

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Campus Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Herzratenvariabilität als Marker kardialer vagaler Aktivität
bei Patienten mit katatonen Schizophrenien im Vergleich zu Patienten
mit anderen schizophrenen oder schizophreniformen Störungen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Franz
aus Mainz

Datum der Promotion: 22.06.2014

INHALTSVERZEICHNIS

ABSTRACT	4
1 EINLEITUNG	6
1.1 Katatone Schizophrenien.....	7
1.1.1 Ursprung und Definition des Katatoniebegriffs	7
1.1.2 Ätiologie.....	8
1.1.3 Epidemiologie	8
1.1.4 Diagnostik schizophrener und schizophreniformer Störungen	9
1.1.5 Leonhard-Klassifikation.....	11
1.1.6 Therapie, Verlauf und Prognose.....	13
1.1.7 Vegetative Störungen und die maligne Katatonie.....	14
1.2 Grundlagen des vegetativen Nervensystems (VNS)	14
1.3 Herzratenvariabilität (HRV).....	16
1.3.1 Begriffserklärung und Bedeutung	16
1.3.2 Geschichtlicher Hintergrund und klinische Anwendung	16
1.3.3 Physiologische Grundlagen.....	18
1.3.4 Messung der HRV	20
1.3.5 Frequenzanalyse	20
1.3.6 Interpretation der Frequenzparameter	22
1.3.7 Einflussfaktoren auf die Herzratenvariabilität	23
1.3.8 Herzratenvariabilität bei katatonen und nicht-katatonen Schizophrenien.....	23
1.4 Fragestellung.....	25
2 PATIENTEN UND METHODEN.....	26
2.1 Patientenrekrutierung und Ethik	26
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.1.2 Einteilung der Fall- und Kontrollgruppen.....	28
2.1.3 Einteilung nach Medikation	29
2.2 Untersuchungsablauf	31
2.3 Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS)	31
2.4 Messung der HRV	33
2.4.1 Untersuchungsbedingungen	33
2.4.2 Aufzeichnung der R-R-Intervalle.....	33
2.4.3 Datenaufbereitung	34
2.4.4 Frequenzanalyse	35
2.5 Statistische Auswertung.....	37

3	ERGEBNISSE	39
3.1	Beschreibung der Gesamtstichprobe	39
3.2	Beschreibung der Fall- und Kontrollgruppen	40
3.2.1	Psychiatrische Komorbidität	41
3.2.2	Alters- und Geschlechterverteilung.....	43
3.2.3	Medikation	44
3.2.4	Angstsymptomatik (SAS)	48
3.3	Verteilung der HRV-Parameter in der Gesamtstichprobe	49
3.4	Mögliche Einflussfaktoren auf die HRV-Prüfvariable	53
3.4.1	Psychiatrische Komorbidität	53
3.4.2	Alters- und Geschlechterverteilung.....	54
3.4.3	Medikation	55
3.4.4	Angstsymptomatik (SAS)	56
3.5	Gruppenvergleich	57
3.6	Möglicher Einfluss einer Medikation mit Lorazepam	58
4	DISKUSSION	60
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	60
4.2	Zusammenhänge der HRV-Prüfvariablen mit möglichen Einflussfaktoren	60
4.2.1	Psychiatrische Komorbidität	60
4.2.2	Alters- und Geschlechterverteilung.....	61
4.2.3	Medikation	63
4.2.4	Angstsymptomatik (SAS)	66
4.3	Gruppenvergleich	67
4.4	Möglicher Einfluss einer Medikation mit Lorazepam	69
4.5	Methodendiskussion	70
4.6	Zusammenfassung und Ausblick	72
5	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	74
6	LITERATURVERZEICHNIS	75
7	ANHANG	84
7.1	Eidesstattliche Versicherung	84
7.2	Lebenslauf	85
7.3	Danksagung	86

Abstract

Einleitung: Die Herzratenvariabilität (HRV) ist eine einfache und nichtinvasive Methode, den Funktionszustand des vegetativen Nervensystems, vor allem des parasympathischen Anteils, zu beurteilen. Untersuchungen der HRV bei schizophrenen Patienten weisen auf eine reduzierte kardiale vagale Aktivität hin, die möglicherweise zum erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko dieser Patienten beiträgt. Bei katatonen Schizophrenien können vegetative Störungen im Fall der malignen Katatonie zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand der HRV erstmals zu untersuchen, ob Patienten mit katatonen Schizophrenien gegenüber Patienten mit anderen Schizophrenien und gegenüber Patienten mit schizophreniformen, d.h. akuten vorübergehenden psychotischen oder schizoaffektiven Störungen eine verminderte kardiale vagale Aktivität aufweisen.

Methodik: An insgesamt 70 Patienten, davon 21 mit der ICD-10-Diagnose katatone Schizophrenie (F20.2), 29 mit nicht-katatonen Schizophrenien (F20.0/F20.1) und 20 mit schizophreniformen Störungen (F23/F25) wurden fünfminütige HRV-Untersuchungen bei Taktatmung durchgeführt und mittels Frequenzanalysen ausgewertet. Prüfvariable war die hochfrequente Komponente der HRV (High Frequency Power, HF) in normalisierten Einheiten (HF_{norm}), die als indirektes Maß kardialer vagaler Aktivität gilt. Der mögliche Einfluss demographischer und klinischer Faktoren auf die HF_{norm} wurde in die Untersuchung einbezogen.

Ergebnisse: Es konnte kein signifikanter Unterschied der HF_{norm} zwischen Patienten mit katatonen und nicht-katatonen Schizophrenien festgestellt werden. Patienten mit Schizophrenien zeigten unabhängig vom katatonen oder nicht-katatonen Subtyp gegenüber Patienten mit schizophreniformen Störungen eine tendenziell verminderte HF_{norm} ($p \leq 0,1$). Unter Einbeziehung des Effekts einer adjuvanten Medikation mit Lorazepam, die die HF_{norm} signifikant reduzierte, war dieser tendenzielle Gruppenunterschied nicht mehr nachzuweisen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die kardiale vagale Aktivität nicht speziell beim katatonen Subtyp, sondern bei chronisch verlaufenden schizophrenen Erkrankungen generell beeinträchtigt ist. Ein möglicherweise vagolytischer Effekt Lorazepams wäre im Hinblick auf eine Kombination mit anderen HRV-wirksamen Psychopharmaka, insbesondere Antipsychotika, und einer dadurch möglichen Potenzierung kardialer Risikofaktoren bei bereits gefährdeten schizophrenen Patienten von klinischer Relevanz.

Background and Objectives: Heart rate variability (HRV) is a simple and noninvasive measure to estimate autonomic nervous system function, mainly the parasympathetic contribution. Previous studies of HRV in schizophrenia suggest a reduced cardiac vagal activity that might, to some extent, account for the increased risk of cardiovascular mortality in schizophrenic patients. In catatonic schizophrenia, autonomic dysfunction can bring about the rare but life-threatening syndrome of malignant catatonia. The aim of the present study was to investigate whether cardiac vagal activity as assessed by HRV is reduced in patients with catatonic schizophrenia compared to patients with other subtypes of schizophrenia, schizophreniform or schizoaffective disorders.

Methods: HRV was evaluated in 70 patients, 21 patients with catatonic schizophrenia (ICD-10 F20.2), 29 patients with non-catatonic schizophrenia (ICD-10 F20.0/F20.1) and 20 patients with schizophreniform or schizoaffective disorders (ICD-10 F23/F25) during a five-minute period of metronome-guided breathing. Frequency domain analyses were carried out and high frequency power (HF) was calculated in normalized units (HF_{norm}) as an indirect measure of cardiac vagal modulation.

Results: No significant difference in HF_{norm} could be found between patients with catatonic and non-catatonic schizophrenia. Patients with catatonic and non-catatonic schizophrenia demonstrated a non-significant trend towards lower HF_{norm} values in comparison to patients with schizophreniform or schizoaffective disorders ($p \leq 0.1$). Taking into account the significant reduction of HF_{norm} found in patients who received lorazepam as adjuvant therapy to antipsychotics or other psychotropic drugs, the aforementioned tendency was not seen anymore.

Conclusions: Impairment of cardiac parasympathetic function seems to be related to the chronic course of schizophrenia rather than to the catatonic subtype. A possible vagolytic effect of lorazepam would be clinically relevant particularly with regard to a combination with other psychotropic drugs affecting HRV such as antipsychotics. A potentiation of vagolytic effects might further increase cardiovascular risk factors in schizophrenic patients who are already at a high risk for cardiovascular mortality.

1 Einleitung

Im Verlauf vieler psychischer Erkrankungen treten vegetative Funktionsstörungen auf¹⁻³. Bei Schizophrenien sind vegetative Symptome häufig und können im Extremfall der malignen Katatonie lebensbedrohliche Ausmaße annehmen⁴. Auch die Behandlung mit Psychopharmaka kann Auswirkungen auf die autonome Regulation haben^{1,3}.

Eine Verschiebung des vegetativen Gleichgewichts hin zu erhöhter sympathischer oder reduzierter parasympathischer bzw. vagaler Aktivität wird mit dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod in Verbindung gebracht^{5,6} und könnte, neben lebensstil- und medikationsbedingten Faktoren, mitursächlich sein für das bis zu dreifach erhöhte kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko schizophrener Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung⁷.

Zur Beurteilung der sympathovagalen Regulation der Herzfrequenz hat sich die Messung der Herzratenvariabilität (HRV) als einfach durchzuführende, nichtinvasive Methode etabliert^{1,5,8}. Eine verminderte HRV ist Ausdruck eines vegetativen Ungleichgewichts im Sinne erhöhter sympathischer und verminderter vagaler Aktivität¹. HRV-Studien bei schizophrenen Patienten deuten bisher auf eine gegenüber Gesunden reduzierte kardiale vagale Aktivität hin^{1,9-12}.

Eine Untersuchung der HRV speziell bei katatonen Schizophrenien scheint insofern von Bedeutung, als die krankheitsbedingt starke Beeinflussung des vegetativen Nervensystems möglicherweise auf eine besondere Gefährdung durch kardiovaskuläre Komplikationen hinweisen könnte, die auch im Hinblick auf die Medikation zu beachten wäre. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit anhand der HRV erstmals die kardiale vagale Funktion von Patienten mit katatonen und nicht-katatonen schizophrenen und schizophreniformen (Definition s. 1.1.4) Störungen verglichen.

Im Folgenden werden die zum Verständnis der Arbeit notwendigen theoretischen Grundlagen der katatonen Schizophrenien, der nicht-katatonen schizophrenen und schizophreniformen Störungen, des vegetativen Nervensystems sowie der Herzratenvariabilität dargelegt.

1.1 Katatone Schizophrenien

1.1.1 Ursprung und Definition des Katatoniebegriffs

Der Begriff Katatonie geht auf den deutschen Psychiater Karl Ludwig Kahlbaum zurück, der 1874 die “Katatonie oder das Spannungsirresein” (von griechisch: κατά “von oben nach unten” und τόνοσ “Spannung”) als “eine Gehirnkrankheit mit cyclisch wechselndem Verlauf” beschrieb, die zunächst mit affektiven dann mit Denkstörungen einhergehe, als “wesentliche Symptome” aber motorische Störungen “mit dem allgemeinen Charakter des Krampfes” aufweise¹³. Die von Kahlbaum ursprünglich als nosologisch eigenständige Krankheitseinheit aufgefasste Katatonie mit allgemein guter Prognose¹³⁻¹⁵ wurde von Emil Kraepelin, neben der hebephrenen und der paranoiden, als eine Verlaufsform der “Dementia praecox” übernommen¹⁶ und von Eugen Bleuler der “Gruppe der Schizophrenien” zugeordnet^{14,17,18}.

Als schizophrener Subtyp fand die Katatonie auch Eingang in die großen, bis heute angewandten psychiatrischen Klassifikationssysteme, die *International Classification of Diseases* (ICD) der *World Health Organization* (WHO) und das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) der *American Psychiatric Association* (APA)¹⁹. Während des 20. Jahrhunderts änderte sich an der Einordnung der Katatonie als schizophrener Subtyp zunächst wenig. Erst seit in den 1970er Jahren der Nachweis erbracht werden konnte, dass katatone Symptome bei affektiven Erkrankungen weitaus häufiger auftreten als bei schizophrenen Störungen^{20,21}, und auch bei internistischen und neurologischen Erkrankungen (z.B. Epilepsie, zerebrale Infektionen, Intoxikationen) sowie bei Medikamentenkomplikationen zu beobachten sind²², wird die Katatonie wieder intensiv erforscht und diskutiert^{17,23}. In der im Mai 2013 veröffentlichten fünften Auflage des DSM wurde die von einigen amerikanischen Psychiatern²⁴ geforderte nosologische Trennung der Katatonie von der Schizophrenie erstmals verwirklicht²⁴⁻²⁷.

Heute werden als Katatonien ätiologisch unspezifische psychomotorische Syndrome mit charakteristischen Verhaltens- und vegetativen Symptomen bezeichnet^{17,28-30}. Eine allgemeingültige Definition oder ein einheitliches Instrument zur Erfassung katatoner Syndrome³¹ existiert bisher nicht^{17,30,32}, was die Vergleichbarkeit zwischen Studien erschwert.

In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff Katatonie nach der in Deutschland angewandten, aktuell gültigen Version der ICD-10 als schizophrener Subtyp definiert³³. Da es sich bei den Katatonien und wahrscheinlich auch den katatonen Schizophrenien um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen handelt^{34,35}, werden beide Begriffe in der Mehrzahl verwendet.

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie katatoner schizophrener Störungen ist, wie die der Schizophrenien, letztlich noch ungeklärt³⁶.

Neben umweltbedingten und genetischen Faktoren³⁷ wird aufgrund des Ansprechens katatoner Symptome auf Lorazepam eine gestörte Transmission des inhibitorischen Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (*Gamma-aminobutyric acid*, GABA) vermutet³⁸. Dabei scheint eine geringe Aktivität am GABA-A- und eine erhöhte Aktivität am GABA-B-Rezeptor die Vulnerabilität für motorische Hemmsymptome zu verstärken^{38,39}.

Da Antagonisten an Glutamat-Rezeptoren vom N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Typ bei Katatonien ebenfalls Wirkung zeigen, ist auch eine Dysfunktion des glutamatergen Transmittersystems wahrscheinlich⁴⁰. Zudem wird eine verminderte Dopamintransmission innerhalb der Basalganglien und deren Verbindung zu thalamokortikalen Regionen angenommen^{4,41}.

Einige Autoren fassen katatone Syndrome als eine Überlebensstrategie evolutionären Ursprungs auf^{25,26}. Der katatone Stupor stellt möglicherweise eine „Schreckstarre“ angesichts vitaler oder als vital empfundener Bedrohung dar⁴². Diese Hypothese würde die schon von Kahlbaum beschriebene extreme Angst der Patienten und die gute Wirksamkeit anxiolytischer Benzodiazepine gerade bei sehr ängstlichen Patienten erklären^{26,38}.

1.1.3 Epidemiologie

Wird die Katatonie als Syndrom unterschiedlicher Genese betrachtet, tritt sie nach neuesten Studien bei ca. 7% bis 17% der wegen akuter psychischer Störungen stationär aufgenommenen Patienten auf, von denen allerdings ungefähr die Hälfte eine affektive Grunderkrankung und nur ca. 20% schizophrene Störungen aufweisen^{28,43,44}.

Katatone Schizophrenien kommen in den Industrieländern gegenwärtig selten vor, sind jedoch in anderen Ländern nach wie vor häufig³³. Sie scheinen bei beiden Geschlechtern gleich häufig aufzutreten⁴⁵. In Deutschland ist der Anteil katatoner Schizophrenien am Gesamtaufkommen schizophrener Störungen von über 30% vor 1960 auf mittlerweile weniger als 10% zurückgegangen⁴⁶.

Diese anscheinend rückläufige Tendenz⁴⁷ ist unter anderem auf einen Wandel der Versorgungsstrukturen und die Einführung operationalisierter Diagnosesysteme zurückzuführen⁴⁸. Bei Anwendung der ICD-10 Kriterien für katatone Schizophrenien, die nur einen Ausschnitt der bei schizophrenen Patienten beobachteten motorischen Störungen umfassen¹⁷, werden weitaus weniger schizophrene Patienten dem katatonen Subtyp und stattdessen dem affektiven und schizoaffektiven Bereich zugeordnet⁴⁶, als es nach traditionellen Kriterien von Kahlbaum, Kraepelin, Kleist oder Leonhard der Fall wäre⁴⁸. Gründe für einen tatsächlichen Rückgang könnten verbesserte Behandlungsmöglichkeiten und der Einfluss von Infektionen auf die Prävalenz chronischer Katatonien sein^{28,44}. Seit Einführung der Antipsychotika sind zudem katatone von pharmakogenen Bewegungsstörungen oft schwer zu unterscheiden^{46,49}.

1.1.4 Diagnostik schizophrener und schizophreniformer Störungen

Im Folgenden werden die diagnostischen Leitlinien der *International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification, Version 2013 (ICD-10-GM-2013)* der WHO (1992) für die katatone Schizophrenie (F20.2) und weitere, in der vorliegenden Arbeit untersuchte Störungen dargestellt. Alle Angaben basieren auf der vom Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegebenen Übersetzung der ICD-10-GM-2013⁵⁰.

Katatone Schizophrenie (ICD-10 F20.2):

Im Vordergrund der katatonen Schizophrenie (ICD-10 F20.2) stehen psychomotorische Störungen im Sinne extrem verminderter oder gesteigerter Aktivität. Um die Diagnose einer katatonen Schizophrenie stellen zu können, sollten eine oder mehrere der folgenden Verhaltensweisen das klinische Bild beherrschen: Stupor oder Mutismus, Erregung, Haltungstereotypien, Negativismus, Rigidität, wächserne Biagsamkeit (*Flexibilitas cerea*) oder andere Symptome wie Befehlsautomatismus und verbale Perseveration.

Die allgemeinen diagnostischen Kriterien für Schizophrenie müssen erfüllt sein, da katatone Symptome auch im Rahmen von Gehirnerkrankungen, affektiven und Stoffwechselstörungen, sowie bei Alkohol- und Drogenmissbrauch auftreten können und daher die Diagnose einer Schizophrenie alleine nicht rechtfertigen.

Schizophrenie (ICD-10 F20):

Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie (ICD-10 F20) ist das deutliche Vorhandensein mindestens eines eindeutigen Symptoms 1 - 4 oder mindestens zwei der Symptome 5 – 8 fast ständig während eines Monats oder länger:

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen
4. Anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
6. Gedankenabreißen oder Einschiebungen mit Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen
7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien oder wächserne Biagsamkeit, Negativismus, Mutismus und Stupor
8. „Negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte, meist mit sozialem Rückzug, und verminderter sozialer Leistungsfähigkeit.

Nicht-katatone Schizophrenieformen (ICD-10 F20.0 und F20.2):

Das klinische Bild der paranoiden Schizophrenie (ICD-10 F20.0), der weltweit häufigsten Schizophrenieform, wird von Wahnvorstellungen und Halluzinationen beherrscht³³. Beim hebephrenen Subtyp (ICD-10 F20.1) stehen affektive Veränderungen wie Affektverflachung, Manierismen und läppische Gestimmtheit im Zentrum³³. Katatone Symptome bleiben bei paranoiden und hebephrenen Schizophrenieformen eher im Hintergrund. Auf weitere, in der Kategorie ICD-10 F20 aufgeführte, nicht-klassische Subtypen der Schizophrenie wird hier nicht näher eingegangen, da sie im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurden.

Weitere schizophreniforme Störungen (ICD-10 F23 und F25):

Die akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (ICD-10 F23) umfassen akut, d.h. innerhalb von maximal zwei Wochen, aufgetretene psychotische Störungen mit unterschiedlichem Erscheinungsbild und schizophrener Symptomatik, die in der Regel mit oder ohne Medikation innerhalb von vier Wochen vollständig remittieren.

Bei den schizoaffectiven Störungen (ICD-10 F25) handelt es sich um episodisch auftretende Störungen mit gleichzeitig schizophrener und manischer (ICD-10 F25.0), depressiver (ICD-10 F25.1) oder gemischt affektiver Symptomatik (ICD-10 F25.2), die weder die Kriterien für eine Schizophrenie, noch für eine depressive oder manische Episode erfüllen.

Die ICD-10-Diagnosen F23.1 (akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie), F23.2 (akute schizophreniforme psychotische Störung) und F25 (schizoaffective Störung), die alle mit schizophrenen Symptomen einhergehen, die kürzer als einen Monat andauern und insofern die für die ICD-10-Diagnose einer Schizophrenie erforderliche Mindesterkrankungsdauer unterschreiten, werden in der vorliegenden Arbeit zusammenfassend als „schizophreniforme“ Störungen bezeichnet.

1.1.5 Leonhard-Klassifikation

In den Kriterien operationalisierter Klassifikationssysteme wie der ICD wird der klinisch oft unterschiedliche, akute vorübergehende oder chronische Verlauf katatoner Schizophrenien nicht berücksichtigt²⁸. Die der ICD-10 immer noch zugrundeliegende Subgruppeneinteilung Kraepelins wurde zudem bisher nicht systematisch validiert³⁰.

Eine nach klinischen, ätiologischen und prognostischen Gesichtspunkten wesentlich differenziertere Nosologie der Psychosen, insbesondere der Katatonien, bietet die „Aufteilung der endogenen Psychosen“ nach Karl Leonhard³⁵, in der sich auch die Erkenntnisse Carl Wernickes und Karl Kleists zu psychomotorischen Störungen wiederfinden¹⁹. Die Einteilung der Kontrollgruppen (s. 2.1.2) erfolgte nach ICD-10-Kriterien unter Zuhilfenahme der Leonhard-Klassifikation, die daher im Folgenden skizziert wird.

Die Schizophrenien werden bei Leonhard, anlehnend an neurologische Systemerkrankungen, in schubförmig verlaufende „unsystematische“ und chronisch progrediente „systematische“ Formen aufgeteilt³⁵. Von diesen werden die akut und bipolar-schizophreniform verlaufenden, vollständig remittierenden „zykloiden“ Psychosen abgegrenzt¹⁹.

Nach Leonhard umfassen die katatonen Schizophrenien im eigentlichen Sinn die zu den unsystematischen Schizophrenien zählende periodische Katatonie, sowie insgesamt sechs chronisch progressive, systematische Katatonieformen^{35,51}.

Von den katatonen Schizophrenien mit prognostisch ungünstigem Verlauf werden die “Motilitätspsychosen” abgegrenzt, die zu den zykliden Psychosen gehören und nach einer akut verlaufenden Krankheitsphase ohne Residualsymptomatik ausheilen (s. Tabelle 1)³⁵.

Tabelle 1: *Klassifikation katatoner Psychosen nach Karl Leonhard*

Zykloide Psychosen	Klassische Schizophrenien	
	unsystematische Schizophrenien	systematische Schizophrenien
Motilitätspsychose	Periodische Katatonie	6 katatone Formen, z.B. parakinetische Katatonie

Die nosologische Trennung der katatonen Schizophrenien von den Motilitätspsychosen ermöglicht für Betroffene nicht nur eine genauere Einschätzung ihrer Prognose als es bei einer Konfrontation mit der Diagnose „Schizophrenie“ der Fall wäre, sie hat auch therapeutische Konsequenzen. Eine immer spontan abheilende Motilitätspsychose sollte beispielsweise nur in der Akutphase medikamentös behandelt werden, eine Dauermedikation könnte hier schaden³⁵.

Leonhards komplexes und genaue psychopathologische Beobachtung erforderndes Klassifikationssystem fand international kaum Beachtung. In den letzten Jahren konnte die Katatonieforschung allerdings viele der Annahmen Leonhards bestätigen^{30,34}. So konnte sowohl die von Leonhard vermutete genetische Disposition der periodischen Katatonie, als auch ein Zusammenhang systematischer Schizophrenienformen mit maternalen Infekten im zweiten Trimenon nachgewiesen werden^{37,51}. Leonhards Unterteilung in systematische und unsystematische Schizophrenieformen findet in der ICD-10 keine Entsprechung⁵⁰. Die zykliden Psychosen finden sich unter anderem in den Kategorien F23 (akute vorübergehende psychotische Störungen) und F25 (schizoaffektive Störungen) wieder⁵², die in der ICD-10 ebenfalls von den Schizophrenien (F20) abgegrenzt werden (s. 1.1.4). Insbesondere die erst mit der ICD-10 eingeführte diagnostische Kategorie F23 ist jedoch noch nicht ausreichend validiert^{53,54}.

1.1.6 Therapie, Verlauf und Prognose

Die hochdosierte Gabe von Lorazepam hat sich in der Behandlung akuter katatoner Syndrome, insbesondere derer, die mit motorischen Hemmsymptomen einhergehen, durchgesetzt^{36,38,43}. Das nebenwirkungsarme und in 60-80% aller Fälle wirksame Lorazepam wird wegen seiner hohen Bindungsaffinität zum GABA-A-Rezeptor (s. 1.1.2) gegenüber anderen Benzodiazepinen bevorzugt^{32,55,56}.

Nach der durch Lorazepam evozierten psychomotorischen Lockerung kann bei zugrundeliegender schizophrener Erkrankung die Kombination mit einem Antipsychotikum eingeleitet werden, wobei zuvor im Einzelfall differenzialdiagnostisch ein malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) auszuschließen ist (s. 1.1.7)⁵⁷. Bei Nichtansprechen auf Lorazepam wird alternativ im Einzelfall auch ein Therapieversuch mit Anticholinergika, Dopaminagonisten oder NMDA-Antagonisten wie Amantadin empfohlen^{28,40}. Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ist als Therapie der Wahl eher den Katatonieformen mit schwerer vegetativer Dysregulation⁵⁷ vorbehalten (s. 1.1.7), kann aber bei pharmakogen induzierten Katatonien oder medikamentöser Therapieresistenz gerechtfertigt sein²⁸.

Bei chronischen Katatonien im Rahmen einer schizophrenen Erkrankung konnte ein positiver Einfluss von Benzodiazepinen nicht gezeigt werden^{55,57,58}. Hier sind oft atypische Antipsychotika wie Clozapin mit vergleichsweise sehr geringer Prävalenz von extrapyramidal-motorischen Störungen (EPMS) hilfreich. Clozapin wird auch bei Wiederaufnahme einer neuroleptischen Therapie nach MNS empfohlen⁵⁹. Von konventionellen Antipsychotika (z.B. Haloperidol) als erste Therapieoption ist aufgrund der potenziellen Auslösung eines MNS heute eher abzusehen²⁸. Zur Langzeitstabilisierung kommen zusätzlich Stimmungsstabilisatoren wie Lithium, Valproat oder Carbamazepin zum Einsatz²⁸.

Verlauf und Prognose katatoner Syndrome sind je nach zugrundeliegender Erkrankung verschieden⁶⁰. Auch bei den katatonen Schizophrenien variiert die Prognose entsprechend der Heterogenität dieser Erkrankungen, ist jedoch gegenüber anderen schizophrenen Subtypen insgesamt als günstiger anzusehen^{36,60}.

1.1.7 Vegetative Störungen und die maligne Katatonie

Vegetative Symptome sind in den ICD-10-Kriterien für katatone und andere Schizophrenien nicht aufgeführt (s. 1.1.4)⁵⁰, obwohl sie, z.B. in Form von Herzfrequenzänderungen oder Schlafstörungen, bei schizophrenen Störungen generell häufig auftreten und im Fall der malignen, febrilen oder perniziösen Katatonie zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können^{4,28,36}.

Die bei ihrer Erstbeschreibung von Stauder 1934 noch fast immer zum Tod führende⁶¹ und daher als „tödliche Katatonie“⁶² bezeichnete maligne Katatonie geht mit katatonem Stupor oder extremer motorischer Unruhe, Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma und ausgeprägten vegetativen Funktionsstörungen einher, die insbesondere die Thermo- und die Kreislaufregulation betreffen (Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe und Hypertonie)⁶³.

Die schwerste Manifestation der Katatonien ist mit der EKT heute besser behandelbar und zudem seit Einführung der Psychopharmaka seltener geworden⁴. Allerdings kann eine Behandlung mit Antipsychotika eine zwar seltene, aber ebenfalls lebensbedrohliche und der malignen Katatonie ähnliche Komplikation, das MNS, hervorrufen, das von einigen Autoren als eine antipsychotika-induzierte Form der malignen Katatonien aufgefasst wird^{4,64}. Die klinisch oft schwierige Unterscheidung der malignen Katatonie vom MNS stellt den behandelnden Arzt vor ein sog. „katatonies Dilemma“, da im Fall der malignen Katatonie die antipsychotische Medikation fortgesetzt, beim MNS jedoch abgesetzt werden muss^{28,36,59}. Pathophysiologisch scheinen sowohl die malignen Katatonien, als auch das MNS auf eine zentrale, dopaminerge Blockade zurückzuführen zu sein, die eine reaktiv erhöhte sympathische Aktivität zur Folge haben und die vegetative Entgleisung erklären könnte⁶¹.

1.2 Grundlagen des vegetativen Nervensystems (VNS)

Das autonome oder vegetative Nervensystem (VNS) sorgt für die Anpassung der Organfunktionen an stets wechselnde Bedingungen⁶⁵. Bei der Innervation der inneren Organe wirken Sympathikus und Parasympathikus, die zwei efferenten Anteile des peripheren VNS, oft, aber nicht immer funktionell antagonistisch⁶⁵. Sie können gleichzeitig oder unabhängig voneinander aktiviert oder inhibiert werden, und die Hemmung eines Systems führt nicht notwendigerweise zur Aktivierung des anderen⁸.

Am Herz bewirkt der Sympathikus eine Erhöhung von Herzfrequenz, Kontraktionskraft und Erregungsleitungsgeschwindigkeit, wohingegen der Parasympathikus über den Nervus vagus am Sinusknoten die Herzfrequenz und am AV-Knoten die Erregungsüberleitung verlangsamt⁶⁵.

Der afferente, viszerosensible Teil des peripheren VNS leitet fortwährend Informationen aus den inneren Organen zum Rückenmark oder in den viszeroafferenten Kernkomplex der Nuclei tractus solitarii (NTS) im Hirnstamm, wo sie zentral verarbeitet und reflektorisch auf sympathische und parasympathische Zentren verschaltet werden⁶⁵. Eine kontinuierlich bestehende Grundaktivität, der sog. vegetative Tonus, wird von den sympathischen Kerngebieten der ventrolateralen Medulla oblongata, und den parasympathischen Kerngebieten des Nucleus dorsalis n. vagi und ambiguus aus unterhalten⁶⁶. Der Grundtonus sympathischer und parasympathischer kardialer Efferenzen wird über Verbindungen zwischen Atem- und Kreislaufzentrum auf Hirnstammebene atemsynchron moduliert⁶⁶ (s. 1.3.3).

Übergeordnetes vegetatives Steuer- und Koordinationszentrum ist der Hypothalamus, über den auch andere Gehirnregionen, insbesondere das limbische System, Einfluss auf das VNS nehmen können⁶⁵. So lösen Emotionen wie Wut oder Angst eine den Körper in Alarmbereitschaft versetzende Stressreaktion aus, die mit entsprechenden vegetativ gesteuerten Organreaktionen, z.B. einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, einhergeht^{65,66}. An der Regulation der Herztätigkeit sind neben dem limbischen System auch der insuläre und präfrontale Kortex beteiligt. Eine zerebrale Beteiligung könnte den Einfluss psychischer Erkrankungen auf das VNS erklären, die sich dadurch auf das Herz-Kreislaufsystem auswirken können¹.

Seitdem experimentell nachgewiesen werden konnte, dass ein vegetatives Ungleichgewicht im Sinne sympathischer Hyper- oder parasympathischer Hypoaktivität mit einer Neigung zu ventrikulären Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod assoziiert ist, hat die Untersuchung vegetativer Aktivität in verschiedenen Bereichen der Medizin an Bedeutung gewonnen⁵. Eine einfache und nichtinvasive Methode, die vegetative, insbesondere die parasympathische Modulation der Herztätigkeit anhand der Auswertung eines digitalen EKGs zu beurteilen, stellt die Herzratenvariabilität dar.

1.3 Herzratenvariabilität (HRV)

1.3.1 Begriffserklärung und Bedeutung

Unter dem Begriff Herzfrequenz- oder, in Anlehnung an das Englische, Herzratenvariabilität (HRV) versteht man Schwankungen der Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten¹.

Da die physiologische Variation der Herzfrequenz vor allem vegetative Einflüsse auf den Sinusknoten widerspiegelt, kann die HRV als Maß für den aktuellen Funktionszustand des VNS herangezogen werden¹. Die Messung der HRV hat sich als einfache und nichtinvasive Methode zur quantitativen Bestimmung neurovegetativer Aktivität etabliert⁵. Sie gibt weniger Auskunft über die absolute Höhe des vegetativen Tonus, als über das Ausmaß der Fluktuationen der sich stets wechselseitig beeinflussenden sympathischen und parasympathischen Einflüsse auf die Herztätigkeit⁵. Generell zeigt eine reduzierte HRV (im Extremfall eine „Pulsstarre“) eine prognostisch ungünstige Verminderung des Vagotonus oder ein Überwiegen sympathischer Aktivität an⁶⁷. Eine ausgeprägte HRV ist hingegen Ausdruck einer guten Anpassungsfähigkeit des Organismus an äußere Anforderungen¹. Dabei bildet die HRV, zumindest unter Ruhebedingungen, vor allem parasympathische Einflüsse ab^{1,5}. Die HRV lässt sich zur Früherkennung und prognostischen Einschätzung von Krankheiten nutzen, die sich über das VNS auf das Herz-Kreislaufsystem auswirken⁵.

1.3.2 Geschichtlicher Hintergrund und klinische Anwendung

Bereits lange vor Erfindung der Elektrokardiographie scheint Ärzten die Bedeutung eines variablen Herzrhythmus für den Gesundheitszustand ihrer Patienten bewusst gewesen zu sein⁸. Zu den frühesten wissenschaftlichen Dokumenten über die HRV zählen tierexperimentelle Befunde von Carl Ludwig, der in seinen „Beiträge(n) zur Kenntnis des Einflusses der Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortensystem“ beim Hund 1847 das Phänomen der respiratorischen Sinusarrhythmie (s. 1.3.3) beschrieb⁶⁸.

Die klinische Relevanz der HRV wurde in den 1960er Jahren in der Geburtshilfe deutlich, als nachgewiesen werden konnte, dass eine Veränderung der Herzschlagintervalle noch vor einer Änderung der Herzfrequenz selbst eine fetale Hypoxie anzeigt⁵. Ewing *et al.* entwickelten in den 1970er Jahren eine HRV-Testbatterie zur Frühdiagnostik einer diabetischen Polyneuropathie⁶⁹.

Nachdem Wolf *et al.* 1977 erstmals einen Zusammenhang zwischen erniedrigter HRV und Mortalität nach Herzinfarkt aufdecken konnten⁷⁰, wurde die HRV als starker und unabhängiger Vorhersagewert für das Mortalitätsrisiko nach akutem Myokardinfarkt in den späten 1980er Jahren bestätigt^{5,71}. Die Einführung der Frequenzbereichsmethoden mittels Leistungsspektralanalyse (*power spectral analysis*, s. 1.3.4) erleichterte schließlich das Verständnis vegetativer Einflüsse bei der Entstehung der HRV⁷²⁻⁷⁵.

Mittlerweile ist die HRV als Risikoparameter für arrhythmiebedingte Komplikationen und Mortalität bei Patienten nach Herzinfarkt⁷⁶, bei Herzinsuffizienz⁷⁷, aber auch bei Patienten ohne bestehende Herzerkrankung⁷⁸ anerkannt. Sie wird zudem zur Frühdiagnostik der diabetischen Neuropathie angewandt⁵. Die Anwendung der HRV als Routineparameter im klinischen Alltag wird bisher noch durch fehlende Referenzwerte und Kenntnisse über physiologische Korrelate einzelner HRV-Parameter sowie die Beeinflussung durch Medikamente erschwert^{2,5}. Um Standards für die Messung und Interpretation der HRV in Klinik und Forschung zu schaffen, wurde 1996 eine *Task Force* der *European Society of Cardiology* und der *North American Society of Pacing and Electrophysiology* gegründet, an deren Richtlinien sich auch die vorliegende Arbeit orientiert⁵.

Da auch psychische Erkrankungen und deren psychopharmakologische Therapie zu vegetativen Funktionsstörungen und, möglicherweise dadurch, zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität führen können, wird die HRV in der psychiatrischen Forschung ebenfalls eingesetzt¹⁻³. Dabei wird bisher vor allem ein möglicher Zusammenhang zwischen reduzierter HRV und erhöhtem kardial bedingten Mortalitätsrisiko bei herzkranken und -gesunden Patienten mit Depressionen diskutiert^{1,79}. Mit der HRV bei Schizophrenien befassten sich bisher vergleichsweise wenige Studien¹ (s. 1.3.7). Bei einer Pubmed-Recherche vom 18.09.2013 fanden sich 668 Einträge zu „heart rate variability AND depression“ und demgegenüber nur 77 Einträge zu „heart rate variability AND schizophrenia“.

1.3.3 Physiologische Grundlagen

Das Herz verfügt über ein eigenes Erregungsbildungs- und -leitungssystem, dessen Zellen die Fähigkeit zur Spontandepolarisation besitzen. Primärer Schrittmacher ist der Sinusknoten⁶⁶.

Der autonom generierte Herzrhythmus unterliegt den modulierenden Einflüssen von Sympathikus und Parasympathikus, die die Herzfrequenz in Sekunden bis Minuten den wechselnden Anforderungen von Organismus und Umwelt anpassen⁷³. Auch im Ruhezustand interagieren sympathische und parasympathische Anteile des VNS ständig⁵, wobei eine erhöhte intrinsische Herzfrequenz nach pharmakologischer Blockade des VNS zeigt, dass der Einfluss des Parasympathikus in Ruhe überwiegt^{66,80,81}. Unter Ruhebedingungen repräsentiert demnach auch die HRV größtenteils vagale Modulationen der Herzfrequenz⁵.

Sympathische und parasympathische Efferenzen entfalten ihre Wirkung auf die Frequenz der Aktionspotentiale im Sinusknoten, indem sie die Ionenleitfähigkeit der Schrittmacherzellen und dadurch die Geschwindigkeit ihrer Spontandepolarisation verändern⁶⁶.

Der Parasympathikus übt über die Ausschüttung von Acetylcholin (ACh) an postganglionären Nervenendigungen des Nervus vagus am Sinusknoten einen unmittelbar hemmenden Einfluss auf die Herzfrequenz aus⁶⁶. Durch die Bindung von ACh an muskarinerge Cholinozeptoren der Schrittmacherzellen werden unter anderem rezeptorgesteuerte transmembranäre Kaliumkanäle aktiviert und dadurch die Kaliumleitfähigkeit erhöht, was mit sofortiger Wirkung zu einer verlangsamten diastolischen Depolarisation führt⁸². Der Effekt eines parasympathischen Impulses hält nur kurz an, da die hohe Konzentration von ACh-Esterase am Sinusknoten zu einer schnellen Hydrolyse des freigesetzten ACh führt⁵.

Demgegenüber beschleunigt der Sympathikus die Herzfrequenz über Noradrenalin aus den Nervenfasern am Sinusknoten oder Adrenalin aus dem Nebennierenmark⁸. Nach der Aktivierung von β -Adrenozeptoren kommt es zu einer cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat)-vermittelten Phosphorylierung von Membranproteinen und einer dadurch bedingten Zunahme der langsamen diastolischen Depolarisation^{5,8}.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Signaltransduktionswege bewirkt der Parasympathikus innerhalb von Sekundenbruchteilen eine Senkung der Herzfrequenz, während eine Antwort auf sympathische Stimulation um ein paar Sekunden verzögert eintritt^{5,8}. Die atemsynchrone, inspiratorische Zu- und expiratorische Abnahme der Herzfrequenz, die sog. Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA), wird demnach größtenteils durch den schnelleren Vagus vermittelt^{8,83}.

Mittels experimenteller Vago- bzw. Sympathikolyse konnte nachgewiesen werden, dass bei Atemfrequenzen über 0,15 Hz (entsprechen 9 Atemzügen pro Minute) die RSA primär durch eine inspiratorische Hemmung vagaler kardialer Aktivität zustande kommt^{75,84}. Erst bei niedrigeren Atemfrequenzen von unter 9/min ($< 0,15$ Hz) sind auch sympathische Einflüsse beteiligt^{75,84}. Misst man also die RSA, die Teil der hochfrequenten Komponente der HRV ist (High Frequency Power, s. 1.3.5) bei physiologischen Atemfrequenzen (> 9 /min), lässt sich von ihrem Ausmaß indirekt auf den Vagotonus schließen⁸⁴⁻⁸⁶.

Es werden zentrale und periphere, einander ergänzende Entstehungsmechanismen der RSA diskutiert^{87,88}. Wahrscheinlich dient sie einem effizienteren Gasaustausch, indem sie die Perfusion bei jedem Atemzug der alveolären Ventilation anpasst und unnötige Herzschläge während der Expiration unterdrückt⁸⁹. Die RSA nimmt mit zunehmendem Alter an Amplitude ab und lässt sich verstärkt bei langsamer und tiefer Atmung beobachten⁸⁴. Dabei ist die RSA stärker abhängig von der Atemfrequenz als vom Atemzugvolumen⁸.

Bei der Kontrolle des Herzrhythmus ist das VNS in periphere Reflex- und Feedbackmechanismen eingebunden. Hier ist der arterielle Baroreflex zu nennen, der, etwa im Rahmen der Orthostasereaktion, für die Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks sorgt. Er wird von Barorezeptoren in Aortenbogen und Karotissinus gesteuert, die bei erhöhtem Blutdruck eine Dehnung der Gefäßwand registrieren und ein entsprechend verstärktes Signal an den NTS senden⁸. Reflektorisch wird daraufhin der Sympathikus gehemmt und der Parasympathikus angeregt, was unter anderem über eine Senkung der Herzfrequenz zur Normalisierung des Blutdrucks führt⁸.

Schließlich beeinflussen auch humorale Faktoren wie das Renin-Angiotensin-System und zirkulierende Katecholamine die Herzfrequenz^{8,73}. Ein, vermutlich durch die atemabhängige mechanische Dehnung des Sinusknotens bedingter, intrinsischer Mechanismus führt auch am denervierten Herzen (z.B. nach Transplantation oder durch pharmakologische Blockade) zu geringen, atemabhängigen Oszillationen der Herzfrequenz⁹⁰.

1.3.4 Messung der HRV

Die HRV kann mittels einer konventionellen EKG-Ableitung oder, wie in der vorliegenden Untersuchung, mit Hilfe eines Pulsmessgeräts (s. 2.4.2) einfach und nichtinvasiv erfasst werden. Die zur Berechnung der HRV notwendigen Abstände aufeinanderfolgender Herzschläge können anhand der R-Zacken im EKG, die als Teil des QRS-Komplexes die Kammererregung abbilden, millisekundengenau ermittelt werden⁶⁶. Grundlage weiterer Berechnungen ist die, als Funktion der R-R-Intervallanzahl dargestellte, R-R-Zeitreihe⁷².

Die digitalisierten EKG-Rohdaten werden mit Hilfe einer Auswertesoftware von Extrasystolen und Artefakten bereinigt und, je nach Auswerteverfahren, weiter aufbereitet (s. 2.4.3). Da die HRV, aber auch die Häufigkeit von Störsignalen, mit zunehmender Analysedauer ansteigt, sollten nur HRV-Analysen aus EKG-Abschnitten gleicher Länge verglichen werden⁵. Je nach Fragestellung wird eine standardisierte Aufzeichnungsdauer von 24 Stunden für Langzeitaufzeichnungen oder fünf Minuten bei Kurzaufzeichnungen empfohlen⁵.

Bei der Analyse der HRV unterscheidet man traditionell zwei Hauptverfahren, Zeit- (*time domain*) und Frequenzbereichsmethoden (*frequency domain methods*). Bei Analysen im Zeitbereich wird die HRV anhand deskriptiv-statistischer Methoden charakterisiert⁸. Berechnet werden Mittelwerte und Standardabweichungen der R-R-Intervalle. Die vergleichsweise einfach zu berechnenden und wenig artefaktanfälligen Parameter des Zeitbereichs liefern globale Aussagen über die Gesamtvariabilität⁸. Neben linearen Zeit- und Frequenzmethoden ist auch eine Analyse nicht-linearer Phänomene möglich (z.B. mittels Poincaré-Plot), die allerdings noch weiterer Entwicklung bedarf⁵ und in dieser Studie nicht verwendet wurde.

1.3.5 Frequenzanalyse

Die Analyse im Frequenzbereich erlaubt eine differenzierte Beurteilung sympathischer und parasympathischer Einflüsse am Sinusknoten^{8,91}. Die HRV wird hier als Summe periodisch wiederkehrender Schwingungen mit unterschiedlichen Frequenzen aufgefasst, denen sich größtenteils einzelne, der HRV zugrundeliegende, physiologische Prozesse zuordnen lassen (vgl. 1.3.3). Mittels spektralanalytischer Verfahren wird das Gesamtsignal HRV in seine Frequenzkomponenten zerlegt und in einem Leistungsdichtespektrum die Verteilung der Leistung bzw. Power (Varianz der R-R-Intervalle in ms²) als Funktion der Frequenz in Hertz (Hz, Schwingungen pro Sekunde) dargestellt^{5,73,92} (s. Abb. 1⁵).

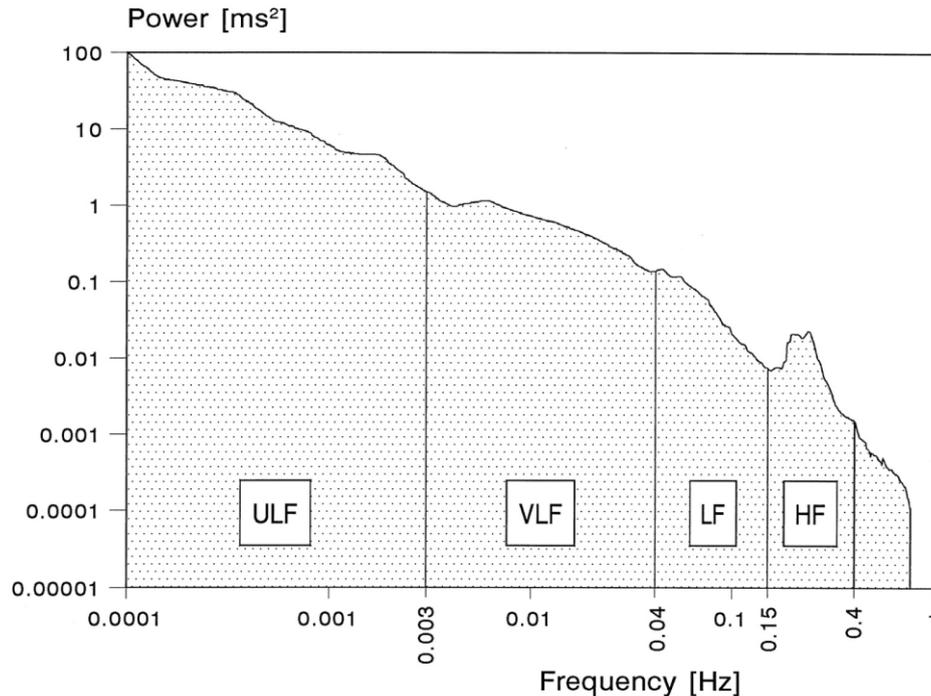


Abb. 1: Beispiel eines Leistungsdichtespektrums aus einer 24-Stunden-Messung der Herzratenvariabilität (ULF = Ultra Low Frequency Power, VLF = Very Low Frequency Power, LF = Low Frequency Power, HF = High Frequency Power, Hz = Hertz, ms = Millisekunden)

Die spektralanalytischen Schätzverfahren zur Ermittlung der Power werden allgemein als nicht-parametrisch oder parametrisch klassifiziert⁵. Am häufigsten finden die nicht-parametrische Fast Fourier Transformation (FFT) und parametrische Verfahren der modellgestützten, autoregressiven Korrelation (AR) Anwendung. Beide Methoden liefern zwar qualitativ gleichwertige Ergebnisse, bei der Spektralanalyse kurzer Datensätze erzielt die AR aber eine höhere zeitliche Auflösung als die FFT, weshalb sie, wie bei vielen klinischen HRV-Studien, in dieser Arbeit bevorzugt wurde^{93,94}. Die sog. Modellordnung der AR bezeichnet die Anzahl an R-R-Intervallen, anhand derer die Dauer eines R-R-Intervalls geschätzt wird. Ein Modell 16. Ordnung hat sich bei der HRV-Frequenzanalyse bewährt^{91,93}.

Voraussetzung für eine Spektralanalyse sind, neben Artefaktfreiheit und konstanten Abständen einzelner Datenpunkte (Äquidistanz), eine Konstanz von Mittelwert und Varianz innerhalb der Zeitreihe (Stationarität)⁸, so dass die Daten zunächst resampled und artefakt- und trendbereinigt werden müssen (s. 2.4.3). Um die Wahrscheinlichkeit stationärer Bedingungen zu erhöhen, sollte der Analysezeitraum zudem möglichst gering gehalten und die Frequenzanalyse bevorzugt bei EKG-Kurzzeitaufzeichnungen eingesetzt werden⁵.

1.3.6 Interpretation der Frequenzparameter

Aus HRV-Kurzzeitaufzeichnungen werden üblicherweise die spektrale Gesamt-Power (*total power* $\leq 0,4$ Hz) sowie die Power für drei Hauptfrequenzbereiche getrennt bestimmt. Diese reichen von der *very low frequency* (VLF-) ($\leq 0,04$ Hz), über die *low frequency* (LF-) (0,04 - 0,15 Hz) bis hin zur *high frequency* (HF-) Bande (0,15 – 0,4 Hz). Der Quotient aus LF und HF wird als LF/HF Ratio bezeichnet.

Die hochfrequente Komponente (High Frequency Power, HF) der HRV reflektiert größtenteils die atemabhängige, vagal modulierte RSA (s. 1.3.3)^{5,8,73,75}. Da bei Atemfrequenzen $< 9/\text{min}$ ($9/\text{min} = 0,15$ Hz) die HRV nicht nur parasympathische, sondern auch sympathische Einflüsse abbildet⁹⁵ (s. 1.3.3), wird von vielen Autoren eine metronomgesteuerte Kontrolle der Atmung bei Frequenzen empfohlen, die in das gewählte HF-Band fallen (0,15 – 0,4 Hz)^{8,84,96,97}.

Umstritten ist die Bedeutung des LF-Bandes, das von einigen Autoren als Indikator rein sympathischer Modulationen betrachtet wird^{72,92}, allerdings auch parasympathische Einflüsse (z.B. innerhalb der Baroreflexantwort, oder bei Atemfrequenzen $< 9/\text{min}$) enthält^{8,73,75,97}. Dementsprechend wird der LF/HF-Quotient entweder als Ausdruck der sympathovagalen Balance^{72,98} oder der sympathischen Modulation interpretiert^{5,8,75}.

Der physiologische Ursprung der VLF-Komponente, die den größten Teil der Gesamt-Power ausmacht, ist noch unklar. Untersuchungen deuten auf einen Einfluss thermoregulatorischer Prozesse, vasomotorischer Aktivitäten und des Renin-Angiotensin-Systems hin^{1,8}. Die Interpretation der VLF aus Kurzzeitmessungen sollte vermieden werden, da sich die darin enthaltenen Komponenten durch Trendbereinigungsverfahren stark verändern⁵.

Eine *ultra-low frequency*-Komponente (ULF) wird nur bei Langzeitmessungen der HRV über 24 Stunden angegeben (s. Abb. 1) und ist wie die VLF unklaren Ursprungs⁵.

Insgesamt erlaubt die Frequenzanalyse der HRV eine quantitative Beurteilung parasympathischer⁷⁵, weniger jedoch sympathischer Aktivität, da hier ein eindeutiger Parameter fehlt^{8,99}. Die Angabe der Power erfolgt üblicherweise in absoluten Werten (ms^2). HF und LF können zusätzlich in relativen bzw. normalisierten Werten (*normalized units*, n.u.) angegeben werden (HF_{norm} und LF_{norm}). Die Parameter HF_{norm} und LF_{norm} stellen den relativen Anteil von LF bzw. HF an der Gesamt-Power abzüglich der VLF dar. Die Angabe von HF und LF in Relation zur Gesamt-Power verdeutlicht das reziprok kontrollierte Verhalten beider Anteile des VNS^{5,98}. Zudem minimiert die Normalisierung die hohen interindividuellen Schwankungen der Gesamt-Power, was die Daten unterschiedlicher Patienten vergleichbar macht⁵.

1.3.7 Einflussfaktoren auf die Herzratenvariabilität

Das VNS und damit die HRV werden von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusst, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen^{2,91}. Im Gegensatz zu den Zeitbereichswerten können Parameter der Frequenzanalyse fünfminütiger HRV-Messungen unabhängig von der Herzfrequenz betrachtet werden¹⁰⁰. Hinsichtlich Aufzeichnungsdauer, Körperposition, Tageszeit und Atmung sollte die HRV unter standardisierten Bedingungen untersucht werden^{2,5}. Weitere mögliche HRV-Einflussfaktoren sind Alter¹⁰⁰, Geschlecht¹⁰⁰, Trainingszustand¹⁰¹, Körpergewicht bzw. BMI¹⁰² und Menstruationszyklus¹⁰³, der Konsum von Koffein¹⁰⁴, Alkohol, Nikotin und Drogen⁹¹, psychischer Stress¹⁰⁵ und Emotionen wie Angst¹⁰⁶ oder Ärger¹⁰⁷ sowie psychische Störungen (z.B. affektive- oder Angststörungen)¹, körperliche Erkrankungen (s. Ausschlusskriterien 2.1.1) und Medikamente, insbesondere Psychopharmaka¹. Für trizyklische Antidepressiva¹⁰⁸, sowie das anticholinerge Antipsychotikum Clozapin, das auch bei katatonen Schizophrenien häufig angewandt wird, ist eine Reduktion vagaler Parameter der HRV bereits belegt^{1,109-111}.

1.3.8 Herzratenvariabilität bei katatonen und nicht-katatonen Schizophrenien

Die HRV bei Patienten mit katatonen Schizophrenien wurde bisher nur in einer Studie untersucht, die sich mit den Auswirkungen der EKT auf die HRV befasste¹¹². Kuwahara *et al.* fanden bei neun Patienten mit katatonen Schizophrenien eine gegenüber 24 Patienten mit affektiven Erkrankungen vorübergehende Erhöhung der LF/HF Ratio nach EKT, die sie als sympathische Hyperaktivität und möglicherweise erhöhte Anfälligkeit für Arrhythmien im Anschluss an die EKT-Behandlung interpretierten¹¹².

In zwei kürzlich veröffentlichten Fallberichten wurde die vegetative Funktion bei katatonen Schizophrenien anhand anderer Methoden als der HRV beurteilt. Ieda *et al.* untersuchten die α -Amylase im Speichel (*salivary alpha-amylase*, sAA), die als Marker des sympathischen Nervensystems gilt, bei einer Patientin mit katatoner Schizophrenie¹¹³. Sie konnten erhöhte Werte der sAA vor EKT, und verminderte Werte nach EKT messen, die auf eine mit Besserung der schizophrenen Symptome einhergehende reduzierte sympathische Aktivität hindeuten¹¹³. Nisijima *et al.* untersuchten ebenfalls den Sympathikus bei zwei Patienten mit maligner Katatonie und fanden erhöhte Werte der Plasma- und Urinkatecholamine im Sinne erhöhter sympathischer Aktivität¹¹⁴.

Untersuchungen der HRV bei Schizophrenien schlossen bisher oft alle schizophrenen Subtypen^{115,116} oder nur paranoide Formen^{9,10,110} ein, teilweise wurden auch Patienten mit schizoaffektiven Störungen untersucht^{11,117}. Ein Vergleich der HRV bei Patienten mit katatonen und nicht-katatonen schizophrenen Störungen findet sich in der Literatur bis dato nicht.

Bis auf eine ältere Arbeit, in der keine Besonderheiten der HRV bei schizophrenen Patienten gefunden wurden¹¹⁰, konnte in Kurz- und Langzeitmessungen eine bei schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen generell reduzierte HRV gezeigt werden, die insbesondere durch eine verminderte vagale Komponente charakterisiert ist^{1,10,12,99}. Bereits mehrfach wurde dabei eine Reduktion des parasympathischer Frequenzparameters HF (s. 1.3.5) bei Schizophrenien beschrieben^{9,11,115-119}.

Der Sympathikotonus schien in vielen Studien der HRV bei Schizophrenien nicht verändert zu sein^{9,99,120}. Eine Beurteilung des sympathischen Nervensystems ist allerdings anhand der HRV, die vor allem parasympathische Aktivität misst (s. 1.3.5), zumindest fragwürdig und sollte zusätzlich mit anderen Methoden erfolgen. Die bei Schizophrenien insgesamt erhöhte Herzfrequenz^{110,121}, elektrodermale Aktivität (EDA)¹²² und QT-Variabilität¹²³ weisen auf eine bei schizophrenen Patienten erhöhte sympathische Aktivität hin, die mit der psychotischen Angst und einem insgesamt erhöhten „Arousal“ in Verbindung gebracht wird³. Nach einer parallelen Untersuchung von HRV und sAA stellten Ieda *et al.* hingegen die Hypothese auf, dass die sympathische Aktivität bei schizophrenen Patienten aufgrund der unterdrückten parasympathischen Aktivität nur relativ erhöht ist¹¹⁵.

Ein verminderter Vagotonus konnte mittels der HRV bereits bei akut⁹ und chronisch⁹⁹ kranken Schizophrenen, bei antipsychotisch behandelten^{99,115,116} und unbehandelten^{9-11,118} Patienten sowie bei nicht-erkrankten Verwandten schizophrener Patienten¹²⁴ nachgewiesen werden. Eine Beeinträchtigung vagaler kardialer Aktivität bei Schizophrenie scheint demnach sehr wahrscheinlich. Diese kann nicht allein auf den Einfluss der antipsychotischen Medikation zurückgeführt werden, sondern scheint mit dem psychotischen Zustand^{99,119}, der Krankheitsdauer⁹ oder funktionellen Einschränkungen¹¹⁸ assoziiert zu sein, und unterliegt möglicherweise auch genetischen Einflüssen¹²⁴. Eine Therapie mit HRV-wirksamen Antipsychotika könnte eine bereits bestehende sympathovagale Imbalance verstärken¹², die auch als eine Ursache für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität schizophrener Patienten diskutiert wird¹²⁵.

1.4 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand standardisierter, fünfminütiger Messungen der Herzratenvariabilität erstmals zu untersuchen, ob die kardiale vagale Aktivität von Patienten mit katatonen Schizophrenien gegenüber Patienten mit anderen, paranoiden und hebephrenen Schizophrenien sowie gegenüber Patienten mit schizophreniformen (akuten vorübergehenden psychotischen und schizoaffektiven) Störungen vermindert ist.

Aufgrund bisheriger Untersuchungen der HRV wurde vorausgesetzt, dass schizophrene Patienten messbare autonome Funktionsstörungen und eine reduzierte kardiale vagale Aktivität aufweisen, die möglicherweise zum hohen kardiovaskulären Mortalitätsrisiko dieser Erkrankungen beitragen.

Als Prüfvariable wurde die High Frequency Power in normalized units (HF_{norm}) bestimmt, welche laut Literatur bei einer hier vorgegebenen Atemfrequenz von 10/min als indirektes Maß kardialer vagaler Modulationen der Herzfrequenz gilt (s. 1.3.5) und bei schizophrenen Patienten generell vermindert ist.

Der mögliche Einfluss einer psychiatrischen Komorbidität sowie von Alter, Geschlecht, Medikation und Angstsymptomatik der Patienten wurde in die statistische Analyse einbezogen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenrekrutierung und Ethik

Die vorliegende prospektive Studie im Fall-Kontroll-Design wurde im Zeitraum Februar 2010 bis August 2011 an 70 Patienten durchgeführt.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Asklepios Fachklinikums Brandenburg und aus der psychiatrischen Institutsambulanz des Evangelischen Krankenhauses Königin Elisabeth Herzberge in Berlin mit freundlicher Unterstützung durch Herrn Prof. Albert Diefenbacher. Ferner standen die Daten von stationär behandelten Patienten aus der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Vivantes Klinikum Berlin-Spandau aus einer von Februar 2006 bis Februar 2008 von Frau Conny Lundershausen und Herrn Dr. Felix Hohl-Radke durchgeführten Voruntersuchung zur Verfügung¹²⁶. Eine Beschreibung der Gesamtstichprobe sowie der Fall- und Kontrollgruppen findet sich unter 3.1 und 3.2.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité Berlin lag vor. Die Untersuchungen entsprachen allgemein ethischen Grundsätzen sowie der Deklaration von Helsinki¹²⁷. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die freiwillige Einwilligung des Patienten, gegebenenfalls mit Einbeziehung des amtlichen Betreuers. Die Patienten wurden mindestens einen Tag vor der Untersuchung mündlich und schriftlich mit von der Ethikkommission der Charité anerkannten Dokumenten ausführlich aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis („informed consent“¹²⁷).

Die Datendokumentation wurde standardisiert und anonymisiert. Die Erhebungsbögen wurden grundsätzlich nur mit fortlaufender Probandennummer gekennzeichnet. Ein Dekodierbogen mit den zur Probandennummer gehörigen persönlichen Daten der Probanden wurde separat bei der Studienleitung verwahrt.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden stationär und ambulant behandelte Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit folgenden ICD-10 Diagnosen:

- F20.2 Katatone Schizophrenie
- F20.0 Paranoide Schizophrenie
- F20.1 Hebephrene Schizophrenie
- F23.1 Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie
- F23.2 Akute schizopreniforme psychotische Störung
- F25 Schizoaffektive Störungen

Die Diagnosestellung erfolgte durch klinisch erfahrene Psychiater gemäß den Kriterien der ICD-10-GM-2010 der WHO, übersetzt und herausgegeben vom DIMDI³³. Zum Ausschluss eines Patienten führten Begleiterkrankungen, die das VNS und damit die HRV beeinträchtigen können:

- Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere Herz-Rhythmus-Störungen, langjährige arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit (KHK) oder Zustand nach (Z. n.) Myokardinfarkt
- chronisch obstruktive oder restriktive Lungenerkrankungen
- akute oder chronische Nieren- und Lebererkrankungen
- periphere und zentrale neurologische Störungen wie Polyneuropathien (z. B. diabetisch, äthyltoxisch), zentralnervöse entzündliche Prozesse (z.B. Multiple Sklerose), Morbus Parkinson, Z. n. Hirninfarkt, Hirnstamm- oder Myelonläsionen
- endokrinologische Erkrankungen, die neurologische Symptome verursachen können (z.B. Diabetes mellitus, Hyperthyreose)
- aktiver Alkohol- oder Drogenkonsum und/oder starke Folgeschäden

Weitere Ausschlusskriterien waren zudem eine weniger als zehn Tage zurückliegende Lichttherapie oder Akupunkturbehandlung und relevante Schlafstörungen in den vergangenen drei Tagen. Die laufende Medikation sollte in den letzten drei Tagen vor der Untersuchung nicht verändert worden sein, um den Einfluss einer Medikamentenänderung auf die Messung ausschließen zu können.

2.1.2 Einteilung der Fall- und Kontrollgruppen

Die Studienteilnehmer wurden nach ihrer ICD-10-Einschlussdiagnose der Fall- oder Kontrollgruppe zugeordnet. Patienten mit katatoner Schizophrenie (F20.2) stellten die zu untersuchende Fallgruppe dar. Es wurden zwei Kontrollgruppen gebildet, eine Gruppe mit nicht-katatonen schizophrenen und eine zweite Gruppe mit schizophreniformen Störungen. Patienten mit paranoiden (F20.0) oder hebephrenen (F20.1) Schizophrenien bildeten die Kontrollgruppe F20.0/F20.1, Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen (F23) oder schizoaffektiven Störungen (F25) die Kontrollgruppe F23/F25 (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Zuordnung zur Fall- und Kontrollgruppe nach ICD-10 Diagnose

Fallgruppe F20.2 n = 21	Kontrollgruppe F20.0/F20.1 n = 29	Kontrollgruppe F23/F25 n = 20
--	--	--

n = Anzahl der Patienten mit katatoner Schizophrenie (F20.2), nicht-katatonen schizophrenen (F20.0/F20.1) und akuten, schizophreniformen Störungen (F23/F25)

Entscheidend bei der Unterteilung der Kontrollgruppe war der zeitliche Verlauf der Störung (chronisch versus akut), der als Kriterium auch den derzeit gültigen Versionen der Klassifikationssysteme ICD und DSM zugrundeliegt. Für die Diagnose einer Schizophrenie wird dort das eindeutige Bestehen einer typisch schizophrenen Symptomatik über mindestens einen Monat (ICD-10)⁵⁰ oder sechs Monate (DSM-V)²⁷ gefordert. Grundlage der vorliegenden Arbeit war die ICD-10. Die dort unter F23 kodierten, akuten vorübergehenden psychotischen Störungen beginnen im Gegensatz zu Schizophrenien akut innerhalb von zwei Wochen und remittieren nach ein bis drei Monaten spontan^{33,50}. Einen ebenfalls passageren Charakter haben die episodisch verlaufenden, schizoaffektiven Störungen (ICD-10 F25), deren gleichzeitig affektive und schizophrene Symptomatik laut ICD-10 nicht die Kriterien einer Schizophrenie erfüllt^{33,50}, also auch nicht die Mindestdauer von einem Monat. Eine Unterscheidung schizophrener Störungen nach ihrem Verlauf findet sich ebenso in der einleitend erwähnten Klassifikation von Leonhard (s. 1.1.5), nach der eine Abgrenzung der (primär oder schubförmig) chronisch verlaufenden Schizophrenien von den akut verlaufenden, spontan abheilenden Psychosen sinnvoll erscheint³⁵.

Dementsprechend wurden Patienten mit den ICD-10-Schizophreniediagnosen F20.0/F20.1 zu einer Gruppe zusammengefasst und den unter F23/F25 gruppierten schizophreniformen Störungen gegenübergestellt, deren gemeinsames Kennzeichen ein akuter Verlauf ist. Tabelle 3 zeigt die Aufteilung der Fall- und Kontrollgruppen unter Einbeziehung von ICD-10 und Leonhard-Klassifikation:

Tabelle 3: Fall- und Kontrollgruppen nach ICD-10 und Leonhardscher Klassifikation

Klassifikation	Fallgruppe	Kontrollgruppen	
ICD-10	F20.2	F20.0/F20.1	F23/F25
Leonhard	systematische und unsystematische Schizophrenien		zykloide Psychosen

2.1.3 Einteilung nach Medikation

Die Einnahme von möglicherweise HRV-relevanten Medikamenten stellte aus praktischen und ethischen Gründen kein Ausschlusskriterium dar (s. 4.5), sollte aber bei der Auswertung der HRV berücksichtigt werden. Fall- und Kontrollgruppen wurden hinsichtlich der Anzahl und Verteilung von Psychopharmaka und, falls vorhanden, einer HRV-wirksamen Zusatzmedikation untersucht. Dabei wurden, orientiert an der Roten Liste¹²⁸ und aktueller Literatur, Substanzen mit vermutlich ähnlicher HRV-Wirksamkeit zu Gruppen zusammengefasst (s. Tabelle 4).

Als mögliche medikamentöse Einflussfaktoren auf die HRV wurden Substanzklassen in die statistische Analyse einbezogen, bezüglich derer signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppen bestanden. Eine völlig exakte Trennung war aufgrund der Tatsache, dass die Patienten meist mehrere Medikamente einnahmen, nicht möglich.

Table 4: Gruppeneinteilung nach Medikation

AP	BENZO	AD	STIMM.-STAB.	ZUSATZ
Konventionelle AP	Lorazepam	TCA	Antiepileptika	Antihypertonika
Atypische AP		SSRI/SSNRI	Lithium	Herzglykoside
Clozapin				Anticholinergika

AP = Antipsychotika, BENZO = Benzodiazepine, AD = Antidepressiva, TCA = Trizyklische Antidepressiva, SSRI = selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, SSNRI = selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, STIMM.-STAB. = Stimmungsstabilisatoren, ZUSATZ = Zusatzmedikation

Unter „atypischen“ Antipsychotika wurden gemäß der Roten Liste¹²⁸ die Antipsychotika Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Aripiprazol subsummiert, wenn auch bisher lediglich Clozapin die Forderungen nach geringeren EPMS gegenüber konventionellen Antipsychotika und Wirksamkeit bei Therapieresistenz erfüllt⁵⁷.

Die Gruppe der SSRI/SSNRI umfasste neben selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) wie Citalopram und selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) wie Venlafaxin auch die in der Roten Liste unter „noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva“ und „andere Antidepressiva“ aufgeführten Substanzen Mirtazapin und Reboxetin¹²⁸.

Die Substanzen Clozapin und Lorazepam, die im Rahmen der Fragestellung eine Sonderrolle einnahmen, wurden einzeln untersucht. Clozapin wird aufgrund vergleichsweise extrem geringer EPMS als Antipsychotikum bei schwierigen bzw. therapieresistenten katatonen Schizophrenien bevorzugt angewandt⁵⁷. Zudem ist eine Reduktion der vagalen Aktivität bzw. der HF, wahrscheinlich infolge der anticholinergen Wirksamkeit von Clozapin, auch gegenüber anderen atypischen Antipsychotika nachgewiesen¹⁰⁹.

Lorazepam hat einen besonderen Stellenwert in der Behandlung akuter katatoner Syndrome⁵⁷ (s. 1.1.6). Aufgrund seiner hohen Affinität zum GABA-A-Rezeptor wirkt Lorazepam besonders gut auf motorische Hemmsymptome⁵⁶ und unterscheidet sich womöglich auch in seiner Wirkung auf die HRV von anderen Benzodiazepinen. Lorazepam wurde getrennt untersucht und das in nur drei Fällen verordnete Diazepam aus der Gruppe ohne Lorazepammedikation ausgeschlossen, um einen möglichen Einfluss auf den Lorazepameffekt auszuschließen.

2.2 Untersuchungsablauf

In Frage kommende Patienten wurden nach ihrer schriftlichen Zustimmung (s. 2.1) zu einem verabredeten Termin abgeholt und in ein Untersuchungszimmer begleitet. Nach der etwa 45-60 Minuten dauernden Untersuchung wurden die Patienten zurück auf ihre Station begleitet. Zunächst wurden die Ein- und Ausschlusskriterien anhand anamnestischer Daten und einer umschriebenen körperlichen Untersuchung überprüft. Aus der Patientenakte wurden Angaben zu Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, Haupt- und Nebendiagnosen sowie Medikamenteneinnahme erhoben. Ferner wurde das letzte Ruhe-EKG auf Auffälligkeiten wie Herzrhythmusstörungen und das aktuelle Routinelabor auf eine gestörte Leber- oder Nierenfunktion oder Blutbildveränderungen hin untersucht. Die Erfassung der zu dokumentierenden Daten erfolgte computergestützt mittels einer Excel-Datei.

Zur Durchführung des orientierenden körperlichen Status nahmen die Patienten auf einer Untersuchungsliege Platz. Beurteilt wurden neben Blutdruck, Puls und Hautzustand (trocken oder schweißig), die neurologischen Parameter Pupillenweite, Muskeltonus, Reflexstatus und Tremor. Besondere Berücksichtigung fanden Hinweise auf eine Neuropathie oder eine massive Hypertonie. Des Weiteren wurde das subjektive Vorhandensein von Mundtrockenheit, Herzrasen und Harndrang abgefragt. Eine Zusammenschau der objektiven und subjektiven Befunde ergab so bereits einen ersten Überblick über den Zustand des VNS.

2.3 Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS)

Der Einfluss einer subjektiv bestehenden Angstsymptomatik mit vegetativen Symptomen sollte als Kontrollvariable in die statistische Analyse der HRV einbezogen werden. Katatone Syndrome gehen oft mit extremen Angstzuständen einher, die das VNS und damit die HRV beeinflussen können (s. 1.1.2).

Die Messung der Angst erfolgte mit der Self-Rating Anxiety Scale (SAS), einer 1971 von William W. K. Zung¹²⁹ (Psychiater der Duke University in Durham/North Carolina) entwickelten Selbstbeurteilungsskala. Die Patienten wurden während des Untersuchungstermins gebeten, die SAS vor der HRV-Messung auszufüllen und dabei, falls notwendig, neutral angeleitet.

Die SAS erfasst klinische Symptome von Angstdimensionen und den Grad ihrer Ausprägung. Sie ermöglicht eine signifikante Differenzierung zwischen Patienten mit Angststörungen und Patienten mit anderen Diagnosen¹²⁹.

Die Skala existiert in zwei Formaten, der vom Untersucher auszufüllenden Fremdbeurteilungsskala Anxiety Status Inventory (ASI) und der hier angewandten Selbstbeurteilungsskala Self-Rating Anxiety Scale (SAS).

Die SAS orientiert sich an den DSM-II-Diagnosekriterien für Angststörungen und erfasst daneben auf der Syndromebene die verschiedenen Kategorien von Angst. Sie enthält 20 Aussagen, von denen sich 15 auf körperliche bzw. vegetative Symptome der Angst (z.B. „Ich kann spüren, wie mein Herz ganz schnell pocht.“) und fünf auf affektive Symptome (z.B. „Ich fühle mich nervöser und ängstlicher als sonst.“) beziehen. Zur Standardisierung der Daten soll beurteilt werden, ob und in welcher Ausprägung das jeweilige Symptom innerhalb der Woche vor Testdurchführung vorhanden war.

Jedes Symptom bzw. Item wird anhand eines Vier-Punkte-Systems ausgewertet, das die Häufigkeit des Auftretens berücksichtigt. Die Antworten reichen dabei von 1 = nie oder selten, über 2 = manchmal, zu 3 = oft und 4 = meistens oder immer. Die Zahlenwerte jeder Frage werden zu einer Gesamtpunktzahl addiert, die Werte zwischen 20 und 80 Punkten annehmen kann und deren Höhe Hinweise auf die Ausprägung einer Angstsymptomatik gibt (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Auswertung der Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS)

SAS-PUNKTE	ANGSTSYMPTOMATIK
20-44	Normbereich
45-59	Geringe bis mäßige Angstsymptomatik
60-74	Deutliche bis schwere Angstsymptomatik
75-80	Extreme Angstsymptomatik

2.4 Messung der HRV

2.4.1 Untersuchungsbedingungen

Um tageszeitliche und umgebungsbedingte Einflüsse zu minimieren, wurden die Untersuchungen grundsätzlich am späteren Nachmittag zwischen 16 und 19 Uhr in geräuscharmen Räumlichkeiten vorgenommen. Die Raumtemperatur betrug dabei zwischen 21 und 25°C. Die HRV-Ableitung erfolgte in Rückenlage auf einer Untersuchungsliege, auf der die Patienten während der vorhergehenden körperlichen Untersuchung bereits einige Zeit in Ruhe gelegen hatten. Die Beine lagen flach auf, die Arme seitlich neben dem Körper.

Gemäß den Empfehlungen der Task Force wurde eine standardisierte Aufzeichnungsdauer von fünf Minuten gewählt und diese mittels Frequenzanalyse ausgewertet⁵. Die kurze Messdauer erleichterte zudem die Bereitschaft der Patienten, an der Studie teilzunehmen und reduzierte die Artefakthäufigkeit.

Um auch hinsichtlich der RSA standardisierte Bedingungen zu schaffen, wurden die Messungen bei metronomgesteuerter Taktatmung durchgeführt. Es wurde eine Atemfrequenz von zehn Atemzyklen pro Minute vorgegeben (entspricht 0,17 Hz), die im von 0,15 bis 0,4 Hz definierten HF-Band lag. Da angenommen wird, dass die HRV bei Atemfrequenzen über 0,15 Hz (9/min) nur von parasympathischen Efferenzen reguliert wird⁸⁴, die HF bei sehr viel höheren Atemfrequenzen jedoch wieder leicht abnimmt⁹⁵, war bei einer Atemfrequenz von 10/min gewährleistet, dass die in der HF-Komponente abgebildete RSA tatsächlich das Maximum parasympathischer Aktivität repräsentierte. Die Patienten wurden bezüglich der Taktatmung instruiert und sollten diese vor der eigentlichen HRV-Untersuchung einige Minuten üben. Ein Metronom gab dabei eine Inspirations- und Expirationsphase von jeweils drei Sekunden vor.

2.4.2 Aufzeichnung der R-R-Intervalle

Die zur Berechnung der HRV notwendigen R-R-Abstände wurden mit dem Herzfrequenzmessgerät S810i der Firma Polar Electro® Oy (Kempele, Finnland) aufgezeichnet. Das S810i erfüllt die allgemeingültigen Testkriterien Objektivität, Reliabilität, sowie Validität und ist als zeit- und kostensparende, einfach bedienbare Alternative zum konventionellen EKG etabliert¹³⁰. Die Erfassung der elektrischen Spannungsänderungen am Herzmuskel erfolgt dabei nach dem EKG-Prinzip mit Elektroden, die in einen Brustgurt eingelassen sind.

Ein Mikroprozessor wandelt die abgeleiteten Potentialschwankungen in ein digitales Signal um, das an einen Armbanduhrempfänger gesendet wird. Die aufgezeichneten R-R-Intervall-Rohdaten können via Infrarot (IR)-Schnittstelle (Polar® IR-Interface USB 2.0) online oder offline auf einen Computer mit der entsprechenden Auswertesoftware übertragen werden. Das S810i verfügt über einen R-R-Modus, der die Registrierung der Zeitintervalle zwischen aufeinanderfolgenden R-Impulsen in Millisekunden (ms) ermöglicht. Es arbeitet dabei mit einer auch von der Task Force empfohlenen Abtastrate (*sampling rate*) von 1000 Hertz (Hz), die eine Auflösung von 1-2 ms gestattet¹³⁰.

Für die Untersuchung wurde der Brustgurtsender kaudal des *M. pectoralis* angelegt und zur besseren Leitfähigkeit der Elektroden angefeuchtet. Die R-R-Intervalle wurden online aufgezeichnet, so dass die Messung auf dem Bildschirm des über die USB-Schnittstelle angeschlossenen Laptops mit der Polar® Precision Performance 4.0 Software direkt verfolgt werden konnte. Schon während der Aufzeichnung wurde die Datenqualität visuell kontrolliert und gegebenenfalls, z.B. bei Bewegungsartefakten, wiederholt oder über fünf Minuten hinaus verlängert. Nach der Messung wurden mit Hilfe der Polar® Software exakt fünfminütige, artefaktfreie R-R-Serien zugeschnitten und gespeichert.

2.4.3 Datenaufbereitung

Die weitere Aufbereitung der R-R-Daten sowie die anschließende Frequenzbereichsanalyse erfolgte mit der Software Kubios HRV der *Biosignal Analysis and Medical Imaging Group* der Universität Kuopio, Finnland, Version 2.1 (s. Abb. 2¹³¹). Die Kubios HRV ist eine, Forschern auf Anfrage kostenlos zur Verfügung gestellte, HRV-Analyse-Software, die gegenüber einer vollautomatisierten, kommerziellen Software wie der von Polar® den Vorteil hat, dass die Analyse mit für den Nutzer transparenten Einstellungen erfolgt und den wissenschaftlichen Ansprüchen der Task Force genügt⁵. Die R-R-Rohdaten wurden im Polar®.hrm (*heart rate monitor*)-Format in die Kubios HRV importiert und zunächst so aufbereitet, dass sie der Anwendung von Spektralanalysemethoden zugänglich waren. Diese gehen von einer äquidistant abgetasteten, weitestgehend artefaktfreien Zeitreihe mit einem Mindestmaß an Signalstationarität aus⁸ (s. 1.3.4).

Resampling: Zunächst wurde aus dem ursprünglich unregelmäßig abgetasteten, diskreten R-R-Intervall-Signal eine äquidistant abgetastete, kontinuierliche Zeitreihe konstruiert. Die Kubios HRV nutzt zur Darstellung der Zeitreihe als stetige Funktion eine stückweise Spline-Interpolation (*cubic spline interpolation*) mit einer empfohlenen Standard-Abtastrate von 4 Hz⁵.

Artefaktkontrolle: Neben der visuellen Überprüfung der Daten auf offensichtliche Artefakte, kam die Artefaktkorrekturfunktion der Kubios HRV zur Anwendung. Diese basiert ebenfalls auf Spline-Interpolationsmethoden. Es wurde die Korrekturstärke *medium* mit einem Schwellenwert von 0,25 Sekunden gewählt. Damit werden alle R-R-Intervalle identifiziert und entfernt, die mehr als 250 ms vom durchschnittlichen R-R-Intervall der jeweiligen Messung abweichen. Die Software gibt dabei die Prozentzahl der korrigierten Herzschläge an. Da zu viele Artefakte eine verzerrte Spektralanalyse zur Folge haben können, durfte der Anteil korrigierter Herzschläge an der Gesamtmessung fünf Prozent nicht überschreiten. Andernfalls wurde die Messung von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Trendbereinigung: Die notwendige, zumindest schwache Stationarität der R-R-Zeitreihe schließlich wurde durch das Trendbereinigungsverfahren *smoothness priors* gewährleistet. *Smoothness priors* ist ein Hochpassfilterverfahren mit einer hier gewählten Grenzfrequenz von 0,035 Hz ($\Lambda = 500$)¹³¹.

2.4.4 Frequenzanalyse

Die Analyse der HRV erfolgte im Frequenzbereich mittels Powerspektralanalyse. Die Quantifizierung des Leistungsdichtespektrums aus den zuvor aufbereiteten, fünfminütigen Messabschnitten erfolgte anhand eines autoregressiven Modells 16. Ordnung.

Bestimmt wurde die Verteilung der Gesamt-Power (*total power* $\leq 0,4$ Hz), sowie der bei Kurzzeit-Aufzeichnungen üblichen Frequenzbänder VLF ($\leq 0,04$ Hz), LF (0,04 – 0,15 Hz) und HF (0,15 – 0,4 Hz). LF und HF wurden zusätzlich zu den Absolutwerten (ms^2) in normalisierten Einheiten (LF_{norm} und HF_{norm}) angegeben⁵. Aus dem Quotient der absoluten Werte von LF und HF wurde die LF/HF Ratio berechnet.

Abb. 2 zeigt beispielhaft die Auswertung einer fünfminütigen HRV-Messung mit der Kubios HRV¹³¹, die neben den Frequenzanalysen mittels FFT und AR auch die Ergebnisse der Auswertungen im Zeitbereich und nach nichtlinearen Methoden enthält.

HRV Analysis Results

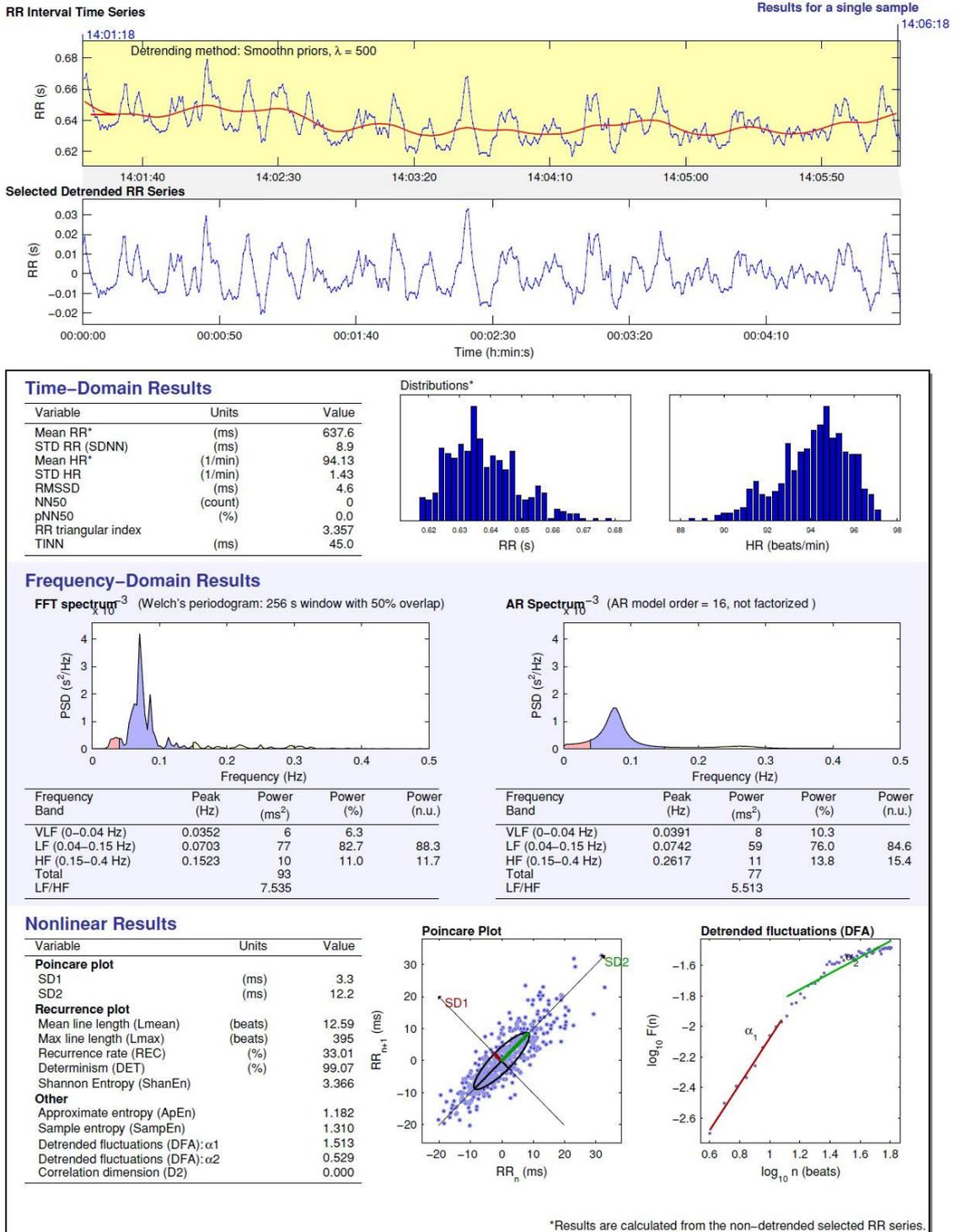


Abb. 2: Auswertungsbeispiel einer fünfminütigen HRV-Messung mit der Kubios HRV Berechnung nach Zeit-, Frequenz- und nichtlinearen Methoden

Die Interpretation der Frequenzparameter erfolgte gemäß allgemeinen Richtlinien der Task Force⁵ und den Empfehlungen von Berntson *et al.*⁸ für psychophysiologische Fragestellungen.

Da es sich um Kurzzeit-Aufzeichnungen handelte, wurde die VLF als physiologisch kaum definierte und durch Trendbereinigung großen Schwankungen unterworfenen Messgröße⁵ von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Sie wurde, wie auch die Gesamt-Power, nur zur Berechnung der normalisierten Einheiten von LF_{norm} ($LF/(Total\ Power - VLF) \times 100$) und HF_{norm} ($HF/(Total\ Power - VLF) \times 100$) herangezogen.

Als Zielgröße für die statistische Analyse wurde die HF Komponente in normalisierten Einheiten (HF_{norm}) bestimmt, die als einziger frequenzanalytischer Parameter eine eindeutige physiologische Interpretation als Index vagaler Aktivität erlaubt^{5,8} (s. 1.3.5).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit unterstützender Beratung durch Herrn Dr. Wolfgang Kaiser (Vivantes Klinikum Spandau, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik) und Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin). Alle Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS für Windows in der Version 20.0 (SPSS Inc., Illinois, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ (5%-Niveau) festgelegt.

Erhobene demographische Daten der Gesamtstichprobe wurden mit Hilfe deskriptiv-statistischer Anwendungen beschrieben und Fall- und Kontrollgruppen diesbezüglich auf Vergleichbarkeit untersucht. Zur Anwendung kamen Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen (psychiatrische Komorbidität, Geschlecht und Medikation), Varianzanalysen für metrische Variablen (Alter, Angstsymptomatik nach SAS) sowie der Kruskal-Wallis-Test für ordinalskalierte Variablen (Anzahl der Psychopharmaka).

Die HRV-Parameter wurden anhand der graphischen Darstellung in Boxplots und des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. In der Gesamtstichprobe ergaben sich normalverteilte Daten für LF_{norm} und HF_{norm} .

Um potentielle Effekte von psychiatrischer Komorbidität, Geschlecht und Medikation auf den Prüfparameter HF_{norm} zu ermitteln, wurden T-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Zusammenhänge zwischen HF_{norm} , Alter und Angst wurden mittels bivariater Korrelation nach Pearson untersucht. Die graphische Darstellung erfolgte in Streudiagrammen und Boxplots.

Zur Berechnung von Mittelwertsunterschieden zwischen der Fallgruppe F20.2 und den beiden Kontrollgruppen F20.0/F20.1 und F23/F25 kam eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) mit den unabhängigen Faktoren Gruppe und Lorazepam zum Einsatz. Vor der Durchführung der ANOVA wurden die Stichproben mit dem Levene-Test auf Varianzhomogenität geprüft. Anschließend wurden Post-hoc-Tests nach Bonferroni und Scheffé durchgeführt. Das ausgegebene Signifikanzniveau von 5% ($p \leq 0,05$) wurde mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur entsprechend angepasst. Ein p -Wert von $\leq 0,1$ wurde als statistischer Trend gewertet.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte tabellarisch als Mittelwert (arithmetisches Mittel) und Standardabweichung und/oder graphisch in Form von Boxplots mit Angabe des Medians, der 25%- und 75%-Perzentile und des Interquartilbereichs mit 50% der Werte. Die Linien („Whisker“) der Boxplots enden jeweils beim letzten Wert, der noch nicht zu den Ausreißern ($> 1,5$ - bis 3-facher Interquartilsabstand) oder Extremwerten (> 3 -facher Interquartilsabstand) gehört.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

Im Rahmen der Arbeit konnte eine Stichprobe von insgesamt 70 Patienten eingeschlossen werden, darunter 21 Patienten mit katatonen Schizophrenien, 29 Patienten mit nicht-katatonen Schizophrenien und 20 Patienten mit schizophreniformen Störungen. Initial wurden 80 Patienten untersucht, davon 25 Patienten mit katatonen und 55 Patienten mit nicht-katatonen Störungen. Die Daten von zehn Patienten konnten bei der Auswertung der Ergebnisse nicht berücksichtigt werden: in einigen Fällen stellte sich nach der Untersuchung heraus, dass es sich bei den ursprünglich gestellten Einschlussdiagnosen tatsächlich um organische Psychosen (ICD-10 F06) oder psychotische Störungen durch multiplen Substanzgebrauch (ICD-10 F19.5) handelte ($n = 3$) oder HRV-relevante Nebendiagnosen vorlagen ($n = 4$). Weitere Ausschlussgründe waren mangelnde Compliance bei der Taktatmung ($n = 2$) sowie eine unzureichende Datenqualität der HRV-Aufzeichnung ($n = 1$).

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die diagnostische Zusammensetzung der Fall- und Kontrollgruppen nach ICD-10.

Tabelle 6: Verteilung der ICD-10 Einschlussdiagnosen im Patientenkollektiv der Fall- (F20.2) und Kontrollgruppen (F20.0/F20.1 und F23/F25)

F20.2	F20.0/F20.1		F23/F25				Gesamt
F20.2	F20.0	F20.1	F23.1	F25.0	F25.1	F25.2	alle
21	19	10	9	4	4	3	70
n = 21	n = 29		n = 20				n = 70

F20.2 katatone Schizophrenie, F20.0 paranoide Schizophrenie, F20.1 hebephrene Schizophrenie, F23.1 akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie, F25.0 schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch, F25.1 schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv, F25.2 gemischte schizoaffektive Störung

Bei der Gesamtstichprobe handelte es sich um je 35 Frauen und Männer zwischen 19 und 61 Jahren, entsprechend einem mittleren Alter von 38 ± 10 Jahren. Die weiblichen Patienten der Gesamtstichprobe waren mit im Mittel $41,7 \pm 10$ Jahren signifikant ($F(1, 68) = 8,57, p < 0,01$) älter als die Männer der Gesamtstichprobe ($34,8 \pm 9,9$ Jahre, s. Abb. 3).

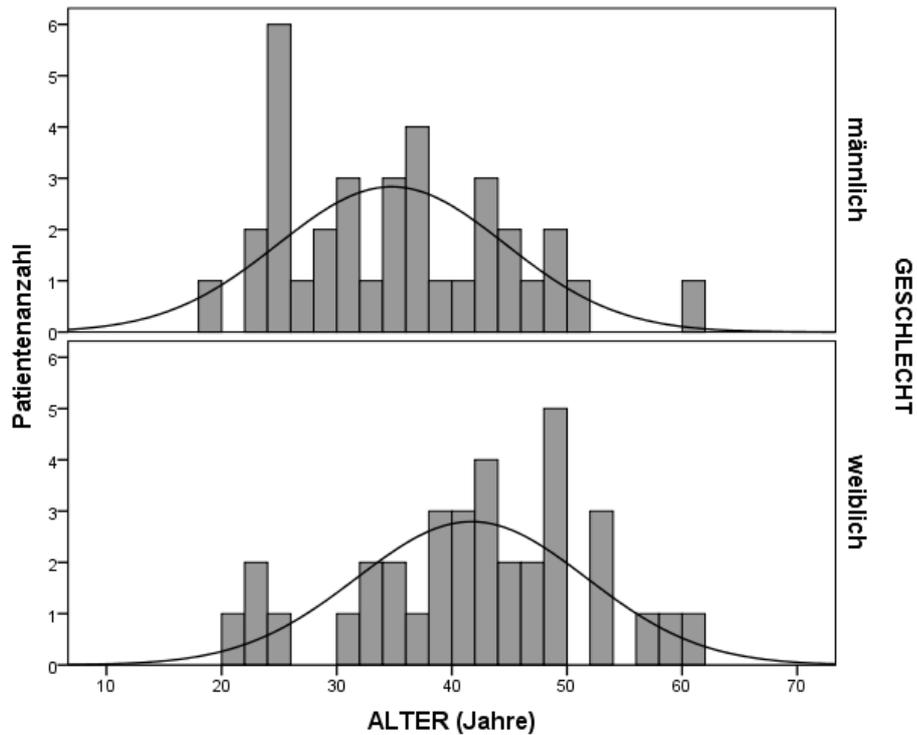


Abb. 3: Altersverteilung der Gesamtstichprobe nach Geschlecht

3.2 Beschreibung der Fall- und Kontrollgruppen

Fall- und Kontrollgruppen wurden hinsichtlich demographischer (Alter, Geschlecht) und klinischer Variablen (psychiatrische Komorbidität, Medikation und Angstsymptomatik nach SAS-Punkten) auf Vergleichbarkeit untersucht, um potentielle Einflussfaktoren bei der späteren Interpretation der HRV-Ergebnisse berücksichtigen zu können.

Es zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede bezüglich Alter, Geschlecht (Tabelle 7) und einer Medikation mit Benzodiazepinen bzw. Lorazepam, trizyklischen Antidepressiva (TCA) und Lithium (Tabelle 9), die nachfolgend im Einzelnen beschrieben werden.

Tabelle 7: Demographische und klinische Daten der Fall- und Kontrollgruppen

	F20.2	F20.0/F20.1	F23/F25	
n	21	29	20	p - Wert
ND, psychiatrisch (j/n)	5/16	7/22	4/16	0,937
Alter (Jahre)	43,6 ± 9,1	36,6 ± 11,2	35,1 ± 8,9	< 0,05
Spannweite	25 - 61	19 - 61	20 - 48	
Geschlecht (m/w)	5/16	23/6	7/13	< 0,001
SAS (Punkte)	38,2 ± 8,2	37,3 ± 9,2	40,8 ± 9,7	0,421
Spannweite	21 - 58	24 - 57	23 - 60	

n = Anzahl der Patienten, *ND* = Nebendiagnosen, *j* = ja, *n* = nein, *m/w* = männlich/weiblich, *SAS* = Self-rating Anxiety Scale, Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung

3.2.1 Psychiatrische Komorbidität

Insgesamt 16 von 70 Patienten (23%) der Gesamtstichprobe wiesen eine oder mehrere psychiatrische Nebendiagnosen auf. Tabelle 7 zeigt die Anzahl der Patienten mit bzw. ohne Nebendiagnose in der jeweiligen Fall- und Kontrollgruppe. Ein Vergleich der Fall- und Kontrollgruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Vorhandenseins mindestens einer psychiatrischen Komorbidität (χ^2 (2, *n* = 70), *p* = 0,937).

Fünfzehn Patienten (21%) der Gesamtstichprobe hatten somatische Nebendiagnosen, die nicht unter die HRV-relevanten Ausschlusskriterien der Studie fielen. Diese werden im Folgenden der Vollständigkeit halber ebenfalls aufgeführt (s. Tabelle 8), wurden aber bei der statistischen Analyse nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 8 zeigte eine Übersicht der einzelnen psychiatrischen und somatischen ICD-10-Nebendiagnosen in der Gesamtstichprobe. Die dort aufgeführten Suchterkrankungen (ICD-Diagnosen F10-F13 und F19) kennzeichnen jeweils vorhergehende Behandlungssequenzen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen weder ein aktueller Substanzkonsum, noch ein akutes Entzugssyndrom vor.

Tabelle 8: Übersicht über psychiatrische und somatische ICD-10-Nebendiagnosen in der Gesamtstichprobe

Psychiatrische Nebendiagnosen	n	Somatische Nebendiagnosen	n
F10.2 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	4	D50.8 Eisenmangelanämie	1
F11.2 Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom	1	E66.0 Adipositas	2
F12.1 Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: Schädlicher Gebrauch	2	G40 Epilepsie	1
F13 Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	1	H40 Glaukom	1
F19.1 Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Schädlicher Gebrauch	2	I10.0 Benigne essentielle Hypertonie	4
F20.4 Postschizophrene Depression	1	L50.2 Urtikaria durch Kälte oder Wärme	1
F31 Bipolare affektive Störung	1	M16 Koxarthrose	1
F32 Depressive Episode	4	M51.2 Bandscheibenverlagerung	1
F41 Angststörungen	2	M35.2 M. Behcet	1
F42 Zwangsstörung	2	M79.2 Neuralgie, nicht näher bezeichnet	1
F43 Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen	3	Q98.4 Klinefeltersyndrom	1
F60 Spezifische Persönlichkeitsstörungen	2		

n = Anzahl der Patienten mit der jeweiligen psychiatrischen oder somatischen ICD-10-Nebendiagnose

3.2.2 Alters- und Geschlechterverteilung

Hinsichtlich des Alters unterschieden sich die Gruppen insgesamt signifikant ($F(2, 70) = 4,41, p < 0,05$; s. Tabelle 7 und Abb. 4). Patienten mit katatonen Schizophrenien waren im Mittel ($43,6 \pm 9,1$ Jahre) signifikant älter ($p \leq 0,05$) als Patienten mit nicht-katatonen Schizophrenien ($36,6 \pm 11,2$ Jahre) und als Patienten mit schizophriformen Störungen ($35,1 \pm 8,9$ Jahre). Bei einem Vergleich der beiden Kontrollgruppen F20.0/F20.1 und F23/F25 untereinander waren keine signifikanten Altersunterschiede feststellbar ($p = 1,0$) (s. Abb. 4).

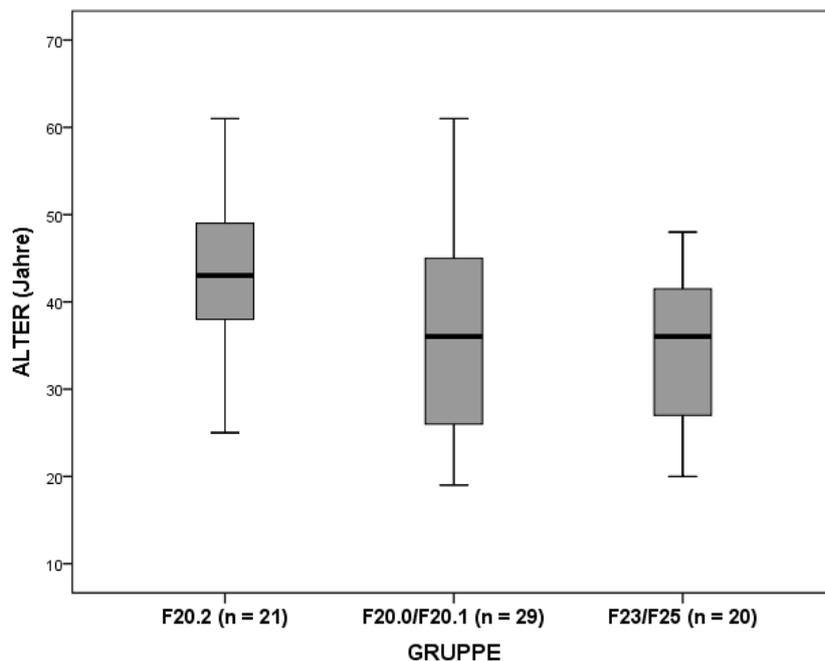


Abb. 4: Mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppen im Vergleich

Bezüglich des Geschlechts unterschieden sich die Gruppen hoch signifikant ($\chi^2(2, n = 70), p < 0,001$; s. Tabelle 7). In der schizophrenen Kontrollgruppe F20.0/F20.1 waren mit 23 Männern bei insgesamt 29 Patienten (79%) hoch signifikant mehr Männer vertreten als in den beiden anderen Gruppen ($\chi^2(2, n = 70), p < 0,001$). Die Männer der Kontrollgruppe F20.0/F20.1 waren zudem im Mittel signifikant jünger ($34,4 \pm 11,1$ Jahre) als die Frauen ($44,7 \pm 7,5$ Jahre) dieser Gruppe ($t(27) = -2,11, p < 0,05$). Die beiden anderen Gruppen verzeichneten demgegenüber einen relativ hohen Frauenanteil: in der katatonen Fallgruppe F20.2 waren von 21 Patienten 16 (76%) weiblich, in der schizophriformen Kontrollgruppe F23/F25 von 20 Patienten insgesamt 13 (65%) Frauen (Tabelle 7 und Abb. 5).

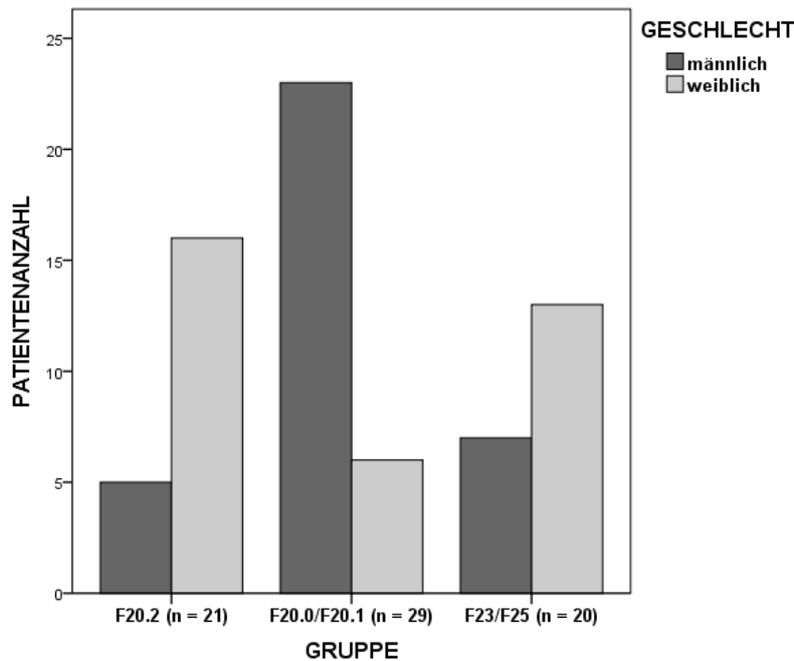


Abb. 5: Geschlechterverteilung getrennt nach Fall- und Kontrollgruppe

3.2.3 Medikation

Tabelle 9 zeigt die Verteilung einzelner Substanzen und Substanzgruppen in Fall- und Kontrollgruppen (zur Gruppeneinteilung, s. Methodik 2.1.3). Da alle an der Studie teilnehmenden Patienten medikamentös behandelt wurden und alle mindestens ein Antipsychotikum erhielten, handelt es sich bei den in Tabelle 9 aufgeführten Medikationsgruppen immer um eine Kombination aus antipsychotischer Therapie plus der jeweils untersuchten Substanz.

Die Gruppen unterschieden sich signifikant bezüglich der Behandlung mit Benzodiazepinen bzw. Lorazepam, TCA und Lithium (s. Tabelle 9). Die teils hoch signifikanten Unterschiede der Fall- und Kontrollgruppen im Hinblick auf die Medikation werden im Folgenden für jede Medikamentengruppe einzeln beschrieben.

Tabelle 9: Medikation der Fall- und Kontrollgruppen im Vergleich

ART DER MEDIKATION	F20.2 n = 21	F20.0/F20.1 n = 29	F23/F25 n = 20	Alle n = 70	p – Wert
ANZAHL PP	2,5 ± 0,9	2,3 ± 1,1	3 ± 1,1	2,6 ± 1,1	0,056
ANTIPSYCHOTIKA (AP)	21	29	20	70	-
KONVENTIONELLE AP	2	2	0	4	0,396
ATYPISCHE AP	19	27	20	66	0,396
Amisulprid	4	10	5	19	
Quetiapin	5	6	6	17	
CLOZAPIN	5	9	2	16	0,225
Risperidon	4	3	6	13	
Olanzapin	3	3	4	10	
Andere Atypische AP	3	3	2	8	
BENZODIAZEPINE	14	4	6	24	< 0,001
LORAZEPAM	14	4	3	21	< 0,001
Diazepam	0	0	3	3	
SSRI/SSNRI	3	13	7	23	0,074
Citalopram	3	5	2	10	
Venlafaxin	0	3	3	6	
Mirtazapin	0	2	5	7	
Reboxetin	0	2	0	2	
TCA	0	7	1	8	< 0,05
Trimipramin	0	7	1	8	
ANTIEPILEPTIKA	4	4	7	15	0,196
Valproinsäure	1	1	4	6	
Lamotrigin	2	0	3	5	
Carbamazepin	1	1	0	2	
Pregabalin	0	2	0	2	
LITHIUM	0	1	4	5	< 0,05
ZUSATZMEDIKATION	5	10	4	19	0,491
ANTIHYPERTONIKA	2	3	3	8	0,835
Betarezeptorenblocker	2	3	1	6	
Calciumkanalblocker	0	0	1	1	
ACE-Hemmer	1	0	0	1	
Diuretika	0	0	1	1	
Clonidin	0	1	0	1	
HERZGLYKOSID	1	0	0	1	0,306
ANTICHOLINERGIKA	0	4	0	4	= 0,050

PP = Psychopharmaka (alle Patienten erhielten mindestens ein AP = Antipsychotikum), SSRI/SSNRI = selektive Serotonin- und/oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, TCA = Trizyklische Antidepressiva, ACE = Angiotensin Converting Enzyme, n = Anzahl der Patienten

Anzahl der Psychopharmaka: Hinsichtlich der Anzahl der verordneten Psychopharmaka unterschieden sich Fall- und Kontrollgruppen insgesamt nicht signifikant ($H(2) = 5,75, p = 0,056$). Es ließ sich eine erhebliche Polypharmazie erkennen: nur 10 von 70 Patienten (14%) erhielten eine Monotherapie mit einem Antipsychotikum, die Mehrheit (60 von 70 Patienten = 86%) bis zu vier weitere, durchschnittlich 2,6 Psychopharmaka (s. Tabelle 9). Die Patienten der Kontrollgruppe F23/F25 nahmen durchschnittlich drei Psychopharmaka ein, die Patienten der nicht-katatonen Kontrollgruppe zwei und die der katatonen Fallgruppe 2,5 Psychopharmaka. Am häufigsten waren Kombinationen aus Antipsychotika und Benzodiazepinen, Antidepressiva oder mehr als einer weiteren Substanzklasse (je 23% der Patienten). Sechs Patienten (9%) erhielten zusätzlich zum Antipsychotikum einen Stimmungsstabilisator (Lithium, Antiepileptikum), vier Patienten (6%) eine rein antipsychotische Kombinationstherapie (s. Tabelle 9).

Antipsychotika, insbesondere Clozapin: Jeder Patient erhielt mindestens ein Antipsychotikum, wobei es sich zu fast 90% ($n = 61$) um atypische bzw. neuere Antipsychotika handelte. In fünf Fällen waren atypische mit konventionellen Antipsychotika kombiniert. Nur vier von 70 Patienten (6%) wurden allein mit konventionellen Antipsychotika therapiert. Es waren keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Medikation mit atypischen und konventionellen Antipsychotika ($\chi^2(2, n = 70), p = 0,396$) sowie dem speziell interessierenden Clozapin ($\chi^2(2, n = 70), p = 0,225$) feststellbar. Tabelle 9 zeigt die im Untersuchungskollektiv vertretenen atypischen Antipsychotika in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit.

Benzodiazepine, insbesondere Lorazepam: Bei den Benzodiazepinen handelte es sich in 21 von 24 Fällen um Lorazepam (s. Tabelle 9), das damit die am häufigsten adjuvant zur antipsychotischen Therapie eingesetzte Einzelsubstanz war. Hinsichtlich der Medikation mit Lorazepam unterschieden sich die Gruppen hoch signifikant ($\chi^2(2, n = 67), p < 0,001$; s. Tabelle 9). Lorazepam war in der katatonen Fallgruppe F20.2 stärker vertreten ($n = 14$) als in den Kontrollgruppen F20.0/F20.1 ($n = 4$) und F23/F25 ($n = 3$) (Abb. 6 und Tabelle 9). Es wurde in der Mehrzahl der Fälle ($n = 8$) mit Clozapin kombiniert.

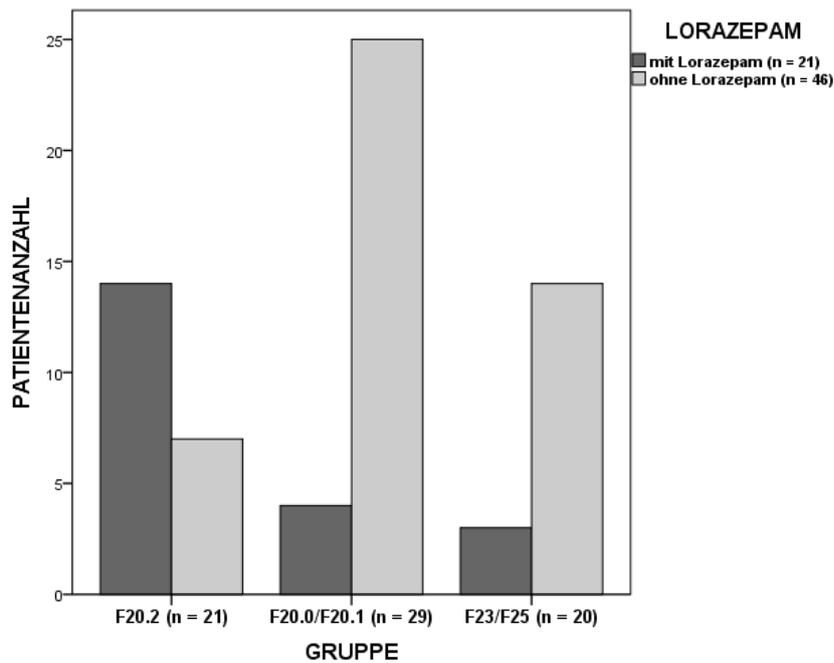


Abb. 6: Anzahl der Patienten mit bzw. ohne adjuvante Lorazepammedikation in Fall- und Kontrollgruppen

Antidepressiva (TCA, SSRI/SSNRI): Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich bei den Antidepressiva nur in der Gruppe der TCA (χ^2 (2, n = 70), $p < 0,05$), die in der katatonen Fallgruppe nicht und in der schizophrenen Kontrollgruppe F20.0/F20.1 am häufigsten (n = 7) vertreten waren (s. Tabelle 9). Bezüglich der Medikation mit SSRI/SSNRI, die nach den Benzodiazepinen die zweithäufigste adjuvante Substanzklasse darstellten (n = 23), waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar (χ^2 (2, n = 70), $p = 0,074$).

Stimmungsstabilisatoren (Lithium, Antiepileptika): Neben Benzodiazepinen und Antidepressiva wurden adjuvant zur antipsychotischen Therapie seltener auch Stimmungsstabilisatoren wie Antiepileptika (n = 15) und Lithium (n = 5) eingesetzt (Tabelle 9). Die Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich Lithium (χ^2 (2, n = 70), $p < 0,05$), das hauptsächlich (n = 4) in der schizophreniformen Kontrollgruppe F23/F25 vertreten war. Die Medikation mit Antiepileptika unterschied die Gruppen insgesamt nicht signifikant (χ^2 (2, n = 70), $p = 0,196$).

HRV-wirksame Zusatzmedikation: Eine nicht-psychopharmakologische Begleitmedikation war bei 19 von 70 Patienten (27%) vorhanden. Es handelte sich größtenteils um Antihypertonika ($n = 8$) (s. Tabelle 9). Es waren keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Verteilung der Zusatzmedikation feststellbar (s. Tabelle 9).

3.2.4 Angstsymptomatik (SAS)

Hinsichtlich der mittels der SAS (“Zung-Skala”) erfassten Angstsymptomatik unterschieden sich Fall- und Kontrollgruppen nicht signifikant ($F(2, 70) = 0,88, p = 0,421$; Abb. 7 und Tabelle 7). Der Mittelwert aller Patienten lag im Normbereich bei $38,6 \pm 9,1$ Punkten, mit einer Spannweite von 21 bis 60 Punkten. 19% der Patienten mit katatonen Schizophrenien, 24% Patienten aus der Kontrollgruppe mit anderen schizophrenen Störungen (F20.0/F20.1) und 20% der Kontrollgruppe mit akuten, schizophreniformen Störungen (F23/F25) wiesen laut SAS-Punktzahl eine “geringe bis mäßige Angstsymptomatik” auf. Eine gemäß SAS “deutliche bis schwere Angstsymptomatik” wurde bei einem Patienten der Gruppe F23/F25, eine “extreme Angstsymptomatik” bei keinem der Patienten festgestellt.

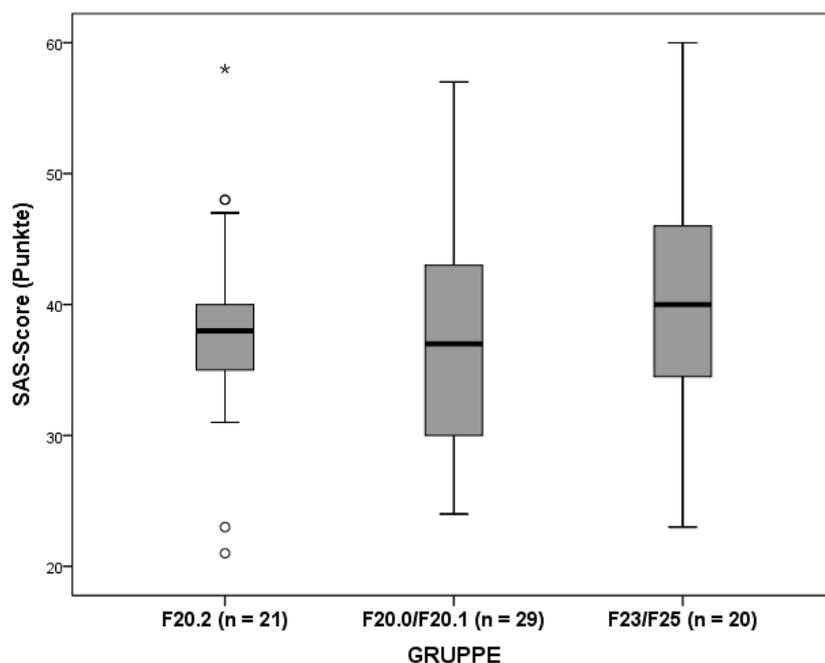


Abb. 7: Self-Rating Anxiety Scale (SAS)-Punktwerte in Fall- und Kontrollgruppen

3.3 Verteilung der HRV-Parameter in der Gesamtstichprobe

Nachfolgend werden die Mittelwerte der HRV-Parameter aus der frequenzbasierten Auswertung der fünfminütigen HRV-Messungen für die Gesamtstichprobe dargestellt (s. Tabelle 10).

Aus den statistischen Tests (Kolmogorov-Smirnov) und der graphischen Darstellung in Boxplots (Abb. 8 - 13) war ersichtlich, dass in der Gesamtstichprobe nur LF_{norm} sowie die Prüfvariable HF_{norm} normalverteilt waren.

Tabelle 10: Mittelwerte aller HRV-Parameter in der Gesamtstichprobe

HRV-Parameter	Einheit	M \pm SD
Gesamt-Power	ms ²	647,2 \pm 1262,2
LF	ms ²	261,1 \pm 419,3
HF	ms ²	349,7 \pm 951
LF_{norm}	n.u.	56,8 \pm 24,6
HF_{norm}	n.u.	43,2 \pm 24,6
LF/HF Ratio		2,7 \pm 3,1

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, absolute und relative Low Frequency Power (LF) und High Frequency Power (HF) in Absolutwerten (ms², ms = Millisekunden) und normalized units (n.u., HF_{norm} und LF_{norm}), LF/HF = Quotient aus Low und High Frequency Power in ms²

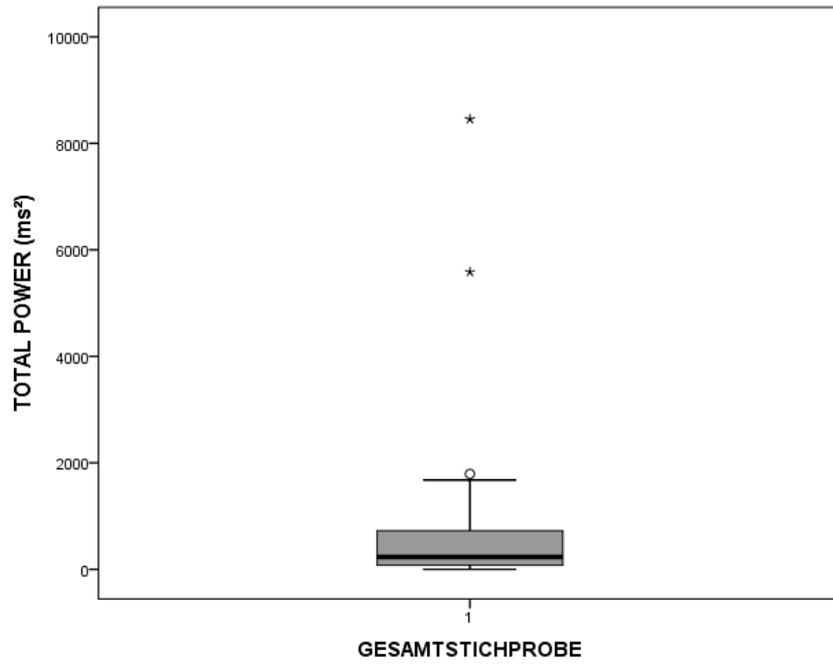


Abb. 8: Gesamt-Power (Total Power) in ms² (ms = Millisekunden)

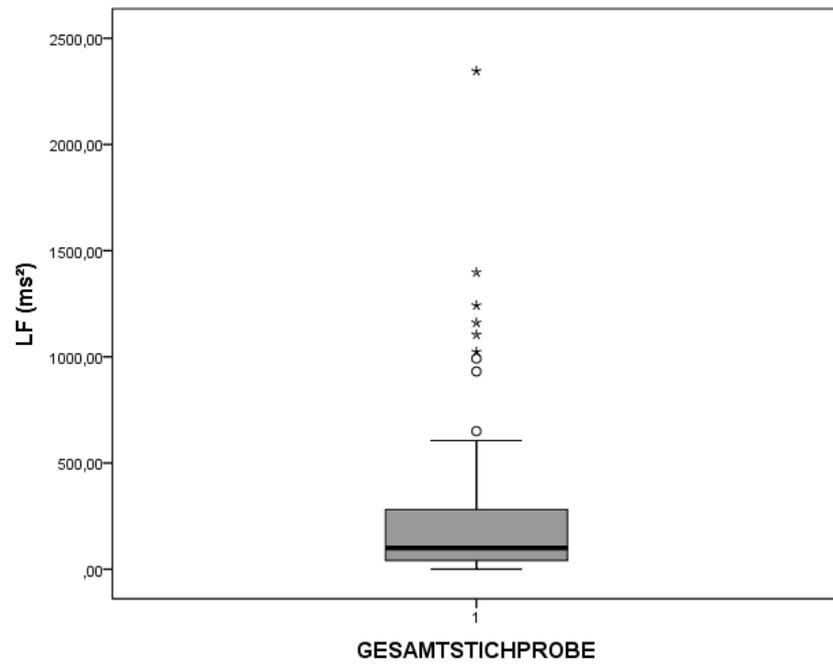


Abb. 9: Absolute Low Frequency Power (LF) in ms² (ms = Millisekunden)

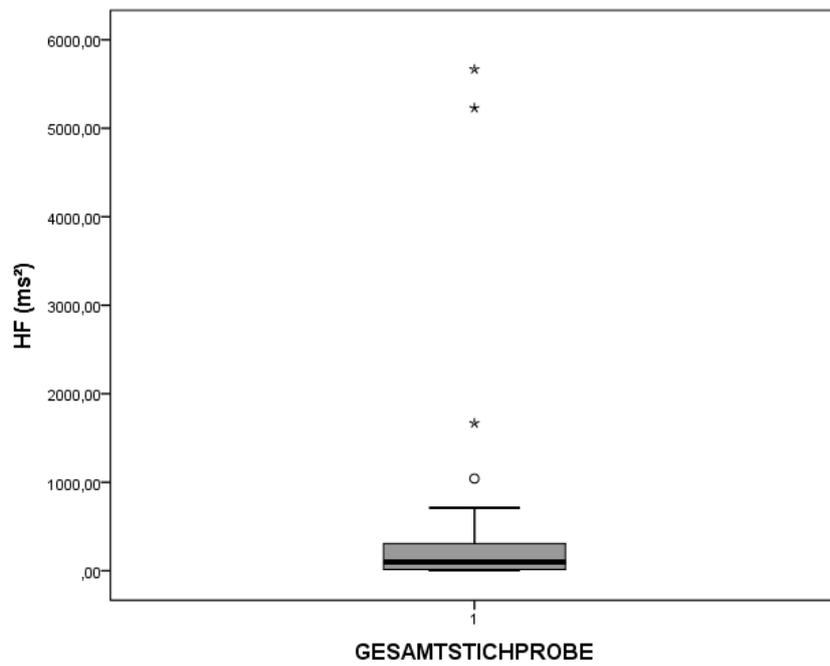


Abb. 10: Absolute High Frequency Power (HF) in ms^2 (ms = Millisekunden)

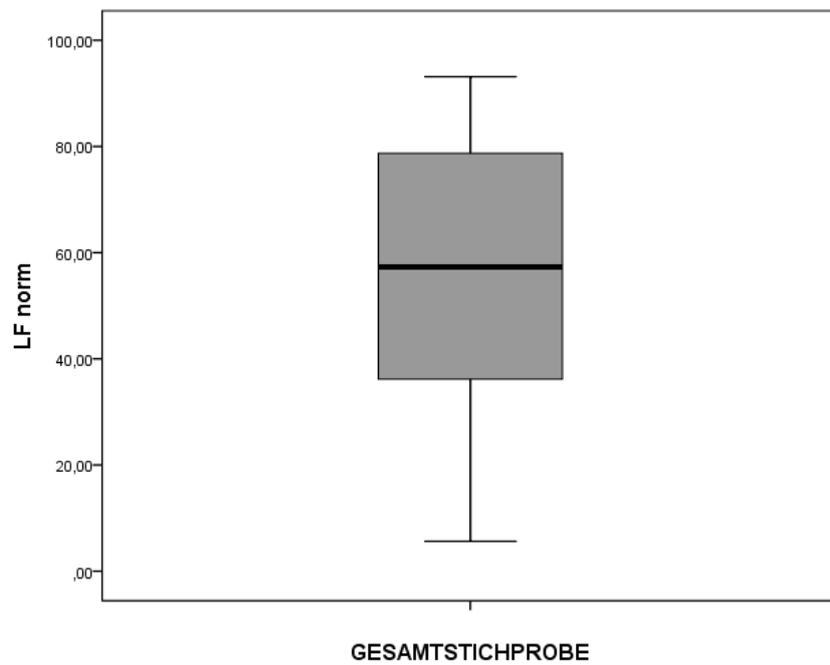


Abb. 11: Relative Low Frequency power in normalized units (LF_{norm})

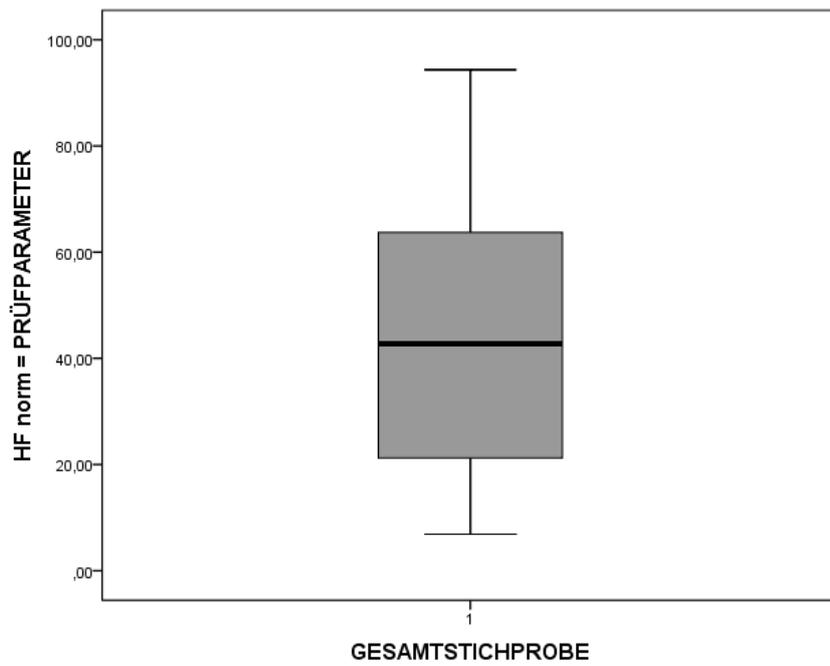


Abb. 12: Prüfparameter High Frequency Power in normalized units (HF_{norm})

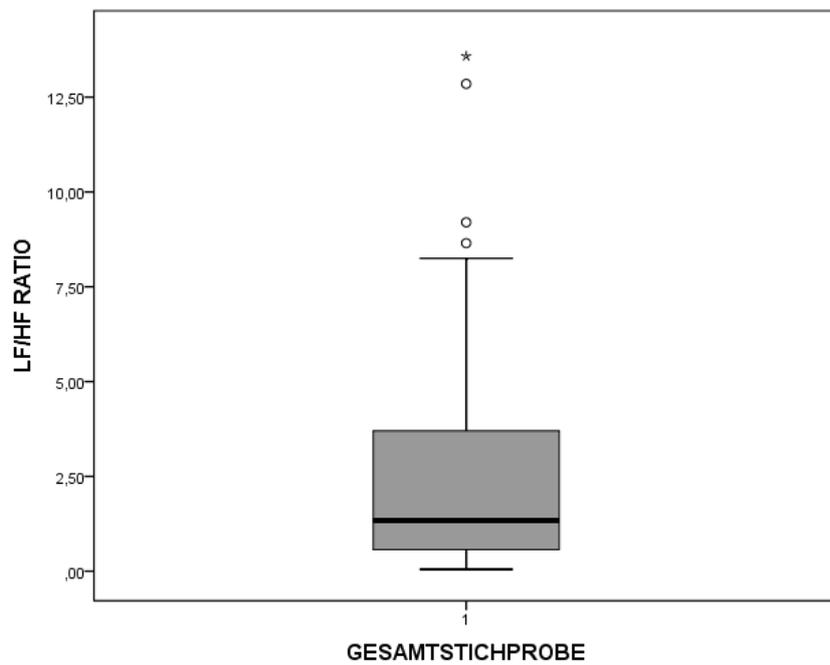


Abb. 13: LF/HF Ratio

3.4 Mögliche Einflussfaktoren auf die HRV-Prüfvariable

Die Prüfvariable HF_{norm} wurde zunächst explorativ auf signifikante Zusammenhänge zu den unter 4.2 beschriebenen demographischen und klinischen Einflussfaktoren psychiatrische Komorbidität, Alter, Geschlecht, Medikation und Angst untersucht (s. Tabelle 11). Hier waren besonders die Variablen von Interesse, die Fall- und Kontrollgruppen signifikant unterschieden: Alter, Geschlecht, und eine Medikation mit Benzodiazepinen bzw. Lorazepam, TCA oder Lithium. Die Medikation mit Clozapin, die mit der SAS erfasste Angstsymptomatik und eine vorhandene psychiatrische Komorbidität hatten zwar unter 3.2 keine signifikanten Gruppenunterschiede gezeigt, waren aber gemäß der Literatur (s. 1.3.6) als Einflussfaktoren bezüglich der HRV von Relevanz und wurden daher ebenfalls auf signifikante Zusammenhänge hin untersucht. Insgesamt wirkte sich nur eine Medikation mit Benzodiazepinen, speziell Lorazepam, signifikant auf die HF_{norm} aus (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Einfluss der kategorialen Variablen psychiatrische Komorbidität, Geschlecht und Medikation auf den Prüfparameter High Frequency Power in normalized units (HF_{norm})

Einflussvariable	M \pm SD der HF_{norm} (n.u.)	Signifikanz
Psychiatrische ND ja/nein	39,9 \pm 25,6/44,3 \pm 24,4	$t(68) = 0,623, p = 0,535$
Geschlecht m/w	42,5 \pm 25,7/44 \pm 23,7	$t(68) = -0,252, p = 0,802$
Clozapin ja/nein	38,9 \pm 22,9/44,6 \pm 25,0	$t(68) = 0,806, p = 0,423$
Benzodiazepin ja/nein	33,2 \pm 23/48,5 \pm 23,9	$t(68) = 2,566, p < 0,05$
Lorazepam ja/nein	30,3 \pm 20,2/48,5 \pm 23,9	$t(65) = 3,020, p < 0,01$
TCA ja/nein	45,9 \pm 24,6/42,9 \pm 24,7	$t(68) = -0,315, p = 0,754$
Lithium ja/nein	58,2 \pm 14,9/42,1 \pm 24,8	$t(68) = -1,421, p = 0,160$

Angaben als Mittelwert (M) \pm Standardabweichung (SD) in n.u. = normalized units

3.4.1 Psychiatrische Komorbidität

Es konnte kein signifikanter Effekt des Vorhandenseins einer psychiatrischen Komorbidität auf die HF_{norm} gezeigt werden ($t(68) = 0,62, p = 0,535$; Tabelle 11).

3.4.2 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Alter der Patienten zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Prüfparameter HF_{norm} ($r = 0,01$, $p = 0,943$; Abb. 14). Das Geschlecht der Patienten verursachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich der HF_{norm} ($t(68) = -0,25$, $p = 0,802$; Tabelle 11, Abb. 15).

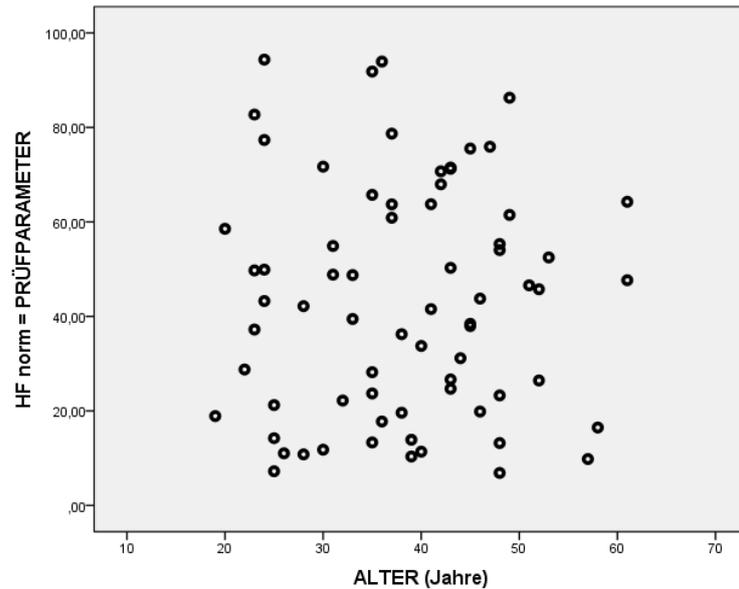


Abb. 14: Nicht-signifikante Korrelation von Alter und High Frequency Power in normalized units (HF_{norm})

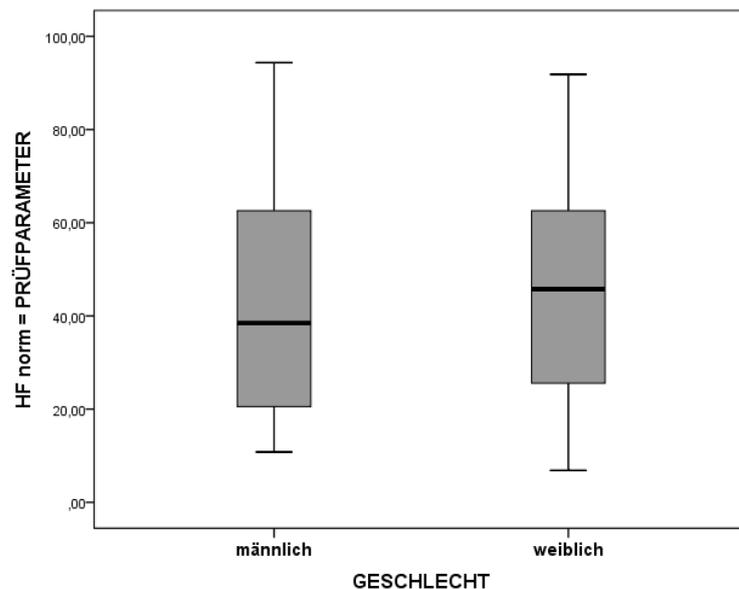


Abb. 15: Nicht-signifikanter Unterschied der High Frequency Power in normalized units (HF_{norm}) zwischen Männern und Frauen der Gesamtstichprobe

3.4.3 Medikation

Es war kein signifikanter Einfluss der in Fall- und Kontrollgruppen unterschiedlich verteilten Medikation mit TCA ($t(68) = -0,32, p = 0,754$) und Lithium ($t(68) = -1,42, p = 0,160$) auf die HF_{norm} nachweisbar (Tabelle 11). Clozapin, das hinsichtlich der HRV besondere Beachtung erfuhr, die Gruppen aber nicht signifikant unterschied, verursachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der HF_{norm} ($t(68) = -0,81, p = 0,423$).

Betrachtete man die Patienten mit Lorazepam (und entfernte Diazepam aus der Gruppe ohne Lorazepammedikation), zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied in der HF_{norm} ($t(65) = -3,02, p < 0,01$): HF_{norm} war unter adjuvanter Lorazepambehandlung mit durchschnittlich $30,3 \pm 20,2$ n.u. signifikant niedriger als bei Patienten, die kein Lorazepam erhielten ($48,5 \pm 23,9$ n.u.) (s. Tabelle 11 und Abb. 16).

Die Medikation mit Lorazepam wurde daher als Einflussfaktor in die nachfolgende statistische Analyse der Prüfvariable HF_{norm} einbezogen (s. 3.6).

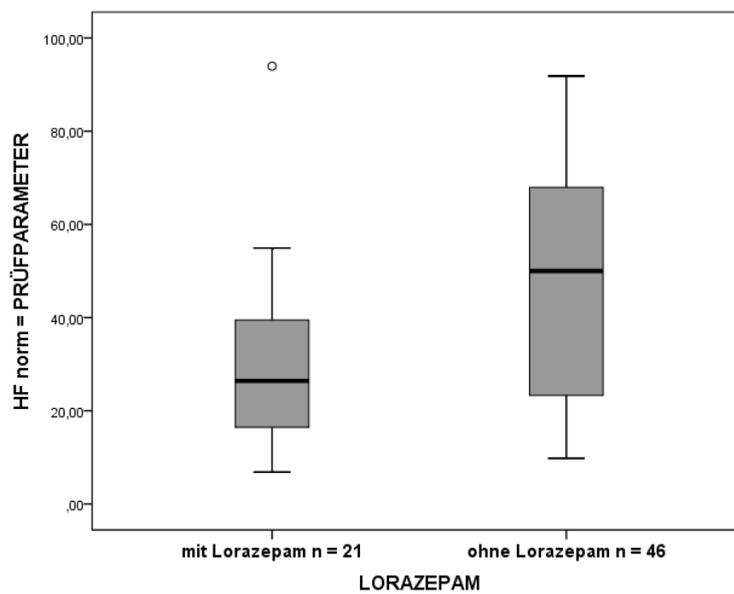


Abb. 16: Hoch signifikanter Unterschied der High Frequency Power in normalized units (HF_{norm}) zwischen Patienten mit und ohne Lorazepammedikation

3.4.4 Angstsymptomatik (SAS)

Zwischen der in SAS-Punkten gemessenen Angstsymptomatik und der HF_{norm} wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden ($r = 0,18$, $p = 0,145$; s. Abb. 17).

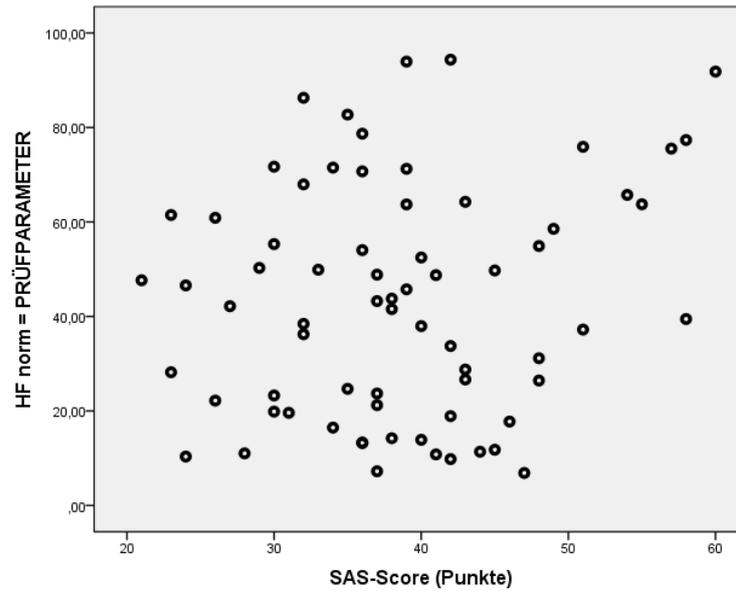


Abb. 17: Nicht-signifikante Korrelation des Self rating Anxiety Scale (SAS)-Punktwerts und der High Frequency Power in normalized units (HF_{norm})

3.5 Gruppenvergleich

Die einfaktorielle, univariate Varianzanalyse (ANOVA) mit dem unabhängigen Faktor Gruppe (Fallgruppe F20.2, Kontrollgruppen F20.0/F20.1 und F23/F25) und dem vagalen HRV-Parameter HF_{norm} als abhängige Variable zeigte einen insgesamt signifikanten Effekt des Faktors Gruppe auf den Prüfparameter HF_{norm} ($F(2, 67) = 3,46, p < 0,05$). Die „beobachtete Schärfe“ lag bei 63%. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der HF_{norm} und die entsprechenden Absolutwerte finden sich in Tabelle 12.

Beim Post-Hoc-Vergleich der Mittelwerte unter Anwendung der Bonferroni-Korrektur war kein signifikanter Unterschied der HF_{norm} zwischen der katatonen Fallgruppe F20.2 und der schizophrenen Kontrollgruppe F20.0/F20.1 feststellbar ($p = 1,0$; s. Tabelle 12, Abb. 18).

Im Vergleich zur (akut) schizophreniformen Kontrollgruppe F23/F25 mit einem Mittelwert der HF_{norm} von $55,0 \pm 24,2$ n.u. zeigte sich ein statistischer Trend zu niedrigeren Werten der HF_{norm} sowohl bei der katatonen Fallgruppe F20.2 ($37,7 \pm 21,9$ n.u., $p = 0,067$), als auch bei der (chronisch) schizophrenen Kontrollgruppe F20.0/F20.1 ($39,2 \pm 24,6$ n.u., $p = 0,075$) (Tabelle 12, Abb. 18).

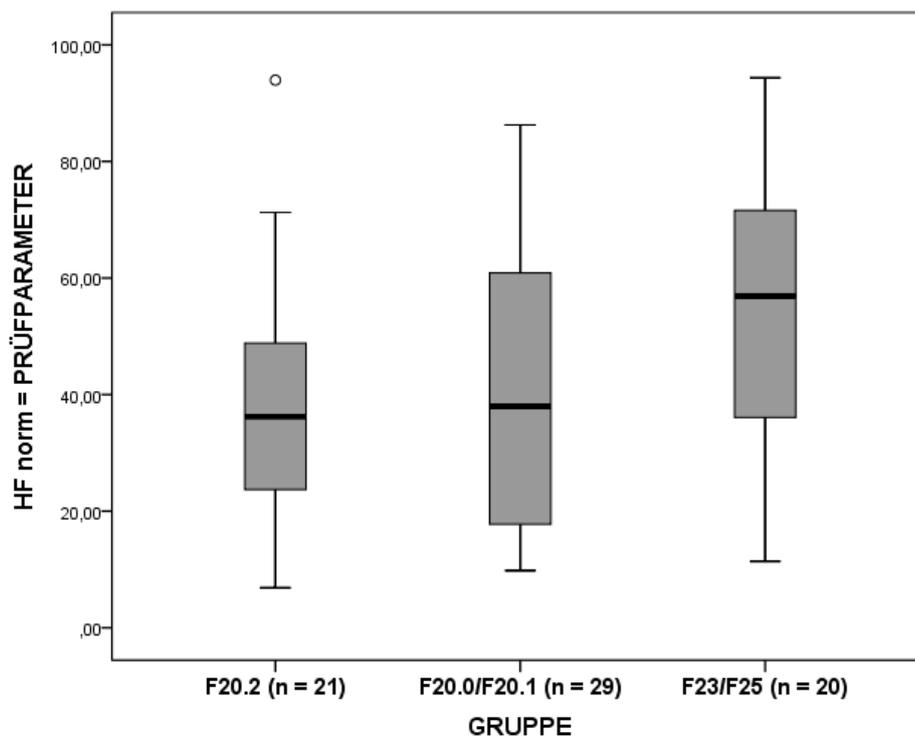


Abb. 18: Prüfparameter High Frequency Power in normalized units (HF_{norm}) der katatonen Fallgruppe F20.2 und der nicht-katatonen Kontrollgruppen F20.0/F20.1 und F23/F25 im Vergleich

Tabelle 12: Mittelwerte und (\pm) Standardabweichungen der High Frequency Power in normalized units (HF_{norm}) getrennt nach Gruppe (F20.2, F20.0/F20.1, F23/F25) und Lorazepam (LORA), zusätzliche Angabe der Absolutwerte in ms^2

Faktor	Faktorstufe	n	HF_{norm} (n.u.)	HF (ms^2)	im Vgl. mit	p - Wert
GRUPPE	F20.2	21	37,7 \pm 21,9	207 \pm 381,4	F20.0/F20.1	1,0
	F20.0/F20.1	29	39,2 \pm 24,6	137,2 \pm 157,3	F23/25	0,075
	F23/F25	20	55,0 \pm 24,2	773 \pm 1622,5	F20.2	0,067
LORA	Mit	46	30,3 \pm 20,2	159,5 \pm 364	ohne	< 0,01
	Ohne	21	48,5 \pm 23,9	322 \pm 837,6	mit	

n = Anzahl der Patienten, n.u. = normalized units, ms = Millisekunden, mit = Patienten mit Lorazepammedikation, ohne = Patienten ohne Lorazepammedikation, Vgl. = Vergleich

3.6 Möglicher Einfluss einer Medikation mit Lorazepam

Da die Vergabe von Benzodiazepinen, speziell Lorazepam, einen signifikanten Effekt ($p < 0.01$) auf den Testparameter HF_{norm} hatte (Tabelle 12), wurde Lorazepam als zweiter unabhängiger Faktor in einer weiteren ANOVA berücksichtigt. Hierbei verlor sich der zuvor ermittelte signifikante Effekt des Faktors Gruppe ($F(2, 61) = 0,74, p = 0,483$), der Effekt von Lorazepam hingegen blieb sehr signifikant ($F(1, 61) = 8,43, p < 0,01$) (Abb. 19).

HF_{norm} war unter Lorazepammedikation im Mittel signifikant niedriger ($30,3 \pm 20,2$ n.u.) als bei Patienten ohne Lorazepam ($48,5 \pm 23,9$ n.u.) (Tabelle 12, Abb. 19). Eine Interaktion der Faktoren Lorazepam und Gruppe ließ sich nicht beobachten, Lorazepam wirkte sich für keine der Gruppen spezifisch aus ($F(2, 61) = 0,47, p = 0,631$). Die „beobachtete Schärfe“ lag nun für den Faktor Gruppe bei 17%, für den Faktor Lorazepam bei 82%.

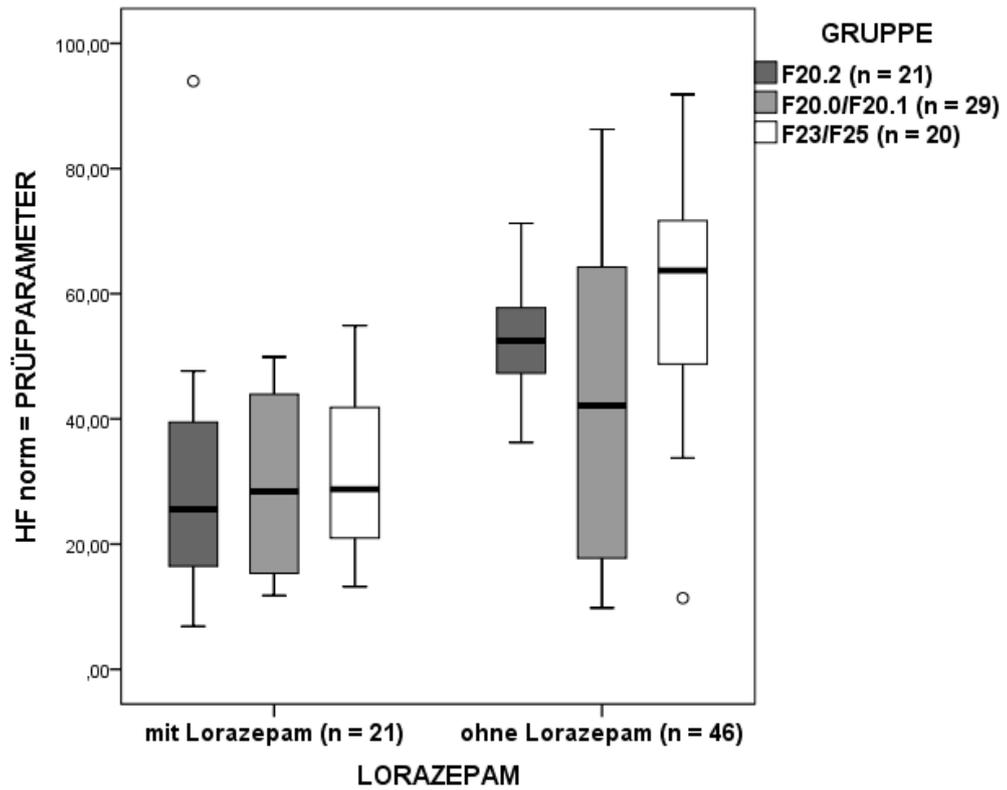


Abb. 19: Prüfparameter High Frequency Power in normalized units (HF_{norm}) für die Faktoren Gruppe und Lorazepam

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand des HRV-Frequenzparameters HF_{norm} , der überwiegend den Einfluss des Parasympathikus auf die Herzfrequenz abbildet, zu untersuchen, ob Patienten mit katatonen Schizophrenien gegenüber Patienten mit anderen schizophrenen und gegenüber Patienten mit schizophreniformen Störungen eine geringere kardiale vagale Aktivität aufweisen. Hinsichtlich des Prüfparameters HF_{norm} waren keine Unterschiede zwischen katatonen und nicht-katatonen Schizophrenien feststellbar. Gegenüber Patienten mit schizophreniformen Störungen wiesen Patienten mit Schizophrenien, unabhängig vom katatonen oder nicht-katatonen Subtyp, eine tendenziell verminderte HF_{norm} auf. Dieser Unterschied verlor sich allerdings unter Einbeziehung des Effekts einer adjuvant zur antipsychotischen Therapie verordneten Medikation mit Lorazepam, die die HF_{norm} signifikant reduzierte. Ein Einfluss der Variablen psychiatrische Komorbidität, Alter, Geschlecht und akute Angstsymptomatik konnte nicht festgestellt werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse einzeln und unter Berücksichtigung aktueller Befunde der wissenschaftlichen Literatur interpretiert.

4.2 Zusammenhänge der HRV-Prüfvariablen mit möglichen Einflussfaktoren

4.2.1 Psychiatrische Komorbidität

Etwa die Hälfte aller Patienten mit schizophrenen Störungen weisen psychiatrische oder somatische Komorbiditäten auf¹³². Die häufigsten psychiatrischen Komorbiditäten sind depressive Störungen und ein komorbider Substanzmissbrauch, die beide jeweils bei ca. 50% aller schizophrenen Patienten vorkommen¹³³. Ebenfalls sehr häufig sind Angststörungen, darunter vor allem posttraumatische Belastungs-, Panik- und Zwangsstörungen¹³³.

Bei affektiven und Angststörungen wurden Veränderungen der HRV im Sinne eingeschränkter HF beschrieben^{1,108}. Möglicherweise wirkt sich auch eine Alkoholabhängigkeit auf die HRV aus⁹¹. Das Vorhandensein psychiatrischer Nebendiagnosen wurde in der vorliegenden Studie als kategoriale Variable erfasst und hinsichtlich eines Zusammenhangs mit der HF_{norm} untersucht. Rund ein Viertel der Stichprobe wies mindestens eine psychiatrische Komorbidität auf.

Wie gemäß der Literatur zu erwarten waren darunter am häufigsten affektive und Angststörungen sowie Abhängigkeitssyndrome¹³³. Patienten mit aktivem Alkohol- oder Drogenkonsum oder körperlichen Folgeschäden wie einer äthyltoxischen Polyneuropathie wurden von der Untersuchung ausgeschlossen (s. 2.1.1). Der mögliche Einfluss einer Angstsymptomatik wurde mit Hilfe der SAS kontrolliert (s. 4.2.4). Da hinsichtlich des Vorhandenseins psychiatrischer Begleiterkrankungen weder ein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppen, noch ein Unterschied der HF_{norm} festzustellen war, ist ein möglicher Einfluss insgesamt zu vernachlässigen.

4.2.2 Alters- und Geschlechterverteilung

Alter ist ein wesentlicher Einflussfaktor auf die HRV². Gemäß einer Studie von Agelink *et al.* an 309 gesunden Probanden sind bei beiden Geschlechtern bis auf die LF/HF Ratio alle HRV-Frequenzparameter invers altersabhängig, d.h. auch die HF nimmt mit zunehmendem Alter ab¹⁰⁰.

Die katatone Fallgruppe F20.2 war signifikant älter als beide Kontrollgruppen, wies aber nicht, wie entsprechend der Literatur zu erwarten, eine gegenüber beiden Kontrollgruppen verminderte HF_{norm} auf, sondern unterschied sich hinsichtlich der HF_{norm} nur von der schizophreniformen Kontrollgruppe F23/F25. Die unterschiedlichen HF_{norm} -Werte lassen sich demnach nicht auf die unterschiedliche Altersverteilung in Fall- und Kontrollgruppen zurückführen. Bei einer Korrelation von Alter und HF_{norm} war in der vorliegenden Untersuchung zudem kein signifikanter Zusammenhang feststellbar. Dieses Ergebnis könnte, wie auch bei anderen Studien, in denen keine Altersabhängigkeit der HF festgestellt wurde, durch die relativ kleine Stichprobengröße bedingt¹⁰⁰ oder ein Zufallsbefund sein.

Der hohe Männeranteil in der schizophrenen Kontrollgruppe F20.0/F20.1 und der hohe Frauenanteil in der schizophreniformen Kontrollgruppe F23/F25 entspricht auch den Ergebnissen der Literatur. Männer, die an einer Psychose erkranken, erhalten häufiger die Diagnose „Schizophrenie“ als Frauen, während bei Frauen mit Psychosen häufiger die Diagnose einer schizoaffektiven Störung gestellt wird¹³⁵. Diese Verteilung könnte zum einen auf das bei Männern höhere Lebenszeitrisko, an Schizophrenie zu erkranken¹³⁶, zum anderen auf das häufigere Vorkommen schizoaffektiver und auch akuter vorübergehender psychotischer Störungen bei Frauen zurückzuführen sein¹³⁷. Möglicherweise gibt es aber auch eine Tendenz, Männern die „schwerere“ Diagnose zu erteilen. Im Vergleich zu Männern haben Frauen zudem ein um drei bis vier Jahre verzögertes Psychoseeintrittsalter mit einem zweiten Gipfel in der Zeit

um die Menopause, was wahrscheinlich auf die Schutzwirkung des Östrogens bzw. auf dessen Fehlen während der Menopause zurückzuführen ist¹³⁴.

Studien zum Einfluss des Geschlechts auf die HRV erbrachten teils widersprüchliche Ergebnisse. Während einige Autoren¹³⁸ bei Frauen eine im Vergleich zu Männern erhöhte Herzfrequenz, ansonsten aber durchgehend verminderte HRV-Werte, einschließlich einer reduzierten HF fanden, konnten Agelink *et al.* bei Frauen bis zu 55 Jahren im Vergleich zu Männern desselben Alters zwar ebenfalls signifikant geringere Absolutwerte der LF und LF/HF Ratio und, womöglich hormonell bedingt, eine höhere Ruhe-Herzfrequenz nachweisen – ein Geschlechtsunterschied bezüglich der absoluten HF (ms²) fand sich jedoch nicht¹⁰⁰. Aufgrund der bei Frauen niedrigeren LF könnte der relative Anteil der HF an der gleichbleibenden Gesamt-Power, d.h. die HF_{norm}, bei Frauen sogar insgesamt höher sein¹⁰⁰. Agelink *et al.* interpretierten ihre Befunde als Hinweis auf eine bei jungen Frauen im Vergleich zu altersgleichen Männern insgesamt geringere sympathische und höhere relative vagale Aktivität¹⁰⁰. Geschlechtsbezogene Unterschiede der HRV sind altersabhängig und verschwinden, je nach berücksichtigter Studie, beginnend bei einem Alter von über 30 bis zu 50¹³⁸ bzw. 55¹⁰⁰ Jahren vollständig.

In der vorliegenden Studie waren keine Unterschiede der HF_{norm} bezogen auf die in Fall- und Kontrollgruppen unterschiedlich verteilten Geschlechter feststellbar. Dieses Ergebnis könnte tatsächliche Gegebenheiten abbilden, oder aber durch die oben beschriebene Altersabhängigkeit der Geschlechterunterschiede bedingt sein, da die weiblichen Patienten der Gesamtstichprobe im Mittel signifikant älter waren als die Männer (s. 3.1, Abb. 3).

Aufgrund des relativ geringen Frauenanteils in F20.0/F20.1 und des geringen Männeranteils der Gruppen F20.2 und F23/F25 waren die Fallzahlen zudem womöglich zu klein und die Streubreiten zu groß, um einen Unterschied der HF_{norm} mit statistischen Mitteln überhaupt feststellen zu können. Selbst wenn man jedoch annimmt, dass die HF geschlechtsabhängig ist, scheint ein Zusammenhang unwahrscheinlich: Die Kontrollgruppe F20.0/F20.1 mit erhöhtem Männeranteil wies gegenüber der schizophreniformen Kontrollgruppe F23/F25 mit höherem Frauenanteil zwar niedrigere HF_{norm}-Werte auf, unterschied sich aber hinsichtlich der HF_{norm} nicht von der katatonen Fallgruppe F20.2, die wie die Kontrollgruppe F23/F25 einen erhöhten Frauenanteil aufwies. Die vorliegenden Ergebnisse sind demnach nicht allein durch die unterschiedliche Geschlechterverteilung erklärbar.

4.2.3 Medikation

Um einen möglichen Einfluss der Medikation auf die HF_{norm} annäherungsweise einschätzen zu können, wurde die Verteilung der Medikation in Fall- und Kontrollgruppen untersucht. Da aufgrund der teilweise sehr geringen Fallzahl nicht von signifikanten Ergebnissen ausgegangen werden konnte, wurden einzelne Substanzen dabei zu, an den Hauptgruppen der Roten Liste¹²⁸ und der Literatur orientierten, Gruppen ähnlicher HRV-Wirksamkeit zusammengefasst und diese hinsichtlich des Prüfparameters HF_{norm} verglichen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der Polypharmazie eine völlig exakte Trennung nicht möglich war. Lorazepam und Clozapin erfuhren aufgrund ihrer Relevanz in der Therapie der Katatonien (s. 1.1.6) und der für Clozapin nachgewiesenen HRV-Wirksamkeit besondere Beachtung. Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich hinsichtlich der Medikation mit Benzodiazepinen bzw. Lorazepam, TCA und Lithium. Ein signifikanter Einfluss auf die HF_{norm} ließ sich nur für eine Medikation mit Benzodiazepinen, und noch deutlicher für Lorazepam nachweisen. Lorazepam wurde daher als Einflussfaktor in die Varianzanalyse der HF_{norm} einbezogen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchung nach Substanzgruppen getrennt erörtert und mit den aktuellen Literaturdaten verglichen.

Anzahl der Psychopharmaka: Fast alle Patienten erhielten mehrere unterschiedliche, durchschnittlich drei, Psychopharmaka (s. 3.2.3). Das Ausmaß der Polypharmazie ist darauf zurückzuführen, dass es sich um ein Kollektiv überwiegend stationärer, somit schwer und oft chronisch kranker Patienten handelte. Im Rahmen von Medikationsumsetzungen während eines stationären Aufenthalts kann es außerdem zu vorübergehenden Medikamentendopplungen kommen. Ein Einfluss der Anzahl verordneter Psychopharmaka auf die HF_{norm} war nicht nachzuweisen.

Antipsychotika, insbesondere Clozapin: Alle Patienten der vorliegenden Stichprobe wurden mit mindestens einem Antipsychotikum behandelt. Hinsichtlich der Medikation mit konventionellen oder atypischen Antipsychotika konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. In 90% der Fälle handelte es sich um in der Roten Liste als atypisch aufgeführte Antipsychotika. Für atypische Antipsychotika wurden in der Literatur mehr oder weniger starke Veränderungen der HF im Sinne unterdrückter parasymphischer Aktivität beschrieben, die möglicherweise auf einer unterschiedlichen Affinität zu muskarinergen ACh- und adrenergen Rezeptoren beruhen^{139,140}. Clozapin scheint dabei aufgrund ausgeprägter anticholinerger⁵⁷ und auch antiadrenerger¹³⁹ Eigenschaften zu einer,

auch gegenüber anderen Antipsychotika, deutlichen Reduktion speziell parasympathischer Parameter der HRV zu führen^{1,109}. Agelink *et al.* fanden eine im Vergleich zu Olanzapin, Amisulprid und Sertindol bei Clozapin signifikant reduzierte HRV mit einem verminderten Anteil der HF¹⁰⁹. Cohen *et al.* konnten bei schizophrenen Patienten ebenfalls eine unter Clozapin im Vergleich zu Haloperidol und Olanzapin reduzierte HRV mit geringerem HF- und erhöhtem LF-Anteil nachweisen¹¹¹. In der vorliegenden Untersuchung ließ sich für Clozapin weder ein signifikanter Gruppenunterschied, noch ein Zusammenhang zur HF_{norm} nachweisen. Dieses bisherigen Literaturdaten scheinbar widersprechende Ergebnis könnte auf die unterschiedliche HRV-Wirksamkeit anderer, gleichzeitig verordneter Antipsychotika oder eine zu geringe Fallzahl zurückzuführen sein.

Benzodiazepine, insbesondere Lorazepam: Benzodiazepine, insbesondere Lorazepam, waren in der katatonen Fallgruppe signifikant häufiger vertreten als in den beiden Kontrollgruppen. Lorazepam wurde aufgrund seiner hohen Affinität zum Gaba-A-Rezeptor und dadurch bedingten Sonderstellung, möglicherweise auch in Bezug auf die HRV-Wirksamkeit, als Einzelsubstanz untersucht. Das in nur drei Fällen verordnete Diazepam wurde bei einem Vergleich der Patienten mit und ohne Lorazepammedikation ausgeschlossen, da es einen Effekt aufgrund seiner ähnlichen Wirkweise möglicherweise beeinflusst hätte und zudem bei der sehr geringen Fallzahl kein signifikantes Ergebnis zu erwarten war.

Unter adjuvanter Lorazepambehandlung war eine signifikante Reduktion der HF_{norm} zu beobachten, die auf eine möglicherweise vagolytische Wirkung Lorazepams hindeutet. Bisher gibt es wenige Untersuchungen zur HRV unter Lorazepamtherapie, die bezüglich der Wirkung auf den Vagus zudem widersprüchliche Ergebnisse erbrachten. Generell scheint die anxiolytische Wirkung der Benzodiazepine zu einer möglicherweise kardioprotektiven Reduktion sympathischer Aktivität zu führen^{3,141}, die sich auch in HRV-Parametern wie einer verminderten LF/HF Ratio niederschlägt¹⁴². Hinsichtlich der Wirkung auf die parasympathische Aktivität wurde in mehreren Studien an gesunden Probanden sowohl eine Reduktion¹⁴³, als auch ein Anstieg¹⁴⁴ vagaler HRV-Spektralparameter nach oraler¹⁴³ und intravenöser¹⁴⁴ Gabe von Lorazepam beobachtet. Grund für die Unterschiede könnte eine unterschiedliche Dosierung, Applikationsart und -dauer der Lorazepamgabe in den verschiedenen Studien sein¹⁴⁵. Agelink *et al.* orientierten sich daher in ihrer Studie an den Empfehlungen der Task Force zur Standardisierung und damit besseren Vergleichbarkeit von HRV-Messungen¹⁴⁵. Die Autoren untersuchten die HRV an 40 unmedizierten Gastroskopiepatienten nach intravenöser Gabe von Midazolam, Diazepam und Lorazepam mittels fünfminütiger Messungen in Ruhe¹⁴⁵.

Bei allen drei Substanzen konnte unter anderem eine Reduktion der absoluten und relativen HF 15 Minuten nach Injektion nachgewiesen werden, die durch Flumazenil reversibel war¹⁴⁵. Der vagolytische Effekt Lorazepams und anderer Benzodiazepine könnte unter anderem durch eine Wechselwirkung mit dem GABA-A-Rezeptor auf zentraler Ebene und eine dadurch potenzierte Hemmung kardialer vagaler Efferenzen bedingt sein^{143,145}.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen insoweit mit denen von Agelink *et al.* überein, als eine Abnahme des vagalen Frequenzparameters HF_{norm} unter Lorazepam zu beobachten war. Während aber Agelink *et al.* weitgehend gesunde und anderweitig unmedizierte Patienten untersucht haben, scheint die vorliegende Studie darauf hinzudeuten, dass Lorazepam auch bei Patienten mit schizophrenen Störungen den Vagotonus reduziert. Aufgrund der Polypharmazie der vorliegenden Stichprobe kann die beobachtete Reduktion des Vagotonus allerdings nicht eindeutig auf den alleinigen Effekt von Lorazepam zurückgeführt werden. Lorazepam war in acht Fällen mit Clozapin kombiniert, dessen bekannte Wirkung auf die HRV¹⁰⁹ für die HF-Reduktion mitverantwortlich sein könnte. Bei einer Kombination von Clozapin mit Lorazepam ist hinsichtlich einer Atemdepression⁵⁷ und womöglich auch einer Potenzierung vagolytischer Effekte Vorsicht geboten. Letztere könnte auch das Auftreten eines, in Einzelfällen bereits beschriebenen, plötzlichen Herztods unter dieser Kombination erklären¹⁴⁶. Da Clozapin als Antipsychotikum bei schwer behandelbaren oder therapieresistenten Psychosen eingesetzt wird⁵⁷, könnte die Reduktion vagaler Aktivität unter Clozapin und Lorazepam auch auf eine möglicherweise krankheitsbedingte Beeinträchtigung dieser Patienten zurückzuführen sein.

Antidepressiva (TCA, SSRI/SSNRI): Für TCA ist, wahrscheinlich aufgrund ihres anticholinergen Wirkprofils, eine deutliche Reduktion aller Parameter der HRV bei Depressiven und Gesunden belegt^{1,3,108}. TCA wurden in der vorliegenden Untersuchung getrennt von SSRI und SSNRI betrachtet, bezüglich derer die Datenlage weniger eindeutig ist, und sowohl eine Reduktion, als auch ein Anstieg der HRV oder kein Effekt beobachtet wurde¹⁰⁸. Hinsichtlich der in der schizophrenen Kontrollgruppe F20.0/F20.1 am häufigsten verordneten Medikation mit TCA zeigten sich zwar signifikante Gruppenunterschiede, jedoch kein signifikanter Einfluss auf die HF_{norm} . Ein Grund für den in dieser Untersuchung nicht nachweisbaren Effekt der TCA auf die HF_{norm} könnte neben der bereits erwähnten Polypharmazie die Fallzahl sein ($n = 8$), die zu gering war, um über Veränderungen der HF_{norm} überhaupt eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können. Bezüglich der Medikation mit SSRI/SSNRI, die nach den Benzodiazepinen die zweithäufigste adjuvante Substanzklasse darstellten, waren keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellbar.

Stimmungsstabilisatoren (Lithium, Antiepileptika): Ein möglicher Einfluss von Lithium auf die HRV wurde bisher nicht systematisch untersucht. Henry *et al.* stellten im Rahmen ihrer Untersuchung an Patienten mit bipolaren affektiven Störungen die Hypothese auf, dass Lithium möglicherweise die sympathische Aktivität vermindert¹¹⁶. Zum Verhalten der vagalen Aktivität unter Lithium liegen bisher keine Daten vor. Lithium war überwiegend in der schizophreniformen bzw. schizoaffektiven Kontrollgruppe F23/F25 vertreten. Ein signifikanter Effekt auf den Prüfparameter HF_{norm} war aufgrund der sehr geringen Fallzahl ($n = 5$) allerdings nicht nachweisbar. Eine Medikation mit den Antiepileptika Carbamazepin und Valproat verstärkt möglicherweise eine bei Epilepsie bereits beschriebene Reduktion der HRV und der HF ¹⁴⁷. Allerdings waren hinsichtlich der Medikation mit Antiepileptika weder Gruppenunterschiede, noch ein Zusammenhang mit der HF_{norm} feststellbar.

HRV-wirksame Zusatzmedikation: Aufgrund der geringen Fallzahlen von Patienten mit unterschiedlicher HRV-wirksamer Zusatzmedikation (s. Tabelle 9) war diesbezüglich nicht von signifikanten Ergebnissen auszugehen. Insbesondere hinsichtlich einer Medikation mit Antihypertonika und Herzglykosiden, bezüglich derer unterschiedliche, teils fördernde Effekte auf die HRV und speziell den Vagotonus bekannt sind⁹¹, waren keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellbar.

4.2.4 Angstsymptomatik (SAS)

Um den Einfluss einer aktuell subjektiv empfundenen Angst auf die HRV zu erfassen, wurde die SAS („Zung Skala“) als Untersuchungsinstrument eingesetzt. Der SAS-Punktmittelwert aller Patienten lag im Normbereich, die meisten Patienten zeigten keine oder nur eine geringe bis mäßige Angstsymptomatik. Dass auch die Mehrheit der Patienten mit Katatonien, bei denen oft massive Angstzustände bestehen⁴², in der vorliegenden Studie eine nur geringe Angstsymptomatik aufwiesen, könnte unter anderem auf die anxiolytische Wirkung der verordneten Benzodiazepine zurückzuführen sein. Das gute Ansprechen katatoner Syndrome auf Benzodiazepine wird unter anderem auf deren anxiolytische Wirkung zurückgeführt³⁸. Allerdings scheinen Patienten mit katatonen Schizophrenien insgesamt vergleichsweise weniger ängstlich zu sein als Patienten mit der Katatonie zugrundeliegenden affektiven Störungen³⁸. Dies könnte eine Ursache für die von Rosebush *et al.* beobachtete schlechtere Wirkung von Benzodiazepinen bei schizophrenen Patienten mit katatonen Symptomen im Vergleich zu anderen katatonen Patienten erklären³⁸ (s. 1.1.6).

In der Literatur wurde eine Reduktion der HRV, insbesondere des vagalen Parameters HF bei Patienten mit generalisierter Angsterkrankung und Panikstörungen beschrieben¹. Hinsichtlich der SAS-Punktwerte konnte weder ein signifikanter Gruppenunterschied, noch eine Korrelation mit der HF_{norm} gefunden werden. Angstbedingte Veränderungen der HF_{norm} scheinen demnach unwahrscheinlich, ein möglicher Einfluss der geringen Angstsymptomatik war zumindest über alle Gruppen gleich verteilt.

4.3 Gruppenvergleich

Bei einem Vergleich der Prüfvariable HF_{norm} zeigte sich ein insgesamt signifikanter Gruppenunterschied. In der Post-hoc-Analyse war jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit katatonen Schizophrenien und Patienten mit paranoiden oder hebephrenen Schizophrenien zu erkennen. Lediglich gegenüber Patienten mit schizophreniformen Störungen wiesen Patienten mit katatonen und nicht-katatonen schizophrenen Störungen tendenziell niedrigere HF_{norm}-Werte auf, wobei hier keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die parasympathische Modulation der Herztätigkeit bei katatonen Schizophrenien gegenüber paranoiden und hebephrenen Schizophrenieformen nicht unterscheidet. Patienten mit chronisch verlaufenden, schizophrenen Störungen scheinen allerdings, unabhängig vom katatonen oder nicht-katatonen Subtyp, gegenüber Patienten mit akuten, schizophreniformen Störungen eine tendenziell verminderte vagale Kontrolle der Herzfunktion aufzuweisen.

Während die HRV katatonen und nicht-katatonen Patienten bisher nicht verglichen wurde, findet sich in der Literatur bereits ein Vergleich schizophrener und schizoaffektiver Patienten. Malaspina *et al.* untersuchten an 23 Patienten mit schizophrenen und schizoaffektiven Störungen die hochfrequente Komponente der HRV über 24 Stunden und stellten dabei unter anderem fest, dass Patienten mit niedrigerem Vagotonus durchgehend Schizophreniediagnosen und Patienten mit höherer vagaler Aktivität größtenteils schizoaffektive Störungen aufwiesen¹¹⁷. Innerhalb des heterogenen Spektrums schizophrener Erkrankungen scheinen sich unterschiedliche Störungen auch hinsichtlich der vagalen Aktivität zu unterscheiden¹¹⁷. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen diese Hypothese.

Dagegen konnten Valkonen *et al.* in einer HRV-Untersuchung unbehandelter Patienten mit Erstmanifestation einer Psychose keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit schizophrenen und nicht-schizophrenen Störungen erkennen¹¹. Allerdings wurden in dieser Studie elf schizophrene Patienten und eine demgegenüber sehr kleine und heterogene Gruppe von sechs Patienten mit wahnhaften oder schizoaffektiven Störungen und Psychosen im Rahmen einer Manie oder Depression untersucht, so dass kaum von repräsentativen Ergebnissen ausgegangen werden kann.

Die Idee, dass chronisch verlaufende schizophrene Störungen sich grundlegend von akuten schizophreniformen Störungen unterscheiden, findet sich schon bei Leonhard, der in seiner Klassifikation akut verlaufende zyklische Psychosen von den prognostisch ungünstigeren, klassischen Schizophrenien trennt³⁵ (s. 1.1.5). Die in der vorliegenden Untersuchung beobachteten Unterschiede der vagalen Aktivität zwischen chronischen schizophrenen (ICD-10 F20.0/1/2) und akuten schizophreniformen Störungen (F23/25) scheinen eine Abgrenzung der klassischen Schizophrenien von zyklischen Psychosen zu unterstützen. Letztere finden sich in der ICD-10 teilweise in den Kategorien F23 und F25 wieder⁵².

Wie Verlaufsuntersuchungen von Marneros *et al.* ergaben, sind Schizophreniepatienten im Durchschnitt wesentlich stärker durch ihre Erkrankung beeinträchtigt als Patienten mit schizoaffektiven Störungen¹⁴⁸. Unterschiede hinsichtlich Beginn, Dauer und Prognose der Erkrankung zeigen sich auch zwischen Patienten mit schizophrenen und akuten vorübergehenden psychotischen Störungen⁵⁴. Möglicherweise spiegelt sich die stärkere Beeinträchtigung durch eine chronische schizophrene Erkrankung in einer eingeschränkten kardialen parasympathischen Funktion wider. Diese Vermutung legen Untersuchungen von Fujibayashi *et al.* nahe, die einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer schizophrenen Erkrankung, gemessen anhand des globalen Funktionsniveaus, und parasympathischen HRV-Parametern aufdecken konnten: je schwerer die schizophrene Erkrankung, desto niedriger die kardiale vagale Aktivität¹¹⁸.

Die kardiale vagale Aktivität scheint dabei mit zunehmender Krankheitsdauer einer schizophrenen Erkrankung abzunehmen. So konnten Bär *et al.* in Kurzzeitmessungen der HRV an 30 unmedizierten, paranoiden Schizophrenen eine negative Korrelation zwischen parasympathischen HRV-Parametern und der Krankheitsdauer nachweisen⁹. Welche Mechanismen die kardiale parasympathische Aktivität im Verlauf chronisch schizophrener Erkrankungen verändern ist allerdings noch unklar⁹.

Möglicherweise führen Störungen kortikaler und subkortikaler Bahnen, insbesondere im Bereich des medialen präfrontalen Kortex und der Amygdala zu einer Unterdrückung parasympathischer Aktivität⁹. Auch der psychotische Zustand scheint als mentaler Stressfaktor die kardiale vagale Funktion zu reduzieren^{99,119}. Schließlich könnten auch ein über lange Zeit aufrechterhaltener Lebensstil (z.B. starkes Rauchen) und eine zunehmende Inzidenz des metabolischen Syndroms oder der bereits dargelegte Einfluss einer langfristigen Medikation mit Antipsychotika zu einer Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems im Sinne reduzierter vagaler Aktivität führen^{7,9}. Da eine Reduktion vagaler HRV-Parameter auch an unbehandelten Schizophrenen nachgewiesen werden konnte⁹⁻¹¹, scheint eine krankheitsbedingte Vulnerabilität für vegetative Störungen wahrscheinlich, die durch die Medikation mit HRV-wirksamen Psychopharmaka noch verstärkt werden kann¹².

4.4 Möglicher Einfluss einer Medikation mit Lorazepam

Berücksichtigte man den signifikanten Einfluss von Lorazepam auf die Prüfvariable HF_{norm} , war der zuvor beobachtete signifikante Gruppeneffekt nicht mehr nachzuweisen. Allerdings betrug die „beobachtete Schärfe“, also die Wahrscheinlichkeit, den Effekt des Faktors Gruppe anhand der gegebenen Stichprobe nachzuweisen, nach Einbeziehung von Lorazepam nur noch 17%. Ein auch unter Lorazepammedikation möglicherweise noch vorhandener Gruppeneffekt war aufgrund der Größe und Heterogenität der vorliegenden Stichprobe nicht nachweisbar und kann folglich nicht ausgeschlossen werden.

Unter adjuvanter Lorazepammedikation war die HF_{norm} signifikant reduziert, wobei sich dieser Effekt auf keine Diagnosegruppe spezifisch auswirkte. Der beobachtete vagolytische Effekt Lorazepams scheint bei einer Teststärke von 82% wahrscheinlich und wurde bereits bei Gesunden beschrieben^{143,145}. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass alle Patienten neben Lorazepam mindestens ein Antipsychotikum und oft weitere Medikamente erhielten und die Reduktion der HF_{norm} auch auf den Einfluss anderer HRV-wirksamer Pharmaka zurückzuführen sein könnte.

Es lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen demnach nicht schlussfolgern, sondern allenfalls vermuten, dass Lorazepam die kardiale vagale Aktivität reduziert.

4.5 Methodendiskussion

Die vorliegende Untersuchung weist methodische Stärken und Schwächen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse und möglichen Schlussfolgerungen zu berücksichtigen sind.

Als besondere Stärke ist die standardisierte Erfassung der HRV gemäß den Richtlinien der Task Force hervorzuheben (s. 2.4), die eine Vergleichbarkeit mit anderen HRV-Untersuchungen ermöglicht.

Durch die Beschränkung auf einen Prüfparameter wurde ein statistisch problematisches multiples Testen vermieden. Für die HF_{norm} als Zielgröße sprach die Normalverteilung in der Gesamtstichprobe und die in der Literatur eindeutige Definition als Indikator größtenteils vagaler Aktivität^{5,8}. Da in vielen Studien außerdem eine Reduktion der HF bei Schizophrenien nachgewiesen werden konnte^{9,11,115-119}, bot sich diese als Vergleichsparameter an.

Um sicherzustellen, dass die Atemfrequenz bei Untersuchung im gewählten HF-Band (0,15-0,4 Hz) lag, wurde eine metronomgeführte Atemfrequenz von 10/min (0,17 Hz) vorgegeben, bei der die RSA größtenteils vagale Einflüsse abbildet^{8,84}. Eine Kontrolle des Atemzugvolumens erfolgte nicht, scheint aber weniger notwendig zu sein als eine Frequenzkontrolle⁸. Zu berücksichtigen ist, dass auch die HF eine nur indirekte und ungefähre Beurteilung parasympathischer Aktivität erlaubt, und dementsprechend vorsichtig zu interpretieren ist⁸.

Eine weitere Stärke der Studie ist die sorgfältige Erfassung und Einbeziehung möglicher Einflussfaktoren. Allerdings bestehen hier auch Fehlermöglichkeiten. Das Vorhandensein einer möglicherweise HRV-relevanten psychiatrischen Komorbidität wurde zwar erfasst, eine differenzierte Aussage über den möglicherweise unterschiedlichen Einfluss einzelner Nebendiagnosen war mittels einer kategorialen Variablen jedoch nicht möglich. Des Weiteren wurden die 21 katatonen Patienten hinsichtlich demographischer Variablen nicht mit den 29 nicht-katatonen schizophrenen Patienten gematched, da dies einen Verlust der Stichprobe und eine nur eingeschränkte Generalisierbarkeit der Ergebnisse bedeutet hätte. Bei hinsichtlich Alter und Geschlecht signifikanten Gruppenunterschieden kann ein Einfluss dieser Variablen daher nicht völlig ausgeschlossen werden. Da ein Nikotinkonsum die mittels HRV gemessene parasympathische Aktivität nachweislich reduziert⁹¹ und möglicherweise auch dadurch zum erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko schizophrener Patienten beiträgt⁷, wäre bei weiteren Studien eine Erfassung oder die Einhaltung einer Nikotinkarenz vor der Untersuchung wünschenswert.

Weitere möglicherweise HRV-relevante Einflussgrößen wie Körpergewicht oder BMI¹⁰² und der angegebene Zyklustag bei Frauen¹⁰³ wurden nicht regelmäßig erhoben oder nicht einbezogen und könnten die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst haben.

Eine wesentliche Limitation der Studie ist die für komplexe statistische Analysen relativ geringe Stichprobengröße. Die Fallzahlen der einzelnen nach Diagnose oder Medikation getrennten Untergruppen waren teilweise zu klein, um eine ausreichende Teststärke zur Aufdeckung von statistisch signifikanten Unterschieden zu gewährleisten. Limitierender Faktor war hier vor allem die scheinbar oder tatsächlich niedrige Prävalenz katatoner Schizophrenien (s. 1.1.3), die die Rekrutierung einer größeren Patientenzahl im Erhebungszeitraum erschwerte.

Als kritisch ist zudem die nicht standardisierte Zuordnung der Patienten zu Fall- und Kontrollgruppen zu betrachten, die nur anhand der durch die behandelnden Ärzte gestellten ICD-10-Diagnosen erfolgte. Eine möglicherweise falsche Zuordnung kann nicht ausgeschlossen werden. Diese Unsicherheit wäre in künftigen Untersuchungen durch eine Gruppenzuordnung unter Zuhilfenahme diagnostischer Interviews oder standardisierter Befunderhebungsinstrumente³¹ zu vermeiden.

Bei der Interpretation der HRV-Ergebnisse ist zu bedenken, dass aufgrund bisher fehlender etablierter Referenzwerte und hoher interindividueller Schwankungsbreite der HRV^{2,5,8} eine Aussage darüber, ob die HRV-Werte der Patienten überhaupt pathologisch sind und gesundheitliche Relevanz besitzen, ohne gesunde Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich ist.

Trotz sorgfältiger Untersuchung des Einflussfaktors Medikation müssen schließlich durch die Tatsache, dass ausnahmslos alle Patienten der Studie mit unterschiedlichen, HRV-wirksamen Psychopharmaka behandelt wurden, Einschränkungen berücksichtigt werden. Um einen Einfluss der Medikation auf die HRV ganz auszuschließen, hätte man diese einige Zeit vor der Untersuchung absetzen müssen. Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Antipsychotika bis zu mehrere Wochen nach ihrem Absetzen noch im Gehirngewebe nachweisbar sein können¹⁴⁹. Es wäre ethisch nicht vertretbar gewesen, den teils schwer kranken Patienten ihre notwendige Medikation aufgrund der Studienteilnahme über einen so langen Zeitraum vorzuenthalten. Eine Teilnahme an der HRV-Untersuchung wäre den Patienten im unbehandelten Zustand zudem wohl kaum möglich gewesen, da die Taktatmung ein gewisses Maß an Konzentration erfordert.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Versuch unternommen, anhand eines HRV-Parameters die kardiale vagale Aktivität von Patienten mit katatonen Schizophrenien im Vergleich zu Patienten mit anderen schizophrenen und Patienten mit schizophreniformen Störungen zu untersuchen. Die eingangs aufgestellte Hypothese, die HF_{norm} als Maß größtenteils parasympathischer Aktivität sei bei katatonen Schizophrenien aufgrund der krankheitsbedingt starken Beeinflussung des vegetativen Systems gegenüber nicht-katatonen Störungen vermindert, konnte nur teilweise bestätigt werden. Unterschiede gegenüber anderen schizophrenen Störungen waren nicht erkennbar, eine Verminderung der vagalen Aktivität gegenüber anderen schizophreniformen Störungen allerdings schon.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die kardiale vagale Aktivität nicht beim katatonen Subtyp, sondern bei chronisch verlaufenden schizophrenen Erkrankungen generell beeinträchtigt ist. Da eine reduzierte vagale Aktivität mit dem Auftreten lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen assoziiert ist⁶, hat dieses Ergebnis auch klinische Relevanz. Patienten mit chronischen schizophrenen Störungen sind bereits durch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren gefährdet⁷. Zudem werden sie langfristig mit Antipsychotika und, wie auch an der vorliegenden Stichprobe deutlich wurde, oft weiteren Psychopharmaka behandelt, die die vegetative Funktion beeinträchtigen können.

Systematische Untersuchungen zu einem möglicherweise erhöhten Risiko unter Kombination mehrerer HRV-wirksamer Substanzen mit vagolytischen Effekten, zu denen neben Antipsychotika und Antidepressiva¹ vielleicht auch Benzodiazepine gehören, stehen noch aus¹⁴⁵. Unter einer Kombinationstherapie mit Clozapin und Lorazepam, die auch aufgrund der Gefahr einer Atemdepression sorgfältig abzuwägen ist⁵⁷, wurden bereits Fälle von plötzlichem Herztod berichtet¹⁴⁶, für die möglicherweise auch eine sympathovagale Imbalance ursächlich sein könnte. Wenn eine Kombinationstherapie notwendig wird, sollte man sich daher immer auch einer möglichen Potenzierung kardialer Risikofaktoren bewusst sein^{111,150}.

Ob eine Medikation mit Lorazepam den Parasympathikotonus stärker reduziert als der chronische Verlauf einer schizophrenen Störung, konnte anhand der Stichprobe und aufgrund der Polypharmazie nicht beantwortet werden. Die vorliegende Studie war weder darauf ausgelegt, pharmakologische Einflüsse auf die HRV zu quantifizieren, noch umfasste sie die dafür nötige Fallzahl.

Selbst wenn Lorazepam aber die kardiale vagale Aktivität herabsetzt, bliebe die Frage, ob ein für Lorazepam ebenfalls nachgewiesener sympathikolytischer Effekt nicht überwiegt^{143,145} und die Anwendung dieser insgesamt sehr sicheren Medikation⁴³ aufgrund ihrer guten Wirksamkeit bei katatonen Syndromen nicht weiterhin gerechtfertigt ist.

Da Untersuchungen der HRV bisher nahelegten, dass bei Schizophrenien vor allem die parasympathische Modulation der Herztätigkeit eingeschränkt ist^{9-12,99,117,119}, wurde nur diese in der vorliegenden Arbeit untersucht. Möglicherweise weisen Patienten mit katatonen Schizophrenien aber hinsichtlich der sympathischen Aktivität Unterschiede zu anderen Schizophrenieformen auf, die hier nicht bzw. anhand der relativen HF nur indirekt beurteilt werden konnten.

Da kein HRV-Frequenzparameter eindeutig sympathische Aktivität repräsentiert^{8,99}, könnte die Anwendung von Methoden, die eine Beurteilung des Sympathikotonus erlauben (beispielsweise die Messung der QT-Variabilität, der elektrodermalen Aktivität oder der α -Amylase im Speichel^{115,123}), dazu beitragen, den vegetativen Funktionszustand bei Patienten mit katatonen Schizophrenien in seiner Gesamtheit zu beurteilen. Das neuropsychiatrische Syndrom Katatonie steht zwischen "körperlichen und psychischen Krankheiten"¹⁴ und eignet sich daher besonders für eine Untersuchung des vegetativen Nervensystems, über das psychische und körperliche Phänomene wechselwirken können.

Die weitere Untersuchung und Charakterisierung des vegetativen Funktionszustandes bei Patienten mit Störungen des schizophrenen Formenkreises mittels der HRV oder vergleichbaren Methoden könnte der Identifikation von Risikogruppen dienen und dazu beitragen, die Heterogenität dieser Erkrankungen besser zu verstehen. Eine möglichst genaue Differenzierung unterschiedlicher schizophrener Störungen ist nicht nur aufgrund unterschiedlicher Therapie und Prognose, sondern auch im Hinblick auf eine unterschiedlich ausgeprägte vegetative Dysfunktion und ein damit möglicherweise verbundenes kardiovaskuläres Risiko nicht zuletzt für den betroffenen Patienten von Bedeutung.

5 Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ANOVA	Analysis of variance
AV-Knoten	Atrioventrioventrikularknoten
BMI	Body Mass Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EPMS	Extrapyramidal-motorische Störungen
GABA	Gamma-aminobutyric acid
HF	High Frequency Power in ms ²
HF _{norm}	High Frequency Power in normalized units
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz
ICD	International Classification of Diseases
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	Low Frequency Power in ms ²
LF _{norm}	Low Frequency Power in normalized units
LF/HF Ratio	Low Frequency Power in ms ² /High Frequency Power in ms ²
M.	Musculus
min	Minute
MNS	Malignes Neuroleptisches Syndrom
ms	Millisekunde
M ± SD	Mittelwert ± Standardabweichung (standard deviation)
N.	Nervus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
n. u.	Normalized units
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SAS	Self-Rating Anxiety Scale
sAA	Salivary Alpha-Amylase
SSNRI	Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TCA	Trizyklische Antidepressiva (Tricyclic Antidepressiva)
ULF	Ultra Low Frequency Power in ms ²
VLF	Very Low Frequency Power in ms ²
VNS	Vegetatives Nervensystem
WHO	World Health Organization
Z. n.	Zustand nach

6 Literaturverzeichnis

1. Birkhofer A, Schmidt G, Forstl H. Heart and brain: the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2005;73:192-205.
2. Cohen H, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. Power spectral analysis of heart rate variability in psychiatry. *Psychotherapy and psychosomatics* 1999;68:59-66.
3. Rechlin T. Die Bedeutung von Herzfrequenzanalysen bei psychiatrischen Fragestellungen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 1995;63:106-20.
4. Caroff SN, Mann SC, Fricchione GL, Campbell C, Greenstein RA. Malignant catatonia. In: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, eds. *Catatonia: from psychopathology to neurobiology*. 1 ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2004:105-21.
5. Malik M. Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
6. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *The New England journal of medicine* 1976;294:1165-70.
7. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115-21.
8. Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623-48.
9. Bar KJ, Letzsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 2005;39:519-27.
10. Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bar KJ. Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2006;117:2715-22.
11. Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J, Lehtonen J. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology* 2003;40:716-26.
12. Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina D. Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2005;51:10-5.
13. Kahlbaum KL. Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Eine klinische Form psychischer Krankheit (1874). Mit einer neuen Einführung von Nicolaas Arts und Caroline Jagella. Reprint 1874-edition ed. Nijmegen: Arts & Boeve; 2000.
14. Kindt H. Katatonie als Modell psychiatrischer Krankheitslehren : e. Beitr. zur Problemgeschichte d. neueren Psychiatrie. [S.l.]: [s.n.]; 1977.
15. Bräunig P, Krüger S. History. In: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, eds. *Catatonia: from psychopathology to neurobiology*. 1 ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2004:1-15.
16. Fink M, Shorter E, Taylor MA. Catatonia is not schizophrenia: Kraepelin's error and the need to recognize catatonia as an independent syndrome in medical nomenclature. *Schizophrenia bulletin* 2010;36:314-20.
17. Jahn T. Katatonie - 130 Jahre nach Karl Ludwig Kahlbaum. In: Jahn T, ed. *Bewegungsstörungen bei psychischen Erkrankungen*. Heidelberg: Springer; 2004.

18. Fink M, Taylor MA. Catatonia: a history. In: Fink M, Taylor MA, eds. *Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment* 1ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2003:1-18.
19. Pfuhlmann B, Stober G. The different conceptions of catatonia: historical overview and critical discussion. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2001;251 Suppl 1:14-7.
20. Taylor MA, Abrams R. Catatonia: Prevalence and importance in the manic phase of manic-depressive illness. *Archives of general psychiatry* 1977;34:1223-5.
21. Krüger S, Bräunig P. Catatonia in affective disorder: new findings and a review of the literature. *CNS Spectr* 2000;5:48-53.
22. Gelenberg AJ. The catatonic syndrome. *Lancet* 1976;1:1339-41.
23. Fink M. Catatonia: a syndrome appears, disappears, and is rediscovered. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* 2009;54:437-45.
24. Francis A, Fink M, Appiani F, Bertelsen A, Bolwig TG, Braunig P, Caroff SN, Carroll BT, Cavanna AE, Cohen D, Cottencin O, Cuesta MJ, Daniels J, Dhossche D, Fricchione GL, Gazdag G, Ghaziuddin N, Healy D, Klein D, Kruger S, Lee JW, Mann SC, Mazurek M, McCall WV, McDaniel WW, Northoff G, Peralta V, Petrides G, Rosebush P, Rummans TA, Shorter E, Suzuki K, Thomas P, Vaiva G, Wachtel L. Catatonia in *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. *The journal of ECT* 2010;26:246-7.
25. Healy D. Catatonia from Kahlbaum to DSM-5. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 2013;47:412-6.
26. Fink M. Clinical practice to change with divorce of catatonia and schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology* 2013;33:287-8.
27. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5 ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
28. Bräunig P, Krüger S. Catatonia: an overview. *Psychiatrische Praxis* 2005;32 Suppl 1:S7-24.
29. Peralta V, Cuesta MJ, Serrano JF, Mata I. The Kahlbaum syndrome: a study of its clinical validity, nosological status, and relationship with schizophrenia and mood disorder. *Comprehensive psychiatry* 1997;38:61-7.
30. Ungvari GS, Brendan TC. Nosology. In: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, eds. *Catatonia: from psychopathology to neurobiology*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2004:33-45.
31. Sienaert P, Rooseleer J, De Fruyt J. Measuring catatonia: a systematic review of rating scales. *Journal of affective disorders* 2011;135:1-9.
32. Ungvari GS, Caroff SN, Gerevich J. The catatonia conundrum: evidence of psychomotor phenomena as a symptom dimension in psychotic disorders. *Schizophrenia bulletin* 2010;36:231-8.
33. Weltgesundheitsorganisation, Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F)*. Klinisch-diagnostische Leitlinien. 7 ed. Bern: Verlag Hans Huber; 2010.
34. Ungvari GS, Leung HC, Lee TS. Benzodiazepines and the psychopathology of catatonia. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:242-5.
35. Leonhard K, Beckmann H. *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*. 7 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1995.
36. Lieb K, Frauenknecht S, Brunnhuber S. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 7 ed. München: Elsevier, Urban & Fischer 2012.
37. Stöber G, Franzek E, Beckmann H, Schmidtke A. Exposure to prenatal infections, genetics and the risk of systematic and periodic catatonia. *J Neural Transm* 2002;109:921-9.

38. Rosebush P, Mazurek M. Pharmacotherapy. In: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, eds. *Catatonia: from Psychopathology to Neurobiology*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2004:141-51.
39. Carroll BT, Thomas C, Tugrul KC, Coconcea C, Goforth HW. GABA(A) versus GABA(B) in catatonia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2007;19:484.
40. Northoff G. Glutamatergic dysfunction in catatonia? Successful treatment of three acute akinetic catatonic patients with the NMDA antagonist amantadine. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997:404-6.
41. Northoff G. Neuroimaging and Neurophysiology. In: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, eds. *Catatonia: from Psychopathology to Neurobiology*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2004:77-93.
42. Moskowitz AK. "Scared stiff": catatonia as an evolutionary-based fear response. *Psychological review* 2004;111:984-1002.
43. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and its treatment. *Schizophrenia bulletin* 2010;36:239-42.
44. Caroff SN, Mann K, Campbell CE, Sullivan KA. Epidemiology. In: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, eds. *Catatonia: from psychopathology to neurobiology*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2004:15-31.
45. Kleinhaus K, Harlap S, Perrin MC, Manor O, Weiser M, Harkavy-Friedman JM, Lichtenberg P, Malaspina D. Catatonic schizophrenia: a cohort prospective study. *Schizophrenia bulletin* 2012;38:331-7.
46. Höffler J, Bräunig P. Abnahme der Häufigkeit katatoner Schizophrenien im Epochenvergleich. In: Bräunig P, ed. *Differenzierung katatoner und neuroleptika-induzierter Bewegungsstörungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1995:32-5.
47. Mahendra B. Where have all the catatonics gone? *Psychological medicine* 1981;11:669-71.
48. Höffler J, Bräunig P, Börner I, Krüger S. Untersuchung zum Einfluß veränderter diagnostischer Kriterien auf die Häufigkeit der Diagnose "katatone Schizophrenie". In: Bräunig P, ed. *Differenzierung katatoner und neuroleptika-induzierter Bewegungsstörungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1995:43-6.
49. Dose M. Neuroleptika-induzierte vs. genuine Bewegungsstörungen. In: Jahn T, ed. *Bewegungsstörungen bei psychischen Erkrankungen*. Heidelberg: Springer; 2004:29-59.
50. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification 2013. www.dimdi.de. 2013.
51. Stöber G. Die Katatonien: neue Aspekte zur Ätiologie. *psychoneuro* 2003;29:358-63.
52. Pillmann F, Haring A, Balzuweit S, Bloink R, Marneros A. Concordance of acute and transient psychoses and cycloid psychoses. *Psychopathology* 2001;34:305-11.
53. Marneros A, Pillmann F, Haring A, Balzuweit S, Bloink R. Is the psychopathology of acute and transient psychotic disorder different from schizophrenic and schizoaffective disorders? *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2005;20:315-20.
54. Marneros A. Beyond the Kraepelinian dichotomy: acute and transient psychotic disorders and the necessity for clinical differentiation. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2006;189:1-2.
55. Northoff G. What catatonia can tell us about "top-down modulation": a neuropsychiatric hypothesis. *The Behavioral and brain sciences* 2002;25:555-77; discussion 78-604.
56. Schmider J, Standhart H, Deuschle M, Drancoli J, Heuser I. A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism. *Biol Psychiatry* 1999;46:437-41.

57. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 7 ed. Heidelberg: Springer; 2009.
58. Ungvari GS, Kau LS, Wai-Kwong T, Shing NF. The pharmacological treatment of catatonia: an overview. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2001;251 Suppl 1:I31-4.
59. Lesch KP, Heils A. Malignes Neuroleptisches Syndrom vs. Akute lebensbedrohliche Katatonie. In: Jahn T, ed. *Bewegungsstörungen bei psychischen Erkrankungen*. Heidelberg: Springer; 2004:61-73.
60. Levenson JL, Pandurangi AK. Prognosis and complications. In: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, eds. *Catatonia: From psychopathology to neurobiology*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2004:161-72.
61. Philbrick KL, Rummans TA. Malignant catatonia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 1994;6:1-13.
62. Stauder KH. Die tödliche Katatonie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1934;102:614-34.
63. Fink M, Taylor MA. The many varieties of catatonia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2001;251 Suppl 1:I8-13.
64. Lausberg H, Hellweg R. "Catatonic dilemma": therapy with lorazepam and clozapine. *Der Nervenarzt* 1998;69:818-22.
65. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 3 ed. München: Elsevier, Urban & Fischer 2004.
66. Klinker R, Pape H-C, Silbernagl S. *Physiologie*. 5 ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
67. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376-81.
68. Ludwig C. Beiträge zur Kenntniss des Einflusses der Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortensystem. In: Reichelt CB, Müller J, du Bois-Reymond E, eds. *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medizin*. Berlin: Eichler; 1847:242-302.
69. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-8.
70. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *The Medical journal of Australia* 1978;2:52-3.
71. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1987;59:256-62.
72. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation research* 1986;59:178-93.
73. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science (New York, NY)* 1981;213:220-2.
74. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:17-32.
75. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *The American journal of physiology* 1985;248:H151-3.
76. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-84.

77. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-6.
78. Whitsel EA, Raghunathan TE, Pearce RM, Lin D, Rautaharju PM, Lemaitre R, Siscovick DS. RR interval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease. *Eur Heart J* 2001;22:165-73.
79. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:2024-8.
80. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulation research* 1971;29:437-45.
81. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular research* 1970;4:160-7.
82. Sakmann B, Noma A, Trautwein W. Acetylcholine activation of single muscarinic K⁺ channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature* 1983;303:250-3.
83. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *The American journal of physiology* 1981;241:H620-9.
84. Saul JP, Berger RD, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia. *The American journal of physiology* 1989;256:H153-61.
85. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 1975;39:801-5.
86. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 1983;54:961-6.
87. Anrep GV, Pascual W, Rossler R. Respiratory variations of the heart rate I: The reflex mechanism of the respiratory arrhythmia. *Proceedings of the Royal Society of London B* 1936;119:191-217.
88. Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, Valle F, Spadacini G, Passino C, Johnston J, Bernardi L. Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. An important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation* 1997;95:1813-21.
89. Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation* 1996;94:842-7.
90. Bernardi L, Keller F, Sanders M, Reddy PS, Griffith B, Meno F, Pinsky MR. Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 1989;67:1447-55.
91. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical & biological engineering & computing* 2006;44:1031-51.
92. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92.
93. Boardman A, Schindwein FS, Rocha AP, Leite A. A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability. *Physiological measurement* 2002;23:325-36.
94. Pichon A, Roulaud M, Antoine-Jonville S, de Bisschop C, Denjean A. Spectral analysis of heart rate variability: interchangeability between autoregressive analysis and fast Fourier transform. *J Electrocardiol* 2006;39:31-7.
95. Bloomfield DM, Magnano A, Bigger JT, Jr., Rivadeneira H, Parides M, Steinman RC. Comparison of spontaneous vs. metronome-guided breathing on assessment of vagal modulation using RR variability. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2001;280:H1145-50.

96. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 1993;75:2310-7.
97. Kobayashi H, Ishibashi K, Noguchi H. Heart rate variability; an index for monitoring and analyzing human autonomic activities. *Applied human science : journal of physiological anthropology* 1999;18:53-9.
98. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *British heart journal* 1994;71:1-2.
99. Toichi M, Kubota Y, Murai T, Kamio Y, Sakihama M, Toriuchi T, Inakuma T, Sengoku A, Miyoshi K. The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 1999;31:147-54.
100. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2001;11:99-108.
101. Seals DR, Chase PB. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 1989;66:1886-95.
102. Freeman R, Weiss ST, Roberts M, Zbikowski SM, Sparrow D. The relationship between heart rate variability and measures of body habitus. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 1995;5:261-6.
103. Vallejo M, Marquez MF, Borja-Aburto VH, Cardenas M, Hermosillo AG. Age, body mass index, and menstrual cycle influence young women's heart rate variability --a multivariable analysis. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2005;15:292-8.
104. Rauh R, Burkert M, Siepmann M, Mueck-Weymann M. Acute effects of caffeine on heart rate variability in habitual caffeine consumers. *Clinical physiology and functional imaging* 2006;26:163-6.
105. Delaney JP, Brodie DA. Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability. *Perceptual and motor skills* 2000;91:515-24.
106. Friedman BH, Thayer JF. Anxiety and autonomic flexibility: a cardiovascular approach. *Biological psychology* 1998;49:303-23.
107. McCraty R, Atkinson M, Tiller WA, Rein G, Watkins AD. The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability. *The American journal of cardiology* 1995;76:1089-93.
108. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010;67:1067-74.
109. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H, Linka T, Klieser E. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *Journal of clinical psychopharmacology* 2001;21:8-13.
110. Rechlin T, Claus D, Weis M. Heart rate variability in schizophrenic patients and changes of autonomic heart rate parameters during treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 1994;35:888-92.
111. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2001;179:167-71.

112. Kuwahara T, Yoshino A, Horikawa N, Nomura S. Delayed sympathetic hyperactivity following electroconvulsive therapy in patients with catatonic schizophrenia. *Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi = Japanese journal of psychopharmacology* 2009;29:79-83.
113. Ieda M, Miyaoka T, Kawano K, Wake R, Inagaki T, Horiguchi J. May salivary alpha-amylase level be a useful tool for assessment of the severity of schizophrenia and evaluation of therapy? A case report. *Case Rep Psychiatry* 2012;2012:747104.
114. Nisijima K. Increased biogenic catecholamine and metabolite levels in two patients with malignant catatonia. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2013;9:1171-4.
115. Ieda M, Miyaoka T, Wake R, Liaury K, Tsuchie K, Fukushima M, Araki T, Ezoe S, Inagaki T, Horiguchi J. Evaluation of autonomic nervous system by salivary alpha-amylase level and heart rate variability in patients with schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2013.
116. Henry BL, Minassian A, Paulus MP, Geyer MA, Perry W. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 2010;44:168-76.
117. Malaspina D, Bruder G, Dalack GW, Storer S, Van Kammen M, Amador X, Glassman A, Gorman J. Diminished cardiac vagal tone in schizophrenia: associations to brain laterality and age of onset. *Biol Psychiatry* 1997;41:612-7.
118. Fujibayashi M, Matsumoto T, Kishida I, Kimura T, Ishii C, Ishii N, Moritani T. Autonomic nervous system activity and psychiatric severity in schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2009;63:538-45.
119. Okada T, Toichi M, Sakihama M. Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, parkinsonism, and psychotic symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology* 2003;23:441-7.
120. Bar KJ, Wernich K, Boettger S, Cordes J, Boettger MK, Loffler S, Kornischka J, Agelink MW. Relationship between cardiovagal modulation and psychotic state in patients with paranoid schizophrenia. *Psychiatry research* 2008;157:255-7.
121. Zahn TP, Carpenter WT, Jr., McGlashan TH. Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: II. relationships to short-term prognosis and clinical state. *Archives of general psychiatry* 1981;38:260-6.
122. Dawson ME, Nuechterlein KH, Schell AM. Electrodermal anomalies in recent-onset schizophrenia: relationships to symptoms and prognosis. *Schizophrenia bulletin* 1992;18:295-311.
123. Bar KJ, Koschke M, Boettger MK, Berger S, Kabisch A, Sauer H, Voss A, Yeragani VK. Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. *Schizophrenia research* 2007;95:115-23.
124. Bar KJ, Berger S, Metzner M, Boettger MK, Schulz S, Ramachandraiah CT, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Sauer H. Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2010;36:1050-8.
125. Jindal R, MacKenzie EM, Baker GB, Yeragani VK. Cardiac risk and schizophrenia. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 2005;30:393-5.
126. Hohl-Radke FH, Lundershausen C, Kaiser W. Heart rate variability and "Antrieb" (drive, impulse): association between a psychopathological sign and the autonomic nervous system's state in depressive patients. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2010;161:173-7.
127. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Cardiovascular research* 1997;35:2-3.
128. Rote Liste Service GmbH. Rote Liste 2013: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). <http://www.rote-liste.de/Online>. 2013.
129. Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971;12:371-9.

130. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:887-93.
131. Biosignal Analysis and Medical Imaging Group. Department of Applied Physics. Kuopio, Finland. Kubios HRV version 2.1: user's guide. <http://kubios.uef.fi/KubiosHRV>. 2012.
132. Green AI, Canuso CM, Brenner MJ, Wojcik JD. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *The Psychiatric clinics of North America* 2003;26:115-39.
133. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2009;35:383-402.
134. Hafner H, Maurer K, An der Heiden W. Schizophrenia - a disorder in its own right? : Results from 25 years of the ABC study. *Der Nervenarzt* 2013;84:1093-103.
135. Beauchamp G, Gagnon A. Influence of diagnostic classification on gender ratio in schizophrenia - a meta-analysis of youths hospitalized for psychosis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2004;39:1017-22.
136. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia research* 2008;102:1-18.
137. Pagel T, Baldessarini RJ, Franklin J, Baethge C. Characteristics of patients diagnosed with schizoaffective disorder compared with schizophrenia and bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2013;15:229-39.
138. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31:593-601.
139. Huang WL, Chang LR, Kuo TB, Lin YH, Chen YZ, Yang CC. Impact of antipsychotics and anticholinergics on autonomic modulation in patients with schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology* 2013;33:170-7.
140. Silke B, Campbell C, King DJ. The potential cardiotoxicity of antipsychotic drugs as assessed by heart rate variability. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 2002;16:355-60.
141. Melsom M, Andreassen P, Melsom H, Hansen T, Grendahl H, Hillestad LK. Diazepam in acute myocardial infarction. Clinical effects and effects on catecholamines, free fatty acids, and cortisol. *British heart journal* 1976;38:804-10.
142. Ikeda T, Doi M, Morita K, Ikeda K. Effects of midazolam and diazepam as premedication on heart rate variability in surgical patients. *British journal of anaesthesia* 1994;73:479-83.
143. Vogel LR, Muskin PR, Collins ED, Sloan RP. Lorazepam reduces cardiac vagal modulation in normal subjects. *Journal of clinical psychopharmacology* 1996;16:449-53.
144. Tulen JH, Mulder G, Pepplinkhuizen L, Man in 't Veld AJ, van Steenis HG, Moleman P. Effects of lorazepam on cardiac vagal tone during rest and mental stress: assessment by means of spectral analysis. *Psychopharmacology* 1994;114:81-9.
145. Agelink MW, Majewski TB, Andrich J, Mueck-Weymann M. Short-term effects of intravenous benzodiazepines on autonomic neurocardiac regulation in humans: a comparison between midazolam, diazepam, and lorazepam. *Critical care medicine* 2002;30:997-1006.
146. Klimke A, Klieser E. Sudden death after intravenous application of lorazepam in a patient treated with clozapine. *The American journal of psychiatry* 1994;151:780.
147. Lotufo PA, Valiengo L, Bensenor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012;53:272-82.
148. Marneros A, Deister A, Rohde A, Steinmeyer EM, Junemann H. Long-term outcome of schizoaffective and schizophrenic disorders: a comparative study. I. Definitions, methods, psychopathological and social outcome. *European archives of psychiatry and neurological sciences* 1989;238:118-25.

149. Kornhuber J, Wiltfang J, Riederer P, Bleich S. Neuroleptic drugs in the human brain: clinical impact of persistence and region-specific distribution. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2006;256:274-80.
150. Cohen H, Loewenthal U, Matar MA, Kotler M. Reversal of pathologic cardiac parameters after transition from clozapine to olanzapine treatment: a case report. *Clinical neuropharmacology* 2001;24:106-8.

7 Anhang

7.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Franz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “Herzratenvariabilität als Marker kardialer vagaler Aktivität bei Patienten mit katatonen Schizophrenien im Vergleich zu Patienten mit anderen schizophrenen und schizophreniformen Störungen” selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Berlin, den 10.12.2013

Johanna Franz

7.2 Lebenslauf

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

7.3 Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele Menschen auf unterschiedliche Weise beigetragen. Ganz besonders danken möchte ich Herrn Dr. Felix Hohl-Radke für die Heranführung an das Thema, seine Hilfsbereitschaft zu jeder Zeit und die umfassende fachliche und persönliche Betreuung. Zu danken habe ich auch Herrn Prof. Ralf Übelhack, der sich freundlicherweise bereit erklärt hat, die Dissertation von Hochschulseite aus zu betreuen.

Wertvolle Unterstützung bei statistischen und methodischen Problemen erhielt ich von Herrn Dr. Wolfgang Kaiser, dem ich für zahlreiche Anregungen und konstruktive Kritik danke. Für statistische Beratung konnte ich mich dankenswerterweise auch an Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité wenden.

Herrn Dr. Konrad Übelhack und Frau Conny Lundershausen danke ich für ihre Hilfe bei der Patientenrekrutierung, Frau Dr. Deborah Löllgen für Lösungsvorschläge bei Fragen zur HRV-Messung und allen Freunden und Kommilitonen, die mir oft mit Rat und Tat zur Seite standen. Nicht zuletzt sei allen Patienten gedankt, die an der Studie teilgenommen und diese so ermöglicht haben.

Ein großer Dank gilt schließlich meiner lieben Familie, insbesondere meinen Eltern, ohne deren unermüdliche Unterstützung in jeder Weise diese Arbeit nicht entstanden wäre.