnen Parameter signifikant. Der Zusammenhang von Depression und erniedrigter HRV bei Patienten mit KHK ist mehrfach belegt (Carney, Saunders et al. 1995; Stein, Carney et al. 2000; Carney, Blumenthal et al. 2001). Bei Herzgesunden sind diese Zusammenhänge aber nicht unumstritten (Yeragani, Pohl et al. 1991; Rechlin, Weis et al. 1994; Thayer, Smith et al. 1998). Ähnlich unseren Ergebnissen fanden auch Yeragani und Mitarbeiter an einer Gruppe somatisch Gesunder keine signifikanten Unterschiede der HRV bei Studienteilnehmern mit einer Major Depression verglichen

mit nicht depressiven (Yeragani, Pohl et al. 1991). In einer Stichprobe von somatisch gesunden Frauen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge von depressiven Symptomen und der LF- sowie der HF-Komponente der HRV. Allerdings konnte wie in unserer Arbeit für die LF/HFRatio ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Horsten, Ericson et al. 1999). So dass zu überlegen ist, ob dieser Wert, der sowohl sympathische als auch parasympathische Anteile beinhaltet, sensitiver mit der psychischen Belastung korreliert als die anderen HRV-Parameter. Im Gegensatz dazu stehen Studien, die signifikant niedrigere HRV-Parameter bei depressiven älteren Patienten, verglichen mit nicht depressiven, fanden (van der Kooy, van Hout et al. 2006). Auch Kim et al. konnten einen Zusammenhang von depressiven Symptomen und erniedrigten HRV-Parametern darstellen (Kim, McGorray et al. 2005). Agelink und Mitarbeiter konnten 2002 in einer Studie an 32 Patienten mit der Diagnose Major Depression signifikante Ergebnisse hinsichtlich einer Korrelation zwischen Ausprägung der depressiven Symptomatik und autonomer Dysfunktion darstellen (Agelink, Boz et al. 2002). Diese Studie ist nicht nur hinsichtlich gemessener HRV-Parameter (in fünfminütiger Ruhemessung) vergleichbar, zur Diagnostik der Psychopathologie verwendeten Agelink et al. ebenfalls die Hamilton Depression Scale. Bei der Einteilung der Patienten in Gruppen mit moderater sowie schwerwiegender depressiver Symptomatik zeigten Patienten der Gruppe mit schwerer Symptomatik eine signifikant erhöhte Herzfrequenz sowie niedrigere HRV-Werte. Ähnlich unserer Ergebnisse zeigten sich auch bei Agelink et al. keine signifikanten Ergebnisse im Sinne einer verminderten HRV bei der Patientengruppe mit moderat ausgeprägter depressiver Symptomatik. Dennoch waren auch hier, ebenfalls ähnlich unseren Ergebnissen die HRV-Indizes in die erwartete Richtung erniedrigt. So zeigen bei unserer Studie Patienten in der Gruppe der stärker ausgeprägten depressiven Symptomatik im Mittelwertvergleich höhere Werte für LF/HFRatio, im Sinne eines verminderten vagalen Tonus bei höherer depressiver Belastung. Mittelwert LF/HFRatio in der Gruppe niedrige HADS-Depression: 0,77(1,17) versus hohe HADS-Depression 1,10(1,18).

Ein weiterer zu diskutierender Einflussfaktor ist neben der Ausprägungsstärke auch die Art der Depression. Rechlin und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit einer Major Depression vom melancholischen Typ (nicht jedoch bei reaktiver Depression) eine signifikante Reduktion der HF-Komponente in der Spektralanalyse im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Rechlin, Weis et al. 1994). Als Ursachen der diskrepanten Ergebnisse werden in der Literatur Unterschiede in der diagnostischen Einschätzung

der Depression, den unterschiedlichen HRV-Aufzeichnungsmethoden und den Möglichkeiten verschiedene Confounder zu kontrollieren diskutiert (Vaccarino, Lampert et al. 2008).

#### **4.3.2 HADS-Angst**

Bei der Betrachtung der zusätzlich erhobenen psychischen Diagnostik zeigten sich bezüglich der Stärke der Ausprägung der Angst signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der LF/HFratio ( $p=0,008$ ). Dies ist interpretierbar im Sinne einer verminderten vagalen Aktivität bei stärkerer Ausprägung der Angst.

Betrachtet man die Richtung der Zusammenhänge zwischen den anderen HRV-Parametern: RMSSD, meanHR, LF sowie HF und den Werten des HADS, zeigt sich eine ähnliche Richtung. Auch hier ist in der Gruppe mit hoher Ausprägung der Angst-Symptomatik ein verminderter vagaler Einfluss zu vermuten. Dieses Ergebnismuster ist bei fehlenden Signifikanzen jedoch ebenfalls nur eingeschränkt aussagekräftig.

Dies bestätigt die in der Literatur mehrfach beschriebenen Zusammenhänge (Friedman and Thayer 1998). Thayer und Mitarbeiter beschrieben 1996 eine reduzierte HRV bei Patienten mit generalisierter Angsterkrankung (Thayer, Friedman et al. 1996). Auch Henje Blom und Mitarbeiter fanden bei erwachsenen Patientinnen mit der Diagnose Angststörung reduzierte Werte der Parameter LF, HF, sowie SDNN der HRV verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe. Hinsichtlich der gemessenen Parameter und des ähnlichen Studiendesigns mit einer 4-minütigen Ruhemessung ist diese Studie mit unserer vergleichbar. Allerdings erfolgte keine Trennung der Diagnosen. So wurden Patientinnen mit Angststörung und/oder Major Depression untersucht (Henje Blom, Olsson et al. 2010). In einer Studie von Szekely et al. konnten hohe Werte für Ängstlichkeit, gemessen mit dem Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI-S, STAI-T), als Prädiktoren für erhöhte Morbidität und Mortalität nach operativen Eingriffen an Koronarien und Herzklappen identifiziert werden (Szekely, Balog et al. 2007). Cohen und Benjamin stellen in einem Review an über 20 Studien einen Zusammenhang von abnormalen HRV-Werten bei Patienten mit Angst-Symptomen dar (Cohen and Benjamin 2006). Kawachi et al. zeigten, dass somatisch gesunde männliche Probanden mit höherem Level an phobischer Angst erniedrigte HRV-Parameter und eine erhöhte Ruheherzfrequenz haben (Kawachi, Sparrow et al. 1995). Yeragani und Mitarbeiter fanden eine reduzierte HF sowie erhöhte LF-Komponente der HRV bei Patienten mit

Panikstörung und leiteten daraus eine sympathische Überaktivität sowie einen Abfall der parasympathischen Komponente ab (Yeragani, Pohl et al. 1993).

#### **4.3.3. HRV und einzelne Diagnosegruppen sowie weitere Einflussfaktoren**

Da die Untersuchungen in unserer Studie an einem relativ heterogenen Patientenkollektiv durchgeführt wurden, untersuchten wir, ob sich die einzelnen Diagnosegruppen in den HRV-Parameter sowie den psychopathologischen Werten unterscheiden. Beim statistischen Test auf Zwischensubjekteffekte waren diese Unterschiede allerdings nicht signifikant. Ein Grund dafür könnte die bereits beschriebene Komorbidität der einzelnen Diagnosen sein.

Im Vergleich der Mittelwerte zeigten sich bei Patienten mit der Diagnose Depression bei Aufnahme die niedrigsten RMSSD-Werte (Mittelwert: 2,68). Die höchsten Werte hatten Patienten mit Essstörung (Mittelwert: 3,09).

Dies bestätigen zahlreiche Untersuchungen die einen erhöhten Parasympathikotonus bei Patienten mit AN darstellen (Mazurak, Enck et al. 2010). Widersprüchlich dazu zeigten sich hingegen die von uns gemessenen Werte der LF und der LF/HFRatio, die unter allen Diagnosen die höchsten darstellen. Dies wäre interpretierbar als besonders hoher Sympathikotonus. Bei der Ursachenfindung der von der Literatur abweichenden Ergebnissen könnte diskutiert werden, dass bei der Diagnosevergabe in unserer Studie keine Unterteilung in AN oder BN unternommen. Die getrennte Betrachtung von Patienten mit AN könnte zu anderen Ergebnissen führen, da besonders bei Patienten mit AN eine erhöhte vagale Aktivität beschrieben ist (Murialdo, Casu et al. 2007).

Hinsichtlich der somatoformen Störungen zum Beispiel und deren Einfluss auf die HRV führen hohe Komorbiditätsraten mit anderen psychischen Erkrankungen zu einer die Interpretierbarkeit erschwerenden Komplexität der Zusammenhänge. So sind die Ausprägung sowie Art und Intensität der Symptome sehr heterogen und erstrecken sich ebenso über Störungsbilder wie Depression, Angst bis hin zu Erschöpfungssyndromen (Laederach-Hofmann, Mussgay et al. 2002). Laederach-Hofmann fand bei Patienten mit der Diagnose Somatoforme Störung keine signifikanten Unterschiede der HRV verglichen mit Normwerten bei Gesunden. Die ebenfalls gemessene Baroreflexsensitivität (BRS) allerdings zeigte bei einem großen Teil des von ihm untersuchten Patientenkollektivs pathologische Werte. Von 71 untersuchten Patienten

hatten lediglich 20 eine normale BRS als Zeichen einer intakten autonomen Regulationsfähigkeit. Interessant erscheint dabei auch, dass bei der von Leaderach-Hofmann durchgeführten Aufteilung in eine Patientengruppe mit erniedrigter BRS (BRS kleiner 3ms/mmHg; n=12); und eine Gruppe mit normaler BRS (BRS größer 9 ms/mmHg; n=20) keine Unterschiede in der psychometrischen Diagnostik aufgetreten sind. Dies galt für SCL-90-R ebenso wie für alle weiteren verwendeten Skalen (SOMS, FPI, STAXI, STAI, ADS, Giessener Beschwerdebogen). Gegenüber Normwerten bestand allerdings ein signifikanter Unterschied im Sinne einer psychopathologischen Ausprägung. Da Laederach ebenfalls die SCL-90-R verwendet, ist eine Vergleichbarkeit mit unserer Studie naheliegend. Vor dem Hintergrund des bei unserer Untersuchung ebenfalls nicht darstellbaren Zusammenhanges von Krankheitsempfinden und autonomer Dysfunktion ist also zu überlegen, dass eine vorhandene Psychopathologie zwar mit einer veränderten autonomen Funktion einhergehen kann, der Zusammenhang allerdings nicht zwangsläufig proportional erfolgt. Gerade mit Blick auf die bereits beschriebene heterogene Merkmalsausprägung unseres Patientenkollektivs scheint dies nachvollziehbar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das naturalistische Studiendesign zwar ein realistisches Abbild der klinischen Versorgung vermittelt, damit aber ein heterogenes Patientenkollektiv hervorbrachte. Dies könnte als mögliche Ursache für fehlende signifikante Ergebnisse gedeutet werden. Viele in der Literatur zu findende Studien betrachten lediglich eine gesonderte psychologische Störung. Aufgrund der großen Komorbidität sind der getrennten Betrachtung einzelner Diagnosen in unserem Patientenkollektiv Grenzen gesetzt. Auch die gesonderte Betrachtung der Haupt- und Nebendiagnosen unseres Patientenkollektivs hinsichtlich einer Differenzierung nach kardiovaskulär bedingten Pathologien versus Pathologien, die im weitesten Sinne dem Verdauungsorganen zugeordnet sind, wäre wünschenswert. Da Krankheiten die primär kardialer Genese sind eine stärkere Beeinträchtigung der HRV vermuten lassen würden. Leider geht aus der von uns vorgenommenen Zuordnung, z.B. der Patienten zur Gruppe derjenigen mit somatoformen Störungen, nicht der Ort der jeweiligen Pathologie hervor. Aufgrund der oben beschriebenen Komorbiditäten ist diese differenzierte Betrachtung unserer Studiengruppe allerdings schwierig.

Schließlich sollte die Länge der Erkrankung in die kritische Betrachtung der Ergebnisse einbezogen werden. Dazu wurden in dieser Studie keine differenzierten Daten erhoben.



In einer Studie von Platasa et al. konnte ein Einfluss der Länge der Erkrankung auf die HRV dargestellt werden. So zeigte sich bei Patienten mit Anorexia Nervosa im akuten Stadium (durchschnittliche Zeit des Fastens vor Messzeitpunkt:  $12 \pm 5$  Monate) erniedrigte Werte der Herzfrequenz und höhere HRV-Werte (Platasa, Nestorovic et al. 2006). Im Gegensatz dazu wurden bei Patienten mit einer chronischen AN (Krankheitsverlauf seit  $36 \pm 9$  Monaten vor dem Messzeitpunkt) erhöhte Herzfrequenz und niedrigere HRV-Werte gemessen. Wichtig ist des Weiteren, dass die AN per Definition nicht nur durch pathologisches Essverhalten charakterisiert ist, sondern auch durch andere psychopathologische Symptome (wie möglicherweise depressive oder zwanghafte), endokrine oder metabolische Veränderungen als Folge von Unterernährung, Laxanzienabusus oder Erbrechen (Mazurak, Enck et al. 2010). Patienten mit einem höheren Level der Ängstlichkeit und Depressivität zeigen höhere Werte der sympathisch beeinflussten LF-Komponente der HRV (Jarrett, Burr et al. 2003), depressive Patienten niedrigere HRV-Werte (Shinba, Kariya et al. 2008; Henje Blom, Olsson et al. 2010). Nur eine der 20 Arbeiten, die Mazurak und Mitarbeiter in ihrem Review gegenüber stellen, führte eine Korrelationsanalyse von Angstsymptomen und HRV bei Anorexie-Patienten durch (Wu, Nozaki et al. 2004). Die Resultate daraus stehen im Widerspruch zu vorausgehenden Untersuchungen, die belegten, dass höhere Werte für Ängstlichkeit assoziiert sind mit erhöhter sympathischer Aktivität (Klein, Cnaani et al. 1995).

Bei der Bulimia nervosa scheint von entscheidendem Einfluss zu sein, ob die Patienten gerade diätisch restriktiv leben oder nicht. In einer Studie von Vögele und Mitarbeitern konnten 17 Patientinnen mit BN, aufgeteilt nach ihrem Serumprofil (gemessen wurde Glucose, Pre-albumin, IGF1, TSH, Leptin) in zum Zeitpunkt der Messung fastende Probanden versus nicht fastende eingeschlossen werden. Dabei zeigten sich ähnliche Werte wie bei Studien zur Anorexie. Fastende BN Patientinnen zeigten erhöhte vagale und erniedrigte sympathische Aktivität, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe. Zwischen nicht fastenden BN- Patientinnen und Kontrollen konnten keine Unterschiede bezüglich der HRV-Werte gezeigt werden (Vogele, Hilbert et al. 2009). Da in unserer Arbeit die Dauer der bestehenden Essstörung nicht mit in die Auswertung einfließt, kann darin eine Erklärung für unser von der Mehrzahl der Studien abweichendes Ergebnis liegen.

Ein weiteres Problem, welches die Vergleichbarkeit der einzelnen Teilnehmer unserer Studienpopulation einschränkt, ist die Mehrfachmedikation. Zum Messzeitpunkt 1 nahmen 40 von den 105 untersuchten Probanden ein Antidepressivum ein. Davon nahmen 9 Patienten ein trizyklisches Antidepressivum, 16 Patienten eine selektiven Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) und ebenfalls 16 Patienten ein Antidepressivum aus der Gruppe der dualen Antidepressiva.

Schwierigkeiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der einzelnen Studienteilnehmer zeigen sich aufgrund der verschiedenen Wirkmechanismen der eingenommenen Antidepressiva und dem damit verbundenen unterschiedlichen Einfluss auf die HRV. Verschiedene Studien untersuchten die Auswirkungen einer Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva auf die HRV, die durch ihre anticholinerge Wirkung die HRV vermindern und so vorbestehende Veränderungen wie Reduktion der HRV noch verstärken können (Rechlin, Weis et al. 1994; Yeragani, Pohl et al. 2000; Lederbogen, Gernoth et al. 2001). Ähnliche Ergebnisse finden sich auch für MAO-Hemmer (Coupland, Wilson et al. 1995). In verschiedenen Arbeiten zeigen sich bei der Gruppe neuerer Antidepressiva wie SSRI, die sich durch geringes oder fehlendes anticholinerges Nebenwirkungsprofil auszeichnen, Veränderungen im Sinne eines Anstieges der vagal beeinflussten HRV (Balogh, Fitzpatrick et al. 1993; Agelink, Majewski et al. 2001; McFarlane, Kamath et al. 2001).

Auch der Einfluss anderer Medikamente auf die HRV ist mehrfach beschrieben. Bei Aufnahme nahmen 17 Patienten einen Betablocker ein. Untersuchungen belegen die Auswirkung von Betablockern bei Postinfarkt- und Hypertonie-Patienten auf die HRV. Hier konnten kardioprotektive Effekte der Therapie dargestellt werden (Coulmel, Hermida et al. 1991; Rajendra Acharya, Paul Joseph et al. 2006). Bei Untersuchungen von normotensiven Erwachsenen scheint durch die Gabe des Betablockers Atenolol die vagal beeinflusste HF-Komponente der HRV erhöht zu sein (Muller, Morrison et al. 1984). In einer anderen Studie von Guzzetti und Mitarbeitern wurde bei Patienten mit essentieller Hypertonie unter Betablockertherapie nicht nur ein Anstieg der (vagal modulierten) HF-Komponente, sondern auch eine Abnahme der sympathisch beeinflussten LF-Schwingungen dargestellt (Guzzetti, Piccaluga et al. 1988). Dieser Minderung der sympathischen Aktivität konnte auch bei Postmyokardpatienten unter Einnahme von Metoprolol reproduziert werden (Bekheit, Tangella et al. 1990). Rajendra Acharya und Mitarbeiter kamen in ihrem Review zu dem Schluss, dass die Gabe von

Betablockern zu einer Verbesserung der Parasympathikus/Sympathikus-Balance bei kardiovaskulären Erkrankungen beiträgt (Rajendra Acharya, Paul Joseph et al. 2006).

Im Hinblick auf das Fehlen einer Kontrollgruppe sollte schließlich der Vergleich der einzelnen Diagnose-Gruppen kritisch betrachtet werden. So ist aufgrund der Kovarianz von Herzratenvariabilität und Psychopathologie die Vergleichbarkeit der einzelnen Diagnosen untereinander eingeschränkt. Ein wünschenswerter Ansatz für weitere Untersuchungen wäre der Vergleich der gemessenen Werte für die einzelnen Diagnosen mit einer gesunden Kontrollgruppe.

Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit der verschiedenen Messwerte in diversen HRV-Studien untereinander ist die Suche nach allgemeingültigen Referenzwerten in der Literatur unergiebig.

#### **4.4 HRV unter therapeutischer Intervention - Hypothese II**

Trotz signifikanter Reduktion des SCL(GSI) (Vergleich Messung 1:  $65,75 \pm 12,98$  vs.  $59,67 \pm 13,55$ ;  $p < 0,001$ ) erfolgte keine signifikante Veränderung der HRV (Vergleich RMSSD; Messung 1:  $2,82 \pm 0,63$  Messung 2:  $2,70 \pm 0,60$ ;  $p = 0,074$ ). Unsere Hypothese, die psychosomatische Therapie würde zu einer Verbesserung der autonomen Dysbalance führen, konnte damit nicht bestätigt werden. Im Gegensatz dazu konnten wir sogar einen Abfall der RMSSD darstellen. Dieser war allerdings statistisch nicht signifikant. Auch alle weiteren erhobenen physiologischen Parameter zeigten Anhalt für Veränderungen im Sinne einer verminderten sympathovagalen Balance am Messzeitpunkt 2. So zeigten sich im Mittelwertvergleich eine erhöhte Herzfrequenz, eine Erhöhung der sympathisch modulierten LF-Komponente der HRV und der LF/HF ratio sowie ein Abfall der vagal beeinflussten HF-Komponente.

Im Allgemeinen finden sich in der Literatur wenige Interventionsstudien die Herzratenvariabilität unter psychotherapeutischer Intervention im Prä-Post-Vergleich darstellen. Im Gegensatz zu unseren Ergebnisse konnten Carney und Mitarbeiter in ihrer Arbeit einen Anstieg der HRV durch kognitiv-verhaltenstherapeutische Intervention bei schwer depressiven Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung darstellen (Carney, Freedland et al. 2000). Aufgrund der Unterschiede in Aufzeichnungsdauer (24 h-Messung) und der Verwendung des Becks Depression Inventars (BDI) zur Diagnostik der Symptome, ist die Vergleichbarkeit mit unserer Studie nur begrenzt möglich. Auch Balogh et al. konnten in Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit einer

Major Depression parallel zur Besserung der psychischen Befindlichkeit einen Anstieg der HRV zeigen (Balogh, Fitzpatrick et al. 1993). Diese Studie ist hinsichtlich der Messmethodik der HRV-Parameter mit unserer gut vergleichbar. So beziehen sich Balogh und Mitarbeiter auf aus einer 5-minütigen Messung generierten RMSSD-Werte. Die betrachtete therapeutische Intervention bestand allerdings nur aus pharmakologischer Therapie.

Andere Arbeitsgruppen konnten unter psychotherapeutischer Intervention keine Verbesserung der kardiovaskulären Prognose darstellen. In einer Studie mit 2481 Postmyokardpatienten wurde nach kognitiv-verhaltenstherapeutischer Intervention eine Verbesserung der depressiven Symptomatik, gemessen an der Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) sowie der sozialen Isolation dargestellt. Eine Verbesserung hinsichtlich Verringerung kardialer Mortalität konnte jedoch nicht gezeigt werden (Berkman, Blumenthal et al. 2003). Dies ähnelt den Ergebnissen unserer Untersuchung. Bei dieser Studie wurde allerdings keine Messung von HRV-Parametern einbezogen, sondern lediglich das Wiederauftreten eines kardiovaskulären Ereignisses betrachtet. Daher ist die Vergleichbarkeit mit unserer Studie ebenfalls eingeschränkt.

Rees und Mitarbeiter kamen in ihrem 2004 veröffentlichten Review zu dem Schluss, dass bei Patienten mit KHK verschiedene psychologische Interventionen Effekte auf das psychische Wohlbefinden haben, die kardiovaskulär bedingte Mortalität allerdings nicht positiv beeinflusst werden kann (Rees, Bennett et al. 2004).

Post führte 1992 eine Studie durch, bei der bei 37 depressiven Patienten mit koronarer Herzerkrankung die Auswirkung kognitiver Verhaltenstherapie untersucht wurde. Diese zeigten nach einem Rückgang der depressiven Symptomatik eine Abnahme der Herzfrequenz und Zunahme der RMSSD. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen blieb diese allerdings pathologisch verändert und konnte so als ein Beispiel dafür gesehen werden, dass auch suffizient behandelte Depressionen neurophysiologische Residuen aufweisen (Post 1992). Trestmann et al. untersuchten die Katecholaminveränderungen bei depressiven Patienten. Im Gegensatz zu anderen Parametern wie Blutdruckveränderungen waren diese auch nach vollständiger Remission der depressiven Episode weiterhin nachweisbar (Trestman, Yehuda et al. 1995). Mit Blick auf unsere ähnlichen Ergebnisse wäre zu diskutieren, dass der Erfolg der therapeutischen Intervention nur auf psychischer Ebene darstellbar ist. Ob die vegetativen Parameter auch langfristig unverändert bleiben oder ob es sich nur um einen intermetrierenden Effekt handelt, spräche für eine „follow-up“-Untersuchung zur

Überprüfung längerfristiger Effekte der psychosomatisch-therapeutischen Intervention auch auf vegetativer Ebene. Dabei würde sich gegebenenfalls zeigen, ob neurophysiologische Residuen auch nach längerer Zeit nach der Therapie noch anhand pathophysiologischer autonomer Dysfunktion nachweisbar sind. Auch die Ergebnisse einer Studie an Patienten mit Angststörung unterstützen diese Überlegungen. Licht und Mitarbeiter fanden bei 420 Patienten, bei denen eine Angststörung bereits in der Vergangenheit lag, erniedrigte Werte der RSA auch noch nachdem keine psychische Pathologie mehr darstellbar war (Licht, de Geus et al. 2009).

Ein weiterer Erklärungsansatz dafür, dass entgegen unserer Hypothese keine Besserung der sympathovagalen Dysfunktion nach Therapie gezeigt werden konnte beziehungsweise sich die autonome Dysbalance eher noch verstärkt hat, könnte unter Umständen in der besonderen Situation der Patienten kurz vor der Entlassung begründet liegen. Das nicht objektiv erfassbare Gespräch des Untersuchenden vor und nach der Messung mit den Patienten lässt vermuten, dass eine gewisse innere Unruhe und Aufgeregtheit zu Messergebnissen im Sinne einer erniedrigten HRV geführt haben könnten. So berichteten Patienten mehrfach von Unsicherheit bezüglich organisatorischer Schwierigkeiten unmittelbar vor der Entlassung nach Hause, die auf die längerfristige Verbesserung (wie durch Fragebögen der SCL und HADS erfasst) keinen Einfluss hatten. Aber kurzfristig zum Beispiel zu einem erhöhten Sympathikotonus geführt haben könnten (Fauvel, Cerutti et al. 2000). Auch angesichts dieser Überlegungen scheint es sinnvoll, eine weitere Messung der HRV im Intervall zum Beispiel wenige Wochen oder sechs Monate nach der Therapie vorzunehmen.

Deter und Luck konnten in einer Studie mit 28 Angstpatienten erhöhte Werte der Ruheherzfrequenz sowie der Hautleitfähigkeit verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe darstellen. Bei 13 von diesen Patienten konnten zudem am Ende der stationären psychosomatischen Therapie und nach weiteren 4 Monaten erneut diese physiologischen Parameter erhoben werden. Ähnlich unseren Ergebnissen zeigten sich am Entlassungszeitpunkt ein Anstieg der elektrodermalen Labilität bei den Angstpatienten verglichen mit den Ausgangswerten. Bei der katamnestischen Untersuchung nach vier Monaten zeigte sich eine Angleichung der Werte, wobei sich bei den Patienten noch eine signifikant höhere Aktivität auf die Frage nach Ihrer Angst fand. Auch Deter und Luck diskutieren in diesem Zusammenhang den

Entlassungstermin als einen kritischen Zeitpunkt, auf den die Patienten mit vegetativer Labilität im Sinne einer erhöhten Angstbereitschaft reagieren (Deter, Luck 2002).

Für Überlegungen in diese Richtung spricht auch eine 2010 veröffentlichte Studie, die belegt, dass die Existenz von als „worry Episodes“ bezeichnete psychische Pathologien negative Effekte auf die Herzfrequenz (HR ansteigend) und HRV (abfallend) haben (Pieper, Brosschot et al. 2010). Dabei zeigten sich keine HRV- oder HR-Veränderungen sofort während des „stressfull events“, erst die kognitive Verarbeitung führt zu reduzierter HRV nach dem beunruhigenden Ereignis (Worrying event). „Unruhe“ beeinflusst damit die kardiale Aktivität erst nach Stunden und Tage nach dem eigentlich auslösenden Stressor. Diesbezüglich wird diskutiert, dass ein erheblicher Teil der verlängert darstellbaren vagalen Dysfunktion und der damit bestehenden sympathischen Überaktivität von unbewussten stressbezogenen Aktivierungsmechanismen induziert wird. Dies zeigt sich unter anderem in prolongierter erniedrigter HRV im Schlaf, während dessen eine bewusste Beunruhigung nicht möglich ist (Brosschot, Gerin et al. 2006). Bei Untersuchungen an einem Kollektiv bestehend aus Lehrern, zeigten sich erniedrigte HRV-Werte bei einer Messung in einer Nacht, in der nach dem Aufstehen den Untersuchten eine unangenehme Vortragssituation bevorstand (Pieper, Brosschot et al. 2010). Es wird diskutiert, dass unbewusste Prozesse während des Schlafens ebenso wie im wachen Zustand zu verlängerten physiologischen Effekten auch noch nach Ende der bewusst wahrgenommenen beunruhigenden kognitiven Prozesse führen (Brosschot 2010). Bezogen auf unsere Studie kann also der zum Messzeitpunkt 2 ein unter der therapeutischen Intervention angestoßener stärker ausgeprägter Prozess der kognitiven Verarbeitung als Erklärung für verminderten HRV Werten verglichen mit Messung 1 herangezogen werden.

Bar et al. untersuchten die Auswirkungen therapeutischer Intervention auf die HRV bei Anorexie-Patienten (Bar, Boettger et al. 2006). Sie verglichen dabei die Ergebnisse zu drei verschiedenen Messzeitpunkten: vor Therapie, nach Erreichen des Zielgewichts (definiert als 25te Perzentile des Normalgewichtes) und sechs Monate nach Erreichen des Zielgewichtes. Im Ergebnis zeigten sich erhöhte Herzfrequenzvariabilität und erniedrigte Werte der LF/HFRatio während der akuten Phase der Erkrankung. Beide normalisierten sich mit der Gewichtszunahme (Mazurak, Stein et al. 2011). Auch bei der gesonderten Betrachtung unserer Patienten mit der Diagnose Essstörung zeigten sich,

wenn auch nicht signifikant, durchweg niedrigere HRV-Parameter sowie eine erhöhte Herzfrequenz zum Messzeitpunkt 2, verglichen mit der Messung kurz nach Aufnahme. Bezogen auf die Ergebnisse von Bar und Mitarbeitern und vor dem Hintergrund der Behandlungsdauer von durchschnittlich  $21,8 \pm 7,3$  Tagen wäre zu diskutieren ob das Wunschgewicht bei der zweiten Messung noch nicht erreicht war, so dass auch hier eine Messung zu einem dritten Zeitpunkt sinnvoll erscheint.

Eine Vielzahl von Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Einfluss körperlicher Aktivität auf die autonome Funktion des Herzens. So zeigte sich die autonome Funktion bei sportlich aktiven verglichen mit inaktiven Personen durch höher ausgeprägte HRV-Parameter (Melanson 2000; Buchheit, Simon et al. 2004; Buchheit, Simon et al. 2005; Galetta, Franzoni et al. 2005). Eine 2005 publizierte Metaanalyse fasst die Ergebnisse von 13 experimentellen Studien unterschiedlichen Designs zusammen und zeigt einen statistisch signifikanten, positiven Einfluss von körperlichem Training auf die vagale Modulation. Diese Ergebnisse sprechen für die Theorie, dass die trainingsbedingte Bradykardie mit einem verstärkten parasympathischen Einfluss assoziiert ist. Dies wird durch einen gesteigerten HF-Anteil repräsentiert. Dieser Effekt war allerdings abhängig vom Alter der Studienpopulation, das heißt, mit zunehmendem Alter wurde der Einfluss geringer (Sandercock et al 2005). Bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv gaben 26,7% an, weniger als eine Stunde pro Woche körperlich aktiv zu sein, 33,6% der Probanden gaben an, sich 1 bis 2 Stunden pro Woche körperlich zu betätigen und der Großteil (39,0%) mehr als 2 Stunden pro Woche. Augenscheinlich lassen diese Ergebnisse auf ein relativ gut „trainiertes“ Patientenkollektiv schließen. Kritisch zu betrachten ist allerdings die ungenaue Fragestellung und damit die schwer zu vereinheitlichende Definition der körperlichen Aktivität. So ist zu überlegen, ob die Interpretation bei älteren Untersuchungsteilnehmern von denen jüngerer abweicht. Hier könnten weniger sportliche und arbeitsplatzbezogene als viel mehr niederfrequente Freizeit- und Haushaltsaktivität eine Rolle spielen (Jacobs, Ainsworth et al. 1993). Sinnvoll wäre hier die Verwendung eines standardisierten, als valide bewiesenen Fragebogeninstruments wie der Baecke-Fragebogen (Baecke, Burema et al. 1982). Hinzu kommt, dass die körperliche Aktivität im stationären Setting im Vergleich zum normalen Lebensumfeld eher zu einer Bewegungsreduktion geführt haben könnte. Zwar gibt es Möglichkeiten, zum Beispiel der Schwimmbadnutzung, doch aus der praktischen Beobachtung wurde dieses Angebot wenig genutzt. Zudem fielen sonst wahrscheinlich

ein Großteil der körperlichen Tagesaktivität ausmachenden Aktivitäten, welche größere Gehstrecken voraussetzen (Haushalt, Arbeitsweg), weg.

Dies könnte die zweite Messung der HRV beeinflusst haben. Wie oben beschrieben, wirkt sich körperliche Aktivität über einen verstärkten Vagotonus positiv auf die Ruheherzfrequenz und die sympatovagale Modulationsfähigkeit aus (Galetta, Franzoni et al. 2005). Der Zeitpunkt der Befragung über die körperliche Aktivität lag kurz nach der stationären Aufnahme. Dabei bezogen sich die Patienten bei der Beantwortung sicherlich auf das vor der Aufnahme gültige Aktivitätsniveau. Zum Messzeitpunkt 2 erfolgte keine erneute Befragung über den aktuellen Aktivitätsgrad. Es kann aber aus den oben genannten Gründen eine verminderte Aktivität während der therapeutischen Intervention vermutet werden.

Im Hinblick auf den bereits beschriebenen Einfluss verschiedener antidepressiver Medikamente auf die HRV stellt sich schließlich die Frage, ob die vermutete Verbesserung der vegetativen Parameter ausblieb, weil viele Patienten bei der zweiten Messung ein Antidepressivum neu angesetzt bekommen hatten. Insgesamt bekamen 25 Patienten im Laufe des Aufenthaltes auf der Station ein Antidepressivum neu verschrieben. Leider gehen aus dem von uns erfassten Datensatz nicht die unterschiedlichen Arten der neu verschriebenen Antidepressiva hervor. Diese sollten bei weiteren Untersuchungen dieser Art unbedingt mit aufgenommen werden. Daher kann nur spekulativ über einen möglichen negativen Einfluss neu angesetzter Antidepressiva auf die sympathovagale Balance diskutiert werden. Dies hat aber enorme Wichtigkeit, denn das Bewusstsein um den unterschiedlichen Einfluss der verschiedenen Antidepressiva ist ein wesentlicher Schritt zu Therapieoptimierung. Durch den gezielten Einsatz von Antidepressiva, die positiv auf die sympathovagale Balance wirken, kann so womöglich auch die kardiovaskuläre Prognose der Patienten verbessert werden.

#### **4.5 Fazit und Ausblick**

Die Erfassung der Parameter der Herzfrequenzvariabilität gilt derzeit als sehr gut geeignete Methode zur Darstellung des Erregungszustandes des vegetativen Nervensystems (Murashko 2001; Bartelsmeier-Schmale 2004). In der klinischen Praxis allerdings wird bisher hauptsächlich die Messung von Blutdruck und Herzfrequenz zur Beurteilung des autonomen kardiovaskulären Systems angewendet. Durch diese allein



ist die differenzierte Betrachtung des autonomen Nervensystems in wissenschaftlichen Studien nicht möglich (Rechlin, Weis et al. 1998), da der Einfluss von intrinsischen und humoralen Faktoren unbeachtet bleibt. Die zunehmende Etablierung der Messmethode in der klinischen Praxis ist allerdings nicht unproblematisch, so ist die HRV multiplen äußeren und inneren Faktoren, wie Medikation, situativen Faktoren, Lebensalter oder Tageszeit unterworfen.

Chancen liegen dabei in neuen Methoden, die versuchen, durch Beeinflussung der autonomen Dysfunktion und einer damit einhergehenden verbesserten Herzratenvariabilität eine verbesserte psychologische Situation zu erreichen. Ein Verfahren ist das HRV-Biofeedback. Dabei zeigte sich, dass die Atmung in einer individuell zu diagnostizierenden Frequenz über Baroreflexstimulation zu einer Erhöhung der HRV führt (Vaschillo, Lehrer et al. 2002). In einer Interventionsstudie an Kriegsveteranen mit der Diagnose Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) konnten nach 8-wöchiger Intervention signifikant höhere HRV-Werte, sowie eine Reduktion der Symptome der PTSD dargestellt werden. Bei einer Kontrollgruppe ohne HRV-Biofeedback-Intervention (mit konventioneller Therapie) zeigte sich keine Veränderung der HRV sowie der PTSD-Symptome (Tan, Dao et al. 2011).

Das Hauptaugenmerk der psychosomatisch-therapeutischen Intervention liegt in der Verbesserung der psychischen Komponente durch kognitive Intervention. Zwar beinhaltet die psychosomatische Behandlung auch Komponenten wie autogenes Training. Ein Einfluss dessen auf die Herzratenvariabilität ist aber nicht sicher belegt. So konnte bei einer Studie an gesunden männlichen Probanden nach 8-wöchiger Sitzungen mit autogenem Training kein Einfluss auf die HRV-Parameter dargestellt werden (Seckendorf 2009). Ein möglicher Ansatz zur Verbesserung der autonomen Dysbalance könnte in der zusätzlichen Anwendung von oben beschriebenen Verfahren wie Biofeedback liegen. Gerade im Hinblick auf die Verbesserung der kardioprotektiven Prognose könnten Chancen für zukünftige Behandlungsoptionen liegen.

Eine weitere neue Interventionsmöglichkeit stellt die Vagusnervstimulation (VNS) dar, bei der in einem operativen Eingriff ein bipolarer Leiter in die Axilla/Brustwand implantiert wird. Diese fand zunächst Anwendung bei hartnäckigen Epilepsie-Erkrankungen, soll aber auch bei therapieresistenten Depressionen (TRD) als zusätzliche therapeutische Intervention positiven Einfluss haben (Rush and Siefert 2009). Positive Effekte zeigen sich allerdings erst nach 6 -12 Monaten (Rush, Sackeim et al. 2005), weshalb die VNS nicht als akute Behandlung sinnvoll ist.

## 5 Zusammenfassung

Zusammenhänge zwischen psychischen Erkrankungen und Veränderungen des Herzkreislaufsystems und damit verbundener erhöhter kardiovaskulärer Mortalität sind mehrfach belegt. Als Ursache wird eine Störung des autonomen Nervensystems gesehen. Als spezifischer Indikator einer autonomen Dysfunktion hat sich die Bestimmung der Herzratenvariabilität (HRV) etabliert. Bei der computerisierten Erfassung der Herzfrequenz ist über die Analyse der Abstände zweier R-Zacken im EKG die Betrachtung verschiedener Parameter möglich, deren Interpretation eine Aussage über das Erregungsniveau des autonomen Nervensystems ermöglicht. Eine hohe HRV ist Ausdruck einer guten Adaptationsfähigkeit des Organismus an innere und äußere Reize. Physiologische Grundlage dessen ist ein vagal vermittelter, als inhibitorisch beschriebener Grundtonus.

Über zentrale Projektionen, insbesondere des Präfrontal- und insulären Kortex sowie des limbischen Systems, unterliegt die Herzaktion dem Einfluss von Emotionen.

Unter der Annahme, dass sich die stationäre Therapie psychosomatisch erkrankter Patienten positiv auf ihre psychische Situation auswirkt, untersuchten wir die Frage, ob daraus auch eine Abnahme der vermuteten autonomen Dysfunktion resultiert.

Bei 105 Patienten untersuchten wir die Änderung der HRV im Verlauf stationärer psychosomatischer Behandlung. Hauptdiagnosen waren somatoforme Störungen (35,2%), Anpassungsstörungen (26,7%), depressive Störungen (16,2%), Essstörungen (12,4%), Angststörungen (6,7%) und sonstige Störungen (2,9%). Die psychische Pathologie wurde mittels SCL-90 sowie HADS erfasst. Die Herzratenvariabilität wurde bei Aufnahme und Entlassung über fünf Minuten während vorgegebener Atemfrequenz von 15/min ermittelt. Zwischen beiden Messungen lagen im Mittel  $21,8 \pm 7,3$  Tage.

Wir erfassten bei 146 Patienten bei Aufnahme die HRV. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied der HRV(RMSSD) bezogen auf den Schweregrad des subjektiven Krankheitsempfindens (SCL(GSI)) dargestellt werden. Bei Patienten der Gruppe mit höher ausgeprägter SCL zeigte sich im Mittel eine signifikante höhere LF/HFratio [ $F(2)=$

5,244;  $p=0,007$ ]. Interpretierbar ist dies als zugunsten des Sympathikus verschobene autonome Dysbalance bei stärkerem subjektivem Krankheitsempfinden.

Auch hinsichtlich der Ausprägung von Angst konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der LF/HFRatio dargestellt werden ( $p=0,008$ ), interpretierbar im Sinne einer verminderten vagalen Modulation bei stärkerer Ausprägung der Angst.

Unter psychosomatischer Therapie kam es zur signifikanten Reduktion von subjektivem Krankheitsempfinden ( $65,75\pm 12,98$  vs.  $59,67\pm 13,55$ ), Angst ( $10,74\pm 4,01$  vs.  $6,9\pm 3,9$ ) und Depression ( $9,99\pm 5,39$  vs.  $7,39\pm 4,65$ ) ( $p$  jeweils kleiner  $0,001$ ). Entgegen unserer Hypothese konnten hinsichtlich der HRV-Parameter keine signifikante Verbesserung der autonomen Dysfunktion dargestellt werden. Im deskriptiven Vergleich der Mittelwerte von Messung 1 und Messung 2 zeigte sich sogar ein Abfall der HRV (RMSSD) ( $2,82\pm 0,63$  vs.  $2,70\pm 0,60$ ). Ebenso zeigte sich ein Abfall der vagal modulierten HF-Komponente ( $3,25\pm 1,41$  vs.  $3,06\pm 1,26$ ) sowie ein Anstieg der sympathischen Komponenten LF ( $3,93\pm 1,33$  vs.  $4,10\pm 1,15$ ) und LF/HR ratio ( $0,84\pm 1,12$  vs.  $0,98\pm 0,96$ ) und der Herzfrequenz ( $78,88\pm 12,95$  vs.  $80,68\pm 12,05$ ).

Als Ursache des bei der Entlassung gemessenen verminderten vagalen Einflusses ist eine erhöhte Anspannung unmittelbar vor Entlassung zu diskutieren. Wünschenswert wäre eine „follow-up-Untersuchung“ im Intervall. Im Vergleich unserer Ergebnisse mit ähnlichen Untersuchungen zeigen sich zum Teil übereinstimmende Beobachtungen im Sinne einer im Vergleich zur Psyche verlangsamten somatischen Restauration. Ein weiterer von uns diskutierter Erklärungsansatz ist der auf die psychische Komponente gelegte Behandlungsschwerpunkt der stationären Therapie unseres Patientenkollektivs. In der vermehrten Anwendung von in der Literatur beschriebenen Verfahren zur Verbesserung der vegetativen Dysfunktion (z. B. HRV-Biofeedback) könnten gemeinsam mit der zunehmenden Etablierung der HRV-Messung im klinischen Alltag Chancen zur Therapieoptimierung insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Prognose psychosomatisch erkrankter Patienten liegen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Agelink, M. W., B. Baumann, et al. (2004). "[Comorbidity between cardiovascular disease and affective illness]." Dtsch Med Wochenschr 129(13): 697-700.
- Agelink, M. W., C. Boz, et al. (2002). "Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment." Psychiatry Res 113(1-2): 139-149.
- Agelink, M. W., T. Majewski, et al. (2001). "Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone." J Affect Disord 62(3): 187-198.
- Baecke, J. A., J. Burema, et al. (1982). "A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies." Am J Clin Nutr 36(5): 936-942.
- Balogh, S., D. F. Fitzpatrick, et al. (1993). "Increases in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder." Psychopharmacol Bull 29(2): 201-206.
- Bar, K. J., S. Boettger, et al. (2006). "Changes of pain perception, autonomic function, and endocrine parameters during treatment of anorectic adolescents." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45(9): 1068-1076.
- Bartelsmeier-Schmale, M. (2004). Herzfrequenzvariabilität vor und nach Transkoronarer Ablation der Septumhypertrophie (TASH) bei Hypertrophisch obstruktiver Kardiomyopathie. Düsseldorf, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf: 24-25.
- Bekheit, S., M. Tangella, et al. (1990). "Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction." Am Heart J 119(1): 79-85.
- Benarroch, E. E. (1993). "The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective." Mayo Clin Proc 68(10): 988-1001.
- Berkman, L. F., J. Blumenthal, et al. (2003). "Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial." JAMA 289(23): 3106-3116.
- Bernardi, L., C. Passino, et al. (1998). "Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude." Clin Sci (Lond) 95(5): 565-573.
- Bigger, J. T., Jr., J. L. Fleiss, et al. (1995). "RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction." Circulation 91(7): 1936-1943.

- Bigger, J. T., Jr., R. E. Kleiger, et al. (1988). "Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction." Am J Cardiol 61(4): 208-215.
- Billman, G. E., P. J. Schwartz, et al. (1982). "Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death." Circulation 66(4): 874-880.
- Birkhofer, A., G. Schmidt, et al. (2005). "[Heart and brain -- the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability]." Fortschr Neurol Psychiatr 73(4): 192-205.
- Blanchard, E. B., L. C. Kolb, et al. (1982). "A psychophysiological study of post traumatic stress disorder in Vietnam veterans." Psychiatr Q 54(4): 220-229.
- Brosschot, J. F. (2010). "Markers of chronic stress: prolonged physiological activation and (un)conscious perseverative cognition." Neurosci Biobehav Rev 35(1): 46-50.
- Brosschot, J. F., W. Gerin, et al. (2006). "The perseverative cognition hypothesis: a review of worry, prolonged stress-related physiological activation, and health." J Psychosom Res 60(2): 113-124.
- Brownley, K. A., B. E. Hurwitz, et al. (2000). Cardiovascular Psychophysiology. Cambridge, University Press.
- Buchheit, M., C. Simon, et al. (2005). "Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons." Med Sci Sports Exerc 37(9): 1530-1534.
- Buchheit, M., C. Simon, et al. (2004). "Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity." Med Sci Sports Exerc 36(4): 601-605.
- Camacho, T. C., R. E. Roberts, et al. (1991). "Physical activity and depression: evidence from the Alameda County Study." Am J Epidemiol 134(2): 220-231.
- Camm, A. J., M. Malik, et al. (1996). "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology." Circulation 93(5): 1043-1065.
- Carney, R. M., J. A. Blumenthal, et al. (2001). "Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction." Circulation 104(17): 2024-2028.
- Carney, R. M., K. E. Freedland, et al. (2000). "Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease." Psychosom Med 62(5): 639-647.
- Carney, R. M., R. D. Saunders, et al. (1995). "Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease." Am J Cardiol 76(8): 562-564.
- Cohen, H. and J. Benjamin (2006). "Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders." Auton Neurosci 128(1-2): 1-8.

- Cohen, H., M. Kotler, et al. (1997). "Power spectral analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients." Biol Psychiatry 41(5): 627-629.
- Cohen, H., L. Neumann, et al. (2001). "Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia." J Rheumatol 28(3): 581-589.
- Coumel, P., J. S. Hermida, et al. (1991). "Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of beta-blockade. A non-spectral analysis of heart rate variability in the frequency domain and in the time domain." Eur Heart J 12(3): 412-422.
- Coupland, N. J., S. J. Wilson, et al. (1995). "A comparison of the effects of phenelzine treatment with moclobemide treatment on cardiovascular reflexes." Int Clin Psychopharmacol 10(4): 229-238.
- Damasio, A. R. (1998). "Emotion in the perspective of an integrated nervous system." Brain Res Brain Res Rev 26(2-3): 83-86.
- Derogatis, L. R. and P. A. Cleary (1977). "Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90." Br J Soc Clin Psychol 16(4): 347-356.
- Deter, H.C., Luck. H., (2003). "Patienten mit Angststörung vor und nach einer stationären Psychotherapie - aus psychophysiologischer Sicht." Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie 49(3): 275-293.
- Devinsky, O., M. J. Morrell, et al. (1995). "Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour." Brain 118 ( Pt 1): 279-306.
- Eryonucu, B., M. Bilge, et al. (2000). "Effects of cigarette smoking on the circadian rhythm of heart rate variability." Acta Cardiol 55(5): 301-305.
- Farrell, T. G., Y. Bashir, et al. (1991). "Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram." J Am Coll Cardiol 18(3): 687-697.
- Fauvel, J. P., C. Cerutti, et al. (2000). "Mental stress-induced increase in blood pressure is not related to baroreflex sensitivity in middle-aged healthy men." Hypertension 35(4): 887-891.
- Felber Dietrich, D., C. Schindler, et al. (2006). "Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study." Europace 8(7): 521-529.
- Fleet, R., K. Lavoie, et al. (2000). "Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature." J Psychosom Res 48(4-5): 347-356.
- Franke, G. H. (2003). "Klinisches Untersuchungsverfahren SCL-90-R. Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis." Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie 32(4): 333-334.

- Frasure-Smith, N. and F. Lesperance (2003). "Depression and other psychological risks following myocardial infarction." Arch Gen Psychiatry 60(6): 627-636.
- Frasure-Smith, N., F. Lesperance, et al. (1993). "Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival." JAMA 270(15): 1819-1825.
- Friedman, B. H. and J. F. Thayer (1998). "Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability." J Psychosom Res 44(1): 133-151.
- Fritzsche, K., H. M. Burghard, et al. (2006). "[Effectiveness of psychosocial interventions for emotional disorders by general practitioners. A systematic review]." Z Psychosom Med Psychother 52(1): 4-22.
- Galetta, F., F. Franzoni, et al. (2005). "Lifelong physical training prevents the age-related impairment of heart rate variability and exercise capacity in elderly people." J Sports Med Phys Fitness 45(2): 217-221.
- Galetta, F., F. Franzoni, et al. (2003). "Heart rate variability and left ventricular diastolic function in anorexia nervosa." J Adolesc Health 32(6): 416-421.
- Gorman, J. M. and R. P. Sloan (2000). "Heart rate variability in depressive and anxiety disorders." Am Heart J 140(4 Suppl): 77-83.
- Grippe, A. J. and A. K. Johnson (2002). "Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease." Neurosci Biobehav Rev 26(8): 941-962.
- Grossman, P. and E. W. Taylor (2007). "Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions." Biol Psychol 74(2): 263-285.
- Guzzetti, S., E. Piccaluga, et al. (1988). "Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability." J Hypertens 6(9): 711-717.
- Hellhammer, D. H., Kirschbaum, C., Lehnert H. (1988). "Zur Rolle der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse in Belastungssituationen." Homo 39: 16-26.
- Hemingway, H., M. Shipley, et al. (2005). "Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study." Circulation 111(23): 3071-3077.
- Henje Blom, E., E. M. Olsson, et al. (2010). "Heart rate variability (HRV) in adolescent females with anxiety disorders and major depressive disorder." Acta Paediatr 99(4): 604-611.
- Herrmann-Lingen, C. and B. Pieske (2008). "Natriuretic peptides or psychometric tests? Prognostic markers in congestive heart failure." Heart 94(5): 545-546.
- Herrmann, C. (1997). "International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results." J Psychosom Res 42(1): 17-41.

- Hon, E. H. and S. T. Lee (1965). "The Fetal Electrocardiogram. 3. Display Techniques." Am J Obstet Gynecol 91: 56-60.
- Horsten, M., M. Ericson, et al. (1999). "Psychosocial factors and heart rate variability in healthy women." Psychosom Med 61(1): 49-57.
- Infrasca, R. (1997). "Alexithymia, neurovegetative arousal and neuroticism. An experimental study." Psychother Psychosom 66(5): 276-280.
- Jacobs, D. R., Jr., B. E. Ainsworth, et al. (1993). "A simultaneous evaluation of 10 commonly used physical activity questionnaires." Med Sci Sports Exerc 25(1): 81-91.
- Jakobsen, J., P. Hauksson, et al. (1984). "Heart rate variation in patients treated with antidepressants. An index of anticholinergic effects?" Psychopharmacology (Berl) 84(4): 544-548.
- Jarrett, M. E., R. L. Burr, et al. (2003). "Anxiety and depression are related to autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome." Dig Dis Sci 48(2): 386-394.
- Jose, A. D. and D. Collison (1970). "The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man." Cardiovasc Res 4(2): 160-167.
- Katon, W. J. (2003). "Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness." Biol Psychiatry 54(3): 216-226.
- Kawachi, I., D. Sparrow, et al. (1994). "Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study." Circulation 90(5): 2225-2229.
- Kawachi, I., D. Sparrow, et al. (1995). "Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study)." Am J Cardiol 75(14): 882-885.
- Kelemen, J., E. Lang, et al. (1998). "Orthostatic sympathetic derangement of baroreflex in patients with fibromyalgia." J Rheumatol 25(4): 823-825.
- Keyes, C. L. (2004). "The nexus of cardiovascular disease and depression revisited: the complete mental health perspective and the moderating role of age and gender." Aging Ment Health 8(3): 266-274.
- Kim, C. K., S. P. McGorray, et al. (2005). "Depressive symptoms and heart rate variability in postmenopausal women." Arch Intern Med 165(11): 1239-1244.
- Kleiger, R. E., J. P. Miller, et al. (1987). "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction." Am J Cardiol 59(4): 256-262.
- Kleiger, R. E., P. K. Stein, et al. (2005). "Heart rate variability: measurement and clinical utility." Ann Noninvasive Electrocardiol 10(1): 88-101.



- Klein, E., E. Cnaani, et al. (1995). "Altered heart rate variability in panic disorder patients." Biol Psychiatry 37(1): 18-24.
- Kreipe, R. E., B. Goldstein, et al. (1994). "Heart rate power spectrum analysis of autonomic dysfunction in adolescents with anorexia nervosa." Int J Eat Disord 16(2): 159-165.
- Kristensen, E., J. Jakobsen, et al. (1989). "Cholinergic dysfunction of heart, pupil, salivary glands, and urinary bladder in healthy volunteers during long-term treatment with clomipramine." Psychopharmacology (Berl) 98(3): 398-402.
- Lachish, M., D. Stein, et al. (2009). "Irreversibility of cardiac autonomic dysfunction in female adolescents diagnosed with anorexia nervosa after short- and long-term weight gain." World J Biol Psychiatry 10(4 Pt 2): 503-511.
- Laederach-Hofmann, K., L. Mussgay, et al. (2002). "[Autonomic neuropathy in somatization disorders]." Psychother Psychosom Med Psychol 52(3-4): 166-172.
- Laederach-Hofmann, K., L. Mussgay, et al. (1999). "Early autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus assessed by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability." Clin Physiol 19(2): 97-106.
- Lagi, A., C. Tamburini, et al. (1999). "Autonomic control of heart rate variability in vasovagal syncope: a study of the nighttime period in 24-hour recordings." Clin Auton Res 9(4): 179-183.
- Langewitz, W. (2011). Psychosomatische Medizin, Theoretische Modelle und klinische Praxis, Uexküll, Urban und Fischer.
- Lecrubier, Y. (2001). "The burden of depression and anxiety in general medicine." J Clin Psychiatry 62 Suppl 8: 4-9; discussion 10-11.
- Lederbogen, F., C. Gernoth, et al. (2001). "Antidepressive treatment with amitriptyline and paroxetine: comparable effects on heart rate variability." J Clin Psychopharmacol 21(2): 238-239.
- Lehto, S., H. Koukkunen, et al. (2000). "Depression after coronary heart disease events." Scand Cardiovasc J 34(6): 580-583.
- Li, M., C. Zheng, et al. (2004). "Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats." Circulation 109(1): 120-124.
- Licht, C. M., E. J. de Geus, et al. (2009). "Association between anxiety disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA)." Psychosom Med 71(5): 508-518.
- Lishner, M., S. Akselrod, et al. (1987). "Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus." J Auton Nerv Syst 19(2): 119-125.
- Löllgen, H. (1999). "Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik." Dtsch Ärztebl(96): 2098-2092.

- Lombardi, F., G. Sandrone, et al. (1987). "Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction." Am J Cardiol 60(16): 1239-1245.
- Malhotra, S., G. E. Tesar, et al. (2000). "The relationship between depression and cardiovascular disorders." Curr Psychiatry Rep 2(3): 241-246.
- Malliani, A., M. Pagani, et al. (1991). "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain." Circulation 84(2): 482-492.
- Mangin, L., A. Kobeissi, et al. (2001). "Simultaneous analysis of heart rate variability and myocardial contractility during head-up tilt in patients with vasovagal syncope." J Cardiovasc Electrophysiol 12(6): 639-644.
- Mazurak, N., P. Enck, et al. (2010). "Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: A review of the literature." Eur Eat Disord Rev.
- Mazurak, N., J. Stein, et al. (2011). "Heart rate variability in anorexia nervosa and the irritable bowel syndrome." Neurogastroenterol Motil.
- McEwen, B. S. (1998). "Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load." Ann N Y Acad Sci 840: 33-44.
- McFarlane, A., M. V. Kamath, et al. (2001). "Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction." Am Heart J 142(4): 617-623.
- Meesmann, M. B., J. Scharf, R (1995). "Vergleich der Methoden zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität." Herzschr Elektrophys 5: 25-29.
- Melanson, E. L. (2000). "Resting heart rate variability in men varying in habitual physical activity." Med Sci Sports Exerc 32(11): 1894-1901.
- Melanson, E. L., W. T. Donahoo, et al. (2004). "Resting and ambulatory heart rate variability in chronic anorexia nervosa." Am J Cardiol 94(9): 1217-1220.
- Molgaard, H., K. E. Sorensen, et al. (1991). "Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death." Clin Auton Res 1(3): 233-237.
- Morad, E. (2006). "Einfluss von Ausdauertraining auf Patienten mit Angst- und Somatoformen- Störungen sowie mit kardiovaskulärer Dysregulation." Universität Trier Abteilung für Verhaltensmedizin und Rehabilitation des Forschungszentrums für Psychobiologie und Psychosomatik (FPP): 44-45.
- Muller, J. E., J. Morrison, et al. (1984). "Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison." Circulation 69(4): 740-747.
- Murashko, N. K. (2001). "[Variability of cardiac rhythm and treatment modalities for the vegetative state dystonia syndrome]." Lik Sprava(4): 81-84.

- Murialdo, G., M. Casu, et al. (2007). "Alterations in the autonomic control of heart rate variability in patients with anorexia or bulimia nervosa: correlations between sympathovagal activity, clinical features, and leptin levels." J Endocrinol Invest 30(5): 356-362.
- Nogues, M. A. and E. V. Stalberg (1989). "Automatic analysis of heart rate variation: II. Findings in patients attending an EMG laboratory." Muscle Nerve 12(12): 1001-1008.
- Odemuyiwa, O., M. Malik, et al. (1991). "Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction." Am J Cardiol 68(5): 434-439.
- Pagani, M. (2000). "Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy." Diabetes Nutr Metab 13(6): 341-346.
- Pagani, M., F. Lombardi, et al. (1986). "Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog." Circ Res 59(2): 178-193.
- Pavy-Le Traon, A., S. Fontaine, et al. (2010). "Cardiovascular autonomic neuropathy and other complications in type 1 diabetes." Clin Auton Res 20(3): 153-160.
- Persson, P. B. (1996). "Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction." Physiol Rev 76(1): 193-244.
- Petretta, M., D. Bonaduce, et al. (1997). "Heart rate variability as a measure of autonomic nervous system function in anorexia nervosa." Clin Cardiol 20(3): 219-224.
- Pieper, S., J. F. Brosschot, et al. (2010). "Prolonged cardiac effects of momentary assessed stressful events and worry episodes." Psychosom Med 72(6): 570-577.
- Pipilis, A., M. Flather, et al. (1991). "Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course." Am J Cardiol 67(13): 1137-1139.
- Platasa, M. M., Z. Nestorovic, et al. (2006). "Linear and non-linear heart rate variability measures in chronic and acute phase of anorexia nervosa." Clin Physiol Funct Imaging 26(1): 54-60.
- Post, R. M. (1992). "Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder." Am J Psychiatry 149(8): 999-1010.
- Rajendra Acharya, U., K. Paul Joseph, et al. (2006). "Heart rate variability: a review." Med Biol Eng Comput 44(12): 1031-1051.
- Ramaekers, D., H. Ector, et al. (1998). "Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective?" Eur Heart J 19(9): 1334-1341.

- Rechlin, T., M. Weis, et al. (1994). "Heart rate variability in depressed patients and differential effects of paroxetine and amitriptyline on cardiovascular autonomic functions." Pharmacopsychiatry 27(3): 124-128.
- Rechlin, T., M. Weis, et al. (1998). "Alterations of autonomic cardiac control in anorexia nervosa." Biol Psychiatry 43(5): 358-363.
- Rechlin, T., M. Weis, et al. (1994). "Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability?" J Affect Disord 32(4): 271-275.
- Rees, K., P. Bennett, et al. (2004). "Psychological interventions for coronary heart disease." Cochrane Database Syst Rev(2): CD002902.
- Rief, W., R. Shaw, et al. (1998). "Elevated levels of psychophysiological arousal and cortisol in patients with somatization syndrome." Psychosom Med 60(2): 198-203.
- Ruo, B., J. S. Rumsfeld, et al. (2003). "Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study." JAMA 290(2): 215-221.
- Rush, A. J., M. S. George, et al. (2000). "Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study." Biol Psychiatry 47(4): 276-286.
- Rush, A. J., H. A. Sackeim, et al. (2005). "Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study." Biol Psychiatry 58(5): 355-363.
- Rush, A. J. and S. E. Siefert (2009). "Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression." Exp Neurol 219(1): 36-43.
- Sampson, M. B., N. A. Mudaliar, et al. (1980). "Fetal heart rate variability as an indicator of fetal status." Postgrad Med 67(5): 207-210, 213-205.
- Scherer, P. (1994). "Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich." Herzschr Elektrophys 5: 15-18.
- Seckendorf, R. v. (2009). Auswirkungen eines 6-wöchigen Entspannungstrainings (Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) auf Blutdruck, Herzfrequenz und Herzratenvariabilität sowie psychologische Parameter (Stresserleben, Angst, Ärger) bei gesunden Probanden. Berlin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinischen Fakultät 24-32.
- Seller, H. (2007). Physiologie. Stuttgart, Thieme
- Shinba, T., N. Kariya, et al. (2008). "Decrease in heart rate variability response to task is related to anxiety and depressiveness in normal subjects." Psychiatry Clin Neurosci 62(5): 603-609.
- Siepmann, M. and W. Kirch (2010). "[Psychosomatic aspects of cardiac arrhythmias]." Med Klin (Munich) 105(7): 479-484.

- Stein, P. K., R. M. Carney, et al. (2000). "Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease." J Psychosom Res 48(4-5): 493-500.
- Steinbigler, P., R. Haberl, et al. (1998). "[Analysis of functional changes in ventricular late potentials for risk assessment of ventricular tachycardias after myocardial infarct]." Z Kardiol 87(6): 459-470.
- Su, S., R. Lampert, et al. (2010). "Common genes contribute to depressive symptoms and heart rate variability: the Twins Heart Study." Twin Res Hum Genet 13(1): 1-9.
- Szekely, A., P. Balog, et al. (2007). "Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery--a 4-year follow-up study." Psychosom Med 69(7): 625-631.
- Tan, G., T. K. Dao, et al. (2011). "Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study." Appl Psychophysiol Biofeedback 36(1): 27-35.
- Thayer, J. F. and J. F. Brosschot (2005). "Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain." Psychoneuroendocrinology 30(10): 1050-1058.
- Thayer, J. F., B. H. Friedman, et al. (1996). "Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry." Biol Psychiatry 39(4): 255-266.
- Thayer, J. F., M. Smith, et al. (1998). "Heart period variability and depressive symptoms: gender differences." Biol Psychiatry 44(4): 304-306.
- Thayer, J. F., S. S. Yamamoto, et al. (2010). "The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors." Int J Cardiol 141(2): 122-131.
- Thomas, S. A., E. Friedmann, et al. (1997). "Psychological factors and survival in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST): a reexamination." Am J Crit Care 6(2): 116-126.
- Trestman, R. L., R. Yehuda, et al. (1995). "Diurnal neuroendocrine and autonomic function in acute and remitted depressed male patients." Biol Psychiatry 37(7): 448-456.
- Tulen, J. H., J. A. Bruijn, et al. (1996). "Cardiovascular variability in major depressive disorder and effects of imipramine or mirtazapine (Org 3770)." J Clin Psychopharmacol 16(2): 135-145.
- Umetani, K., D. H. Singer, et al. (1998). "Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades." J Am Coll Cardiol 31(3): 593-601.
- Vaccarino, V., R. Lampert, et al. (2008). "Depressive symptoms and heart rate variability: evidence for a shared genetic substrate in a study of twins." Psychosom Med 70(6): 628-636.

- van der Kooy, K. G., H. P. van Hout, et al. (2006). "Differences in heart rate variability between depressed and non-depressed elderly." Int J Geriatr Psychiatry 21(2): 147-150.
- Vaschillo, E., P. Lehrer, et al. (2002). "Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system." Appl Psychophysiol Biofeedback 27(1): 1-27.
- Vieweg, W. V., M. A. Wood, et al. (2009). "Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly." Drugs Aging 26(12): 997-1012.
- Vogele, C., A. Hilbert, et al. (2009). "Dietary restriction, cardiac autonomic regulation and stress reactivity in bulimic women." Physiol Behav 98(1-2): 229-234.
- Weber C.S., Thayer J.F. , et al (2010)"Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine and immune markers." Eur J Appl Physiol109(2):201-211
- Weissman, M. M., J. S. Markowitz, et al. (1990). "Panic disorder and cardiovascular/cerebrovascular problems: results from a community survey." Am J Psychiatry 147(11): 1504-1508.
- Wolf, M. M., G. A. Varigos, et al. (1978). "Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction." Med J Aust 2(2): 52-53.
- Wu, Y., T. Nozaki, et al. (2004). "Physical and psychological factors influencing heart rate variability in anorexia nervosa." Eat Weight Disord 9(4): 296-299.
- Yeragani, V. K., R. Pohl, et al. (1991). "Heart rate variability in patients with major depression." Psychiatry Res 37(1): 35-46.
- Yeragani, V. K., R. Pohl, et al. (1993). "Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate." Psychiatry Res 46(1): 89-103.
- Yeragani, V. K., R. Pohl, et al. (2000). "Increased QT variability in patients with panic disorder and depression." Psychiatry Res 93(3): 225-235.
- Yeragani, V. K., M. Tancer, et al. (2003). "Heart rate and QT interval variability: abnormal alpha-2 adrenergic function in patients with panic disorder." Psychiatry Res 121(2): 185-196.
- Zheng, B. C. (1986). "Wang Shuhe, compiler of pulse classic." J Tradit Chin Med 6(1): 75-76.
- Zigmond, A. S. and R. P. Snaith (1983). "The hospital anxiety and depression scale." Acta Psychiatr Scand 67(6): 361-370.

## 7 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Juliane Bergt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Herzratenvariabilität im Verlauf stationärer psychosomatischer Behandlung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

## **8 Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. H.C. Deter, für die freundliche Überlassung des Themas und konstruktive und herzliche Begleitung. Ich danke Dr. Frank Zimmermann-Viehoff, für die geduldige Betreuung und wertvollen Ratschläge. Außerdem möchte ich den vielen verschiedenen Mitarbeitern der Psychosomatik danken, für Ihre Unterstützung während der Phase der Datenerhebung, aber auch für eine schöne Zeit mit dem Einblick in den Stationsalltag und vielen lebendigen Begegnungen und Momenten.

Schließlich gilt ein Dank Berit Wenk, Andreas Czech und Andra Fischer, die mir beim Entfitzen mancher statistischer Denk-Knoten in meinem Kopf beiseite standen und auch bei formalen Fragen eine große Hilfe waren, sowie anderen lieben Freunden für Geduld und Aufmunterung auf Ihre Weise. Und schließlich danke ich meiner lieben Familie für ihre besonders wertvolle Unterstützung in allen Lebenslagen.



## 9 Lebenslauf