

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie – Campus Benjamin Franklin  
Direktorin: Frau Professor Dr. med. Dipl. Psych. Isabella Heuser

## **Habilitationsschrift**

### **„Einfluss psychischer, behavioraler und interventioneller Faktoren auf die Herzfrequenzvariabilität als Indikator vagaler Aktivität“**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach  
Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Frank Zimmermann-Viehoff**

aus Völklingen

Eingereicht:	Januar 2016
Dekan:	Professor Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter:	Professor Dr. med. Florian Lederbogen
2. Gutachter:	Professor Dr. med. Matthias Michal

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	3
1.1. Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität.....	3
1.2. HRV als Morbiditäts- und Mortalitätsprädiktor.....	8
1.3. Einfluss psychologischer und behavioraler Faktoren auf die HRV .....	11
1.4. Therapeutische Beeinflussung der HRV .....	14
1.5. Zielstellungen.....	16
<b>2. Eigene Arbeiten</b> .....	17
2.1. Depressive Symptome und Herzfrequenzvariabilität bei jüngeren Frauen nach akutem Koronarereignis .....	17
2.2. Antidepressiva, autonome Funktion und Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.....	24
2.3. Einfluss einer stationären psychosomatischen Komplexbehandlung auf die Herzfrequenzvariabilität .....	37
2.4. Akute Effekte espressokonsums auf Herzfrequenzvariabilität und Blutdruck	51
2.5. Autonome Funktion bei Patienten mit allergischer Rhinitis und Effekte einer Akupunkturbehandlung .....	60
<b>3. Diskussion</b> .....	70
3.1. Einfluss psychologischer Faktoren auf die HRV .....	70
3.2. Therapeutische Beeinflussung der HRV .....	73
3.3. Ausblick.....	77
<b>4. Zusammenfassung</b> .....	79
<b>5. Literaturangaben</b> .....	81
<b>6. Danksagung</b> .....	93
<b>7. Erklärung</b> .....	95

## Abkürzungen

AD = Antidepressiva

CAN = Central Autonomic Network

HF Power = High Frequency Power

HRV = Herzfrequenzvariabilität (Heart Rate Variability)

LF Power = Low Frequency Power

RMSSD = Root mean Square of Differences between adjacent normal RR-Intervals

SDNN = Standard Deviation of normal-to-normal Intervals

SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

TZA = Trizyklische Antidepressiva

VLf Power = Very Low Frequency Power

# 1. Einleitung

*Das Schwierigste am Leben ist es, Herz und Kopf dazu zu bringen, zusammenzuarbeiten. In meinem Fall verkehren sie noch nicht mal auf freundschaftlicher Basis.*

-Woody Allen

## 1.1 Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität

Beim gesunden Menschen unterliegt die Herzaktivität der Kontrolle des autonomen Nervensystems, wobei sich sympathische und parasympathische Einflüsse in einem dynamischen Gleichgewicht befinden (Übersicht bei Shaffer et al. 2014). Die Herzfrequenz wird durch präganglionäre sympathische Neurone via Gangliae stellatae sowie präganglionäre parasympathische Neurone via Nervus vagus reguliert (Thayer et al. 2009). Zu einem beliebigen Zeitpunkt stellt die Herzfrequenz eine Funktion sympathischer Aktivität (Steigerung der Herzfrequenz) sowie parasympathischer Aktivität (Senkung der Herzfrequenz) dar.

Unter Ruhebedingungen befindet sich das Herz überwiegend unter tonischer Inhibition durch das parasympathische Nervensystem. Die Ruheherzfrequenz wird überwiegend durch dämpfende Einflüsse des Nervus vagus bestimmt (Kunze 1972). Mit durchschnittlich 75 Schläge / min liegt diese deutlich niedriger als die intrinsische Aktivität des Sinusknotens, welche altersabhängig um die 100 Schläge / min liegt (Ophthof 2000). Fasern des Nervus vagus projizieren zu Sinusknoten und AV-Knoten, wo über die Aktivierung hauptsächlich muskarinerger Acetylcholin-Rezeptoren vom Typ M2 die Häufigkeit spontaner Depolarisationen gedrosselt wird. Die Herzfrequenz kann so durch vagale Einflüsse um 20 - 30 Schläge / Minute gesenkt werden (Tortora & Derickson 2014).

Im Hirnstamm befindet sich ein kardiovaskuläres Regulationszentrum, welches Informationen von Barorezeptoren (Erfassung des Blutdruckes) und Chemorezeptoren (Erfassung des Blut-ph-Wertes) sowie Efferenzen höherer Gehirnstrukturen des zentralen autonomen Netzwerkes integriert (Shaffer & Venner 2013). Von besonderer Bedeutung für die parasympathische Aktivität scheint die Medulla oblongata zu sein. Läsionen in diesem Bereich führen zu einer Herabsetzung der vagale Aktivität, während Läsionen der Pons und des

Mesencephalons überwiegend die sympathische Aktivität beeinflussen (Monge Argilés et al. 2000).

Das kontinuierliche Wechselspiel aus sympathischen und parasympathischen Einflüssen auf das Herz erlaubt eine schnelle dynamische Anpassung des Organismus an wechselnde Herausforderungen der Umgebung (Thayer & Lane 2000). Effekte vagaler Aktivierung sind hierbei schneller ( $< 1$  Sekunde) als sympathische Effekte ( $> 5$  Sekunden) messbar (Nunan et al. 2010, Appelhans & Luecken 2006).

Als Herzfrequenzvariabilität (englisch Heart Rate Variability, HRV) werden Fluktuationen der Abstände zwischen zwei R-Zacken im Elektrokardiogramm während eines definierten Messzeitraumes bezeichnet (Task Force Empfehlungen 1996). Wie bereits dargestellt erfolgt die kardiale Antwort auf einen vagalen Impuls praktisch unmittelbar, die Herzfrequenz kehrt nach Beendigung des Impulses rasch wieder zum Ausgangsniveau zurück. Sympathische Stimuli entfalten ihre Effekte erst mit einer gewissen Latenz, halten dafür jedoch länger an. Hieraus resultiert, dass plötzliche Änderungen des Abstandes zwischen einer R-Zacke und der nächsten (sowohl Verkürzungen als auch Verlängerungen) durch vagale Einflüsse vermittelt sind (Hainsworth 1995). Einzelne Parameter der HRV eignen sich daher vor allem zur Abschätzung vagaler Aktivität, während andere Parameter sowohl parasympathischen wie auch sympathischen Einflüssen unterliegen oder primär mit Prozessen wie Thermoregulation oder Baroreflex-Aktivität assoziiert sind (Task Force Empfehlungen 1996).

Grundsätzlich können aus der kontinuierlichen Erfassung der RR-Abstände in Kurz- oder Langzeitaufzeichnungen des Elektrokardiogramms Parameter der HRV in drei Domänen berechnet werden: dem Zeitbereich, dem Frequenzbereich sowie dem nicht-linearen Bereich (Task Force Empfehlungen 1996). Für die vorliegende Habilitationsschrift kamen Parameter aus den beiden erstgenannten Domänen zur Anwendung. Unter Kennwerten der HRV im Zeitbereich versteht man einfache Maße der Varianz der NN-Intervalle („normal-to-normal“-Intervalle, d.h. die Abstände zwischen aufeinander folgenden QRS-Komplexen, die durch Depolarisation des Sinusknotens entstehen). Solche Varianzmaße stellen zum Beispiel RMSSD („Root mean Square of Differences between adjacent normal RR-Intervals“) oder SDNN („Standard Deviation of normal-to-normal Intervals“) dar. Niedrige Werte werden

üblicherweise als Ausdruck herabgesetzter vagaler Aktivität interpretiert (Task Force Empfehlungen 1996).

Zur Berechnung von Kennwerten der HRV im Frequenzbereich kommen hingegen spektralanalytische Methoden zum Einsatz. Derart gewonnene Parameter geben Auskunft über die Verteilung der Power (Varianz und Amplitude eines vorgegebenen Rhythmus) als eine Funktion der Frequenz (die Zeitperiode eines gegebenen Rhythmus). In Abhängigkeit vom Leistungsdichtespektrum werden meist Very Low Frequency Power (VLF), Low Frequency Power (LF) und High Frequency Power (HF) der HRV unterschieden (Task Force Empfehlungen 1996). VLF power umfasst den Frequenzbereich bis 0,04 Hz und ist mit einer Vielzahl physiologischer Funktionen wie Thermoregulation und Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems assoziiert. Die LF-Komponente der HRV (0,04-0,15 Hz) wurde in der Vergangenheit teilweise als Indikator sympathischer Aktivität interpretiert, scheint jedoch gleichermaßen vagalen wie sympathischen Einflüssen unterworfen zu sein. Die High Frequency Komponente hingegen (0,15-0,4 Hz) erlaubt innerhalb der Gruppe der HRV-Parameter im Frequenzbereich die spezifischste Abschätzung der vagalen Aktivität.

Abbildung 1 zeigt einen typischen Auswertungsbogen einer Software zur HRV Analyse (Kubios™, Tarvainen et al. 2014). Einen Überblick über die im Rahmen der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift erwähnten Parameter und ihrer jeweiligen physiologischen Bedeutung gibt Tabelle 1.

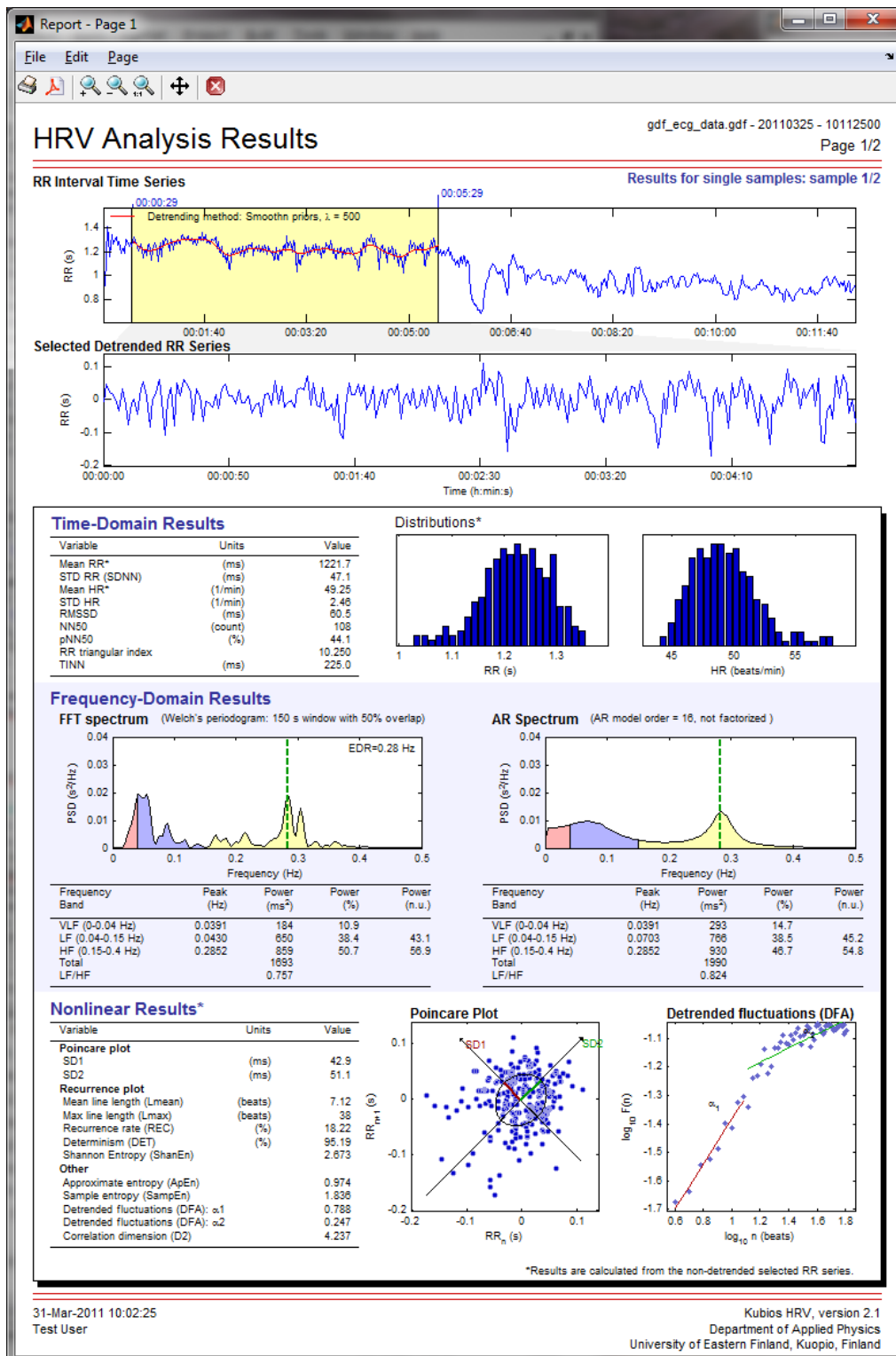


Abbildung 1. Auswertungsbogen einer HRV-Analyse mittel Kubios™ Software. Ganz oben: Darstellung der RR-Intervalle über die Zeit. Mitte: Darstellung der berechneten HRV-Parameter im Zeitbereich („Time-Domain Results“). Darunter: Darstellung der berechneten HRV-Parameter im Frequenzbereich („Frequency-Domain Results“).

**Tabelle 1.** Übersicht über die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Maße der HRV

<b>Parameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Definition</b>	<b>Bedeutung</b>
SDNN Index	ms	Mittelwert der Standardabweichungen der durchschnittlichen RR-Intervalle aller 5-min-Segmente einer Messung	Indikator der parasympathischen (vagalen) Aktivität
RMSSD	ms	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle	Indikator der parasympathischen (vagalen) Aktivität
Power VLF-Band	ms <sup>2</sup>	Leistungsdichtespektrum von 0,0033 bis 0,04 Hz	Assoziiert u.a. mit Thermoregulation und Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems
Power LF-Band	ms <sup>2</sup>	Leistungsdichtespektrum von >0,04 bis 0,15 Hz	Indikator der Baroreflex-Aktivität
Power HF-Band	ms <sup>2</sup>	Leistungsdichtespektrum von >0,15 bis 0,40 Hz	Indikator der parasympathischen Aktivität
LF / HF Ratio	∅	Verhältnis des LF-Bands zum HF-Band	Indikator des Gleichgewichtes zwischen sympathischer und parasympathischer kardialer Aktivierung

SDNN, standard deviation of all NN intervals; RMSSD, root-mean square of differences between adjacent normal RR-intervals; VLF, very low frequency; LF, low frequency, HF, high frequency.



## 1.2. HRV als Morbiditäts- und Mortalitätsprädiktor

Bereits der simple Kennwert der überwiegend durch vagale Einflüsse determinierten Ruheherzfrequenz stellt einen unabhängigen Prädiktor der Gesamtsterblichkeit dar (Übersicht bei Habib 1997, Jensen et al. 2012). In der Übersichtsarbeit von Habib und Kollegen hatten Individuen mit einer Ruheherzfrequenz von mehr als 90 Schlägen/min ein etwa 3fach erhöhtes Sterberisiko gegenüber solchen mit einer Ruheherzfrequenz von unter 60 Schlägen/min.

Die Bedeutung der HRV als Krankheitsmarker wuchs seit den 60er Jahren, als von gynäkologischer Seite beschrieben wurde, dass Änderungen der HRV fetalen Stress vorhersagen, noch bevor Änderungen der Herzfrequenz messbar werden (Hon & Lee 1963). Kleiger und Kollegen demonstrierten 1987 anhand eines Kollektivs von etwa 900 Patienten nach akutem Herzinfarkt die Bedeutung der HRV als unabhängigen Prädiktor der Gesamtsterblichkeit. Weitere Studien an Patienten mit koronarer Herzkrankheit belegen inzwischen eindrucksvoll, dass eine erniedrigte HRV mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Komplikationen, plötzlichem Herztod sowie mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert ist (Odemuyiwa et al. 1991, Bigger et al. 1992).

Die Bedeutung der HRV als Morbiditäts- und Mortalitätsprädiktor beschränkt sich jedoch nicht ausschließlich auf kardiovaskuläre Risikogruppen. Der Zusammenhang zwischen erniedrigter HRV und erhöhter Sterblichkeit ließ sich auch in bevölkerungsbasierten Studien nachweisen (Wulsin et al. 2015, Dekker et al. 1997, Tsuji et al. 1994).

In der „Atherosclerosis Risk in Communities“ (ARIC-)Studie fand sich innerhalb einer Kohorte mit 14672 Individuen ohne KHK ein Zusammenhang zwischen niedriger HRV und erhöhter Inzidenz koronarer Herzkrankheit sowie erhöhter Mortalität (Dekker et al. 1997).

In der Framingham Heart-Studie war innerhalb einer Kohorte von 736 Studienteilnehmern mit einem mittleren Alter von 72 Jahren eine beeinträchtigte HRV mit erhöhter Gesamtsterblichkeit assoziiert. Die LF-Komponente der HRV erwies sich hierbei als der Parameter mit der besten Vorhersagekraft, eine Verminderung um eine Standard-Abweichung erhöhte das Sterberisiko innerhalb des 4jährigen Beobachtungszeitraumes um 70% (Tsuji et al. 1994).

In der Hoorn-Studie (Gerritsen et al. 2001) erwies sich eine niedrige HRV ebenfalls als unabhängiger Mortalitätsprädiktor innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 9 Jahren. Dieser Zusammenhang war besonders deutlich bei Personen, die bereits kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arteriellen Hypertonus oder Diabetes mellitus aufwiesen.

Umgekehrt existiert auf Grundlage längsschnittlicher Analysen aus Daten der Framingham Heart-Studie und der ARIC-Studie eine breite Evidenz für einen Zusammenhang zwischen herabgesetzter vagaler Aktivität und Inzidenz von Diabetes mellitus (Singh et al. 2000, Carnethon et al. 2003, Wulsin et al. 2015) und arteriellem Hypertonus (Liao et al. 1996, Singh et al. 1998).

Bereits bei klinisch unauffälligen Nachkommen von Patienten mit arterieller Hypertonie beziehungsweise Diabetes mellitus ließ sich gegenüber Individuen ohne positive Familienanamnese eine herabgesetzte vagale Aktivität nachweisen (beispielsweise Piccirillo et al. 2000, De Angelis et al. 2001).

Da vagale Projektionen zur Leber dort die Cholesterin-Synthese hemmen (Scott & Tompkin 1985), sind Zusammenhänge zwischen parasympathischer Aktivität und Lipidstoffwechsel ebenfalls plausibel. Zumindest im Rahmen querschnittlicher Analysen ließ sich ein Zusammenhang zwischen herabgesetzter HRV und erhöhten Cholesterinwerten wiederholt belegen (Kupari et al. 1993, Christensen et al. 1999, Wannamethee & Shaper 1994, Bonaa & Arnesen 1992).

Aufgrund der potenziellen pathophysiologischen Bedeutung für kardiovaskuläre, aber auch beispielsweise autoimmun bedingte Erkrankungen sind zudem Zusammenhänge zwischen vagaler Aktivität und Funktionen des Immunsystems von großem Interesse, die in der jüngeren Forschung als „inflammatorischer Reflex“ bezeichnet wurden. Fasern des Nervus vagus ziehen zu Zellen des retikuloendothelialen Systems, wo über Stimulation Alpha7-nikotinerger Acetylcholinrezeptoren die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF alpha und Interleukin-1 gehemmt wird (Tracey 2002). Herabgesetzte vagale Aktivität, angezeigt durch niedrige HRV, führt demnach zu einer verstärkten systemischen inflammatorischen Aktivität (Übersicht bei Haensel et al. 2008).

Nicht zuletzt stehen auch die nicht modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren Alter und Geschlecht in Zusammenhang mit beeinträchtigter vagaler Aktivität. Umetani und Kollegen (1998) belegten beispielsweise anhand einer Untersuchung von 260 Individuen, dass die HRV bis zum 6 Lebensjahrzehnt linear

abnahm und sich dann auf einem Niveau von etwa 25 – 50% der Ausgangswerte stabilisierte. Anthelmi und Kollegen (2004) beobachteten eine Abfall des RMSSD um durchschnittlich 3,6 Millisekunden pro Jahrzehnt bei einer Stichprobe von mehr als 600 Männern und Frauen zwischen 14 und 82 Jahren.

Männer weisen gegenüber Frauen eine niedrigere HRV auf (Umetani et al. 1998, Liao et al. 1995). Die Unterschiede sind bei Erwachsenen unter 30 Jahren am deutlichsten ausgeprägt und nehmen bis zum 50. Lebensjahr kontinuierlich ab (Umetani et al. 1998). Weibliche Geschlechtshormone scheinen einen protektiven Effekt auf die HRV auszuüben. So liegt die HRV von Frauen, welche sich einer Hormonersatztherapie unterziehen höher als bei gleichaltrigen Frauen ohne Hormonersatztherapie (Huikuri et al. 1996).

### 1.3. Einfluss psychologischer und behavioraler Faktoren auf die HRV

Die Regulation der HRV erfolgt auf zentraler Ebene durch Gehirnstrukturen, die in ihrer Gesamtheit als zentrales autonomes Netzwerk (Central Autonomic Network, CAN) bezeichnet wurden (Benarroch 1993). Beteiligt sind unter anderem der anteriore cinguläre Kortex, der Inselkortex, der ventromediale präfrontale Kortex, die Amygdala sowie der Nucleus tractus solitarii (Thayer et al. 2012). Auf funktioneller Ebene stellt dieses Netzwerk ein inneres Regulationssystem dar, durch welches das Gehirn viszeromotorische, neuroendokrine und behaviorale Antworten kontrolliert, die für zielgerichtetes Verhalten und Anpassungsvorgänge unabdingbar sind (Benarroch 1993, Thayer & Lane 2000, Thayer & Brosschot 2005). Dies unterstreicht die bekannte Bedeutung der genannten Gehirnstrukturen für neurokognitive Domänen wie Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, Affektregulation und Sozialverhalten.

Herabgesetzte vagale Aktivität wurde von verschiedenen Autoren in Verbindung gebracht mit kognitiver und emotionaler Dysregulation sowie psychologischer Inflexibilität (Thayer et al. 2009, Kashdan & Rottenberg 2010) und wird häufig als globaler Marker von Stress, Krankheit und Anpassungsfähigkeit betrachtet (zum Beispiel Thayer & Lane 2000, Kemp & Quintana 2013).

So zeigten sich bereits bei gesunden Kindern im Alter zwischen 5 und 10 Jahren Zusammenhänge zwischen interpersonellen Problemen, Ärger, Ängstlichkeit und Traurigkeit einerseits und herabgesetzter parasympathischer Aktivität andererseits (Michels et al. 2013). In einer anderen Studie wiesen junge Erwachsene mit höherer vagaler Aktivität vermehrt soziales Engagement und bessere Selbstregulation auf als solche mit niedrigerer vagaler Aktivität (Geisler et. al. 2013).

Sloan und Kollegen wiesen nach, dass die kardiale autonome Aktivität im Tagesverlauf eine Funktion subjektiv erlebten mentalen Stresses darstellte (Sloan et al. 1994). Umgekehrt sagte die im Labor gemessene HRV kardiovaskuläre Reaktionen auf einen akuten emotionalen Stressor (einen erstmaligen Fallschirmsprung) voraus (Dikecligil & Mujica-Parodi 2010). Gesunde Probanden mit niedrigerer vagaler Aktivität zeigten ferner nach mentalem Stress eine beeinträchtigte Erholung des diastolischen Blutdrucks, des Cortisol-Spiegels sowie der Konzentration proinflammatorischer Zytokine wie TNF alpha (Weber et al. 2010).

Vor diesem Hintergrund kann angenommen werden, dass auch klinische Störungen der Affektivität, des Verhaltens und / oder autonomer Organfunktionen im Sinne psychiatrischer und psychosomatischer Krankheiten gehäuft mit einer niedrigen HRV einhergehen.

Die umfangreichste Datenlage diesbezüglich existiert zu Zusammenhängen zwischen depressiven Störungen bzw. depressiven Symptomen und erniedrigter HRV, welche in der Mehrzahl der existierenden Studien (zum Beispiel Carney et al. 2001, Kemp et al. 2010, Zimmermann-Viehoff et al. 2010, Kemp et al. 2012), wenn auch nicht in allen (Licht et al. 2008, Licht et al. 2010), bestätigt wurde. Gleichmaßen zeigte sich eine vergleichsweise niedrige HRV bei Patienten mit generalisierter Angststörung (Thayer et al. 1996, Hofmann et al. 2010, Chang et al. 2013, Pittig et al. 2013), Panikstörung (Yeragani et al. 1990, Yeragani et al. 1993, Klein et al. 1995, Friedman 2007) und sozialer Phobie (Alvares et al. 2013, Pittig et al. 2013). Auch wurde bei einzelnen funktionellen Störungen wie Fibromyalgie (Reyes Del Paso et al. 2010, Meeus et al. 2013), Reizdarmsyndrom (Pellissier et al. 2010, Mazurak et al. 2011, Mazurak et al. 2012) und Chronic-Fatigue-Syndrom (Meeus et al. 2013) sowie bei Kopfschmerzen vom Migräne- und Spannungstyp (Gass & Glaros 2013) eine beeinträchtigte autonome Funktion in Studien belegt. Auf der Verhaltensebene führen Faktoren wie Bewegungsmangel, Übergewicht und Rauchen zu einer verminderten vagalen Aktivität (Übersicht bei Thayer & Lane 2007). Gleiches gilt für starken Alkoholkonsum und Alkoholabhängigkeit, während moderater Alkoholkonsum bei nicht-abhängigen Menschen eher mit erhöhter HRV assoziiert zu sein scheint (Ingjaldsson et al. 2003, Thayer et al. 2006, Karpyak et al. 2014). Bislang eher heterogen ist die Datenlage zu anderen Ernährungs- und Lebensstilfaktoren wie zum Beispiel Kaffeekonsum (Übersicht zu Letzterem bei König et al. 2013).

Zusammenfassend ist eine erniedrigte HRV ein gemeinsames Merkmal sämtlicher etablierter kardiovaskulärer Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Rauchen, Übergewicht, Bewegungsmangel, Alter und genetische Faktoren) sowie auch neuerer Risikomarker wie inflammatorische Aktivität und psychosoziale Faktoren (Übersicht bei Thayer & Lane 2007). Die HRV stellt somit einen äußerst interessanten Parameter dar, dem seitens verschiedener Autoren eine zentrale Rolle als Bindeglied zwischen Stress, Affekten und psychischen Erkrankungen einerseits sowie physiologischen Veränderungen und

Krankheiten andererseits zugeschrieben wurde (Gorman & Sloan 2000, Thayer & Brosschot 2005, Kemp & Quintana 2013). In der psychophysiologischen Forschung kann die Erfassung der HRV als Indikator vagaler Aktivität somit einerseits zur Aufklärung der Mechanismen beitragen, mittels derer Stress „unter die Haut geht“. Andererseits können unterschiedliche therapeutische Interventionen hinsichtlich einer möglichen günstigen wie auch ungünstigen Beeinflussung des autonomen Nervensystems untersucht werden.

#### 1.4. Therapeutische Beeinflussung der HRV

Angesichts der Bedeutung der HRV als Morbiditäts- und Mortalitätsprädiktor ist es von großem klinischem Interesse, durch welche Art Interventionen die HRV ggf. beeinflusst wird. „Klassische“ Therapien psychiatrischer und psychosomatischer Erkrankungen wie Psychotherapie oder Psychopharmakotherapie führen trotz erwiesener Wirksamkeit hinsichtlich der psychischen Zielsymptomatik nicht notwendigerweise auch zu einer verbesserten autonomen Funktion.

So beeinflussen beispielsweise trizyklische Antidepressiva (TZA) aufgrund anticholinergischer Effekte die HRV negativ und sind trotz antidepressiver Wirksamkeit mit erhöhter Mortalität assoziiert (Licht et al. 2008, Kemp et al. 2010, Licht et al. 2010, Zimmermann-Viehoff et al. 2014). Für Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wurde überwiegend eine Neutralität bezüglich der HRV (Zimmermann-Viehoff et al. 2014, Kemp et al. 2010) oder sogar ein positiver Effekt beschrieben (Blumenthal et al. 2012, Glassman et al. 2007). Dennoch kommen nicht alle Studien zu SSRI zu solch positiven Ergebnissen (Licht et al. 2008, Licht et al. 2010).

Für Stimulationsverfahren in der Behandlung depressiver Störungen wie Elektrokrampftherapie oder repetitive transkranielle Magnetstimulation wurden in einzelnen Studien positive Effekte auf die HRV beschrieben (Nashoni et al. 2004, Udupa et al. 2007)

Psychotherapeutischen Verfahren wurden ebenfalls in den vergleichsweise wenigen existierenden Studien überwiegend positive Effekte auf die HRV bescheinigt (Carney et al. 2000, Garakani et al. 2009, Diveky et al. 2013). Lomb und Kollegen (2015) fanden hingegen keine Änderung der autonomen Funktion bei psychosomatischen Patienten vor und nach einer stationären Komplexbehandlung. Selbst eine Verschlechterung der HRV im Sinne einer autonomen Nebenwirkungen kann für psychotherapeutische Verfahren, beispielsweise durch situativ erhöhten Stress im Rahmen der Bearbeitung konfliktbehafteter Themen oder traumatisierender Erfahrungen, nicht ausgeschlossen werden (Zimmermann-Viehoff et al. 2015).

Eine breite Evidenz für positive autonome Effekte liegt vor bezüglich Verhaltensmodifikationen wie Gewichtsreduktion (Bobbioni-Harsch et al. 2009, Sjoberg et al. 2011, Mouridsen et al. 2013, Pontiroli et al. 2013), Nikotinabstinenz

(Yotsukura et al. 1998, Harte & Meston 2014) oder körperliches Training (Routledge et al. 2010). Auch Entspannungsverfahren wie beispielsweise Biofeedback vermögen die HRV zu verbessern (Karavidas 2007, Wells et al. 2012, Übersicht bei Gevirtz 2013)

Von großem Interesse ist die HRV zudem im Bereich der Grundlagenforschung zur Akupunktur. Die Akupunktur stellt eines der weltweit am häufigsten angewandten Verfahren der komplementären und alternativen Medizin dar, dessen Wirksamkeit bei verschiedenen Indikationen wie Osteoarthrose des Kniegelenks (Witt et al. 2005) oder allergischer Rhinitis (Brinkhaus et al. 2013) nachgewiesen wurde. Der Wirkmechanismus der Akupunktur ist bis heute nicht vollständig erklärbar. Jedoch stellt eine Beeinflussung des autonomen Nervensystems über somato-viszerale Reflexe einen möglichen Pfad dar, durch welchen physiologische Veränderungen durch Stimulation in der Haut lokalisierter Rezeptoren erklärbar wären.



## 1.5. Zielstellungen

Die vorliegende Habilitationsschrift fasst Studien zusammen, die den Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf die HRV als Marker parasympathischer (vagaler) Aktivität untersuchten. In Beitrag 2.1. wurde der Einfluss psychischer Faktoren auf die HRV am Beispiel depressiver Symptome bei Frauen nach einem akuten Koronarereignis untersucht. Beitrag 2.2. befasst sich mit dem Einfluss von Antidepressiva auf autonome Funktion und Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Mögliche autonome Effekte einer stationären psychosomatischen Komplexbehandlung wurden in Beitrag 2.3. untersucht. Einem potenziellen Einfluss eines Verhaltensfaktors am Beispiel von espressokonsum wurde in Beitrag 2.4. nachgegangen. Beitrag 2.5. untersuchte am Beispiel des Krankheitsbildes der allergischen Rhinitis einen somatischen Einflussfaktor auf die HRV. Ferner wurden in Beitrag 2.5. autonome und neuroendokrine Effekte einer Akupunkturbehandlung bei Patienten mit allergischer Rhinitis untersucht.

## 2. Eigene Arbeiten

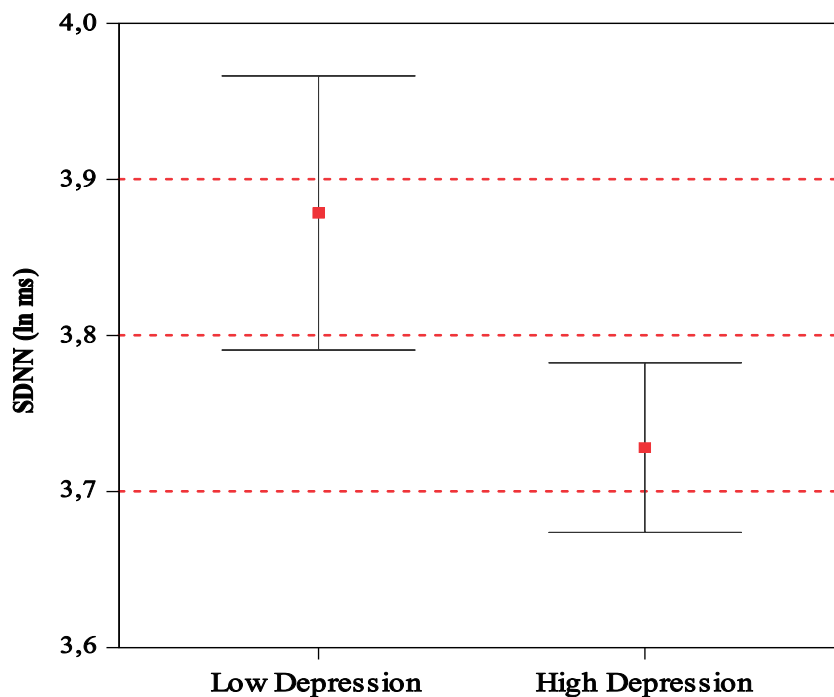
### 2.1. Depressive Symptome und Herzfrequenzvariabilität bei jüngeren Frauen nach akutem Koronarereignis

Zimmermann-Viehoff, F., Orth-Gomer, K., Wang, H., Deter, H.-C., Merswolken, M., Ghadiyali, Z., Weber, C. S. (2010). Depressive Symptoms and Heart Rate Variability in Younger Women after an Acute Coronary Event. Eur J Cardiovasc Prev 17(5):509-13. <http://dx.doi.org/10.1097/HJR.0b013e328337b57b>

In den vergangenen Jahrzehnten wurde psychosozialen Faktoren eine zunehmende prognostische Bedeutung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos zugemessen (Lichtman et al. 2008). Studien belegen insbesondere den Einfluss depressiver Symptome auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Barth et al. 2004, van Melle et al. 2004). Jüngere Frauen erleiden verglichen mit Männern gleichen Alters seltener einen akuten Myokardinfarkt, weisen dann jedoch eine erhöhte Mortalität auf. Die gleichfalls erhöhte Prävalenz depressiver Symptome innerhalb dieser Hochrisikogruppe wurde in diesem Zusammenhang als ein möglicher Einflussfaktor diskutiert (Moller-Leimkuhler 2008, Moller-Leimkuhler 2010). Unsere Studie ging der Frage nach, ob depressive Symptome bei jüngeren Patientinnen nach einem akuten Koronarereignis mit einer verminderten HRV assoziiert sind.

Hierzu analysierten wir Daten der Stockholm Female Coronary Risk Studie (Orth-Gomer et al. 1997), einer populationsbasierten Kohortenstudie. Eingeschlossen wurden Frauen zwischen 30 und 65 Jahren, die innerhalb eines Zeitraumes von 3 Jahren im Großraum Stockholm aufgrund eines akuten Koronarereignisses (akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris) stationär behandelt wurde. Depressive Symptome wurden mittels eines aus 9 Items bestehenden Fragebogens erfasst. Die HRV wurde anhand von Langzeit-EKG-Daten über 24 Stunden während eines normalen Arbeitstages 3 bis 6 Monate nach dem initialen Ereignis berechnet. Daten von 266 Patientinnen (mittleres Alter 56 Jahre) waren für die Auswertung verfügbar. Keine der Patientinnen nahm zum Zeitpunkt der Datenerfassung ein Antidepressivum ein.

Es zeigte sich, dass Frauen mit 2 oder mehr depressiven Symptomen eine signifikant verminderte HRV (SDNN Index, VLF, LF und HF Power der HRV) aufwiesen im Vergleich zu Frauen mit lediglich einem depressiven Symptom beziehungsweise ohne depressive Symptome (Abbildung 1). Auch nach Adjustierung bezüglich möglicher Einflussvariablen (Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, systolischem Blutdruck, Body Mass Index und  $\beta$ -Blocker-Medikation) waren die Unterschiede der HRV weiterhin signifikant mit Ausnahme der HF power der HRV. Zusammenfassend zeigten jüngere Frauen nach einem akuten Koronarereignis bereits bei geringer depressiver Symptombelastung eine verminderte vagale Aktivität am Herzen.



**Abbildung 1.** Herzfrequenzvariabilität bei Patientinnen mit niedrigen versus hohen Depressionswerten.













## 2.2. Antidepressiva, autonome Funktion und Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Zimmermann-Viehoff, F., Kühl, L. K., Danker-Hopfe, H., Whooley, M., Otte, C. (2014). Antidepressants, Autonomic Function, and Mortality in Patients with Coronary Heart Disease - Data from the Heart & Soul Study. *Psychol Med* 44(14):2975-84. <http://dx.doi.org/10.1017/S003329171400066X>

Die Prävalenz depressiver Symptome bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wird mit 20-40% angegeben (Allen et al. 2011). Depressive Symptome beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität (Ruo et al. 2003), sie gehen gleichsam mit einem erhöhten Risiko bezüglich des Auftretens zukünftiger kardialer Ereignisse sowie einer erhöhten Mortalität einher (Barth et al. 2004, Wulsin et al. 1999, van Melle et al. 2004). Antidepressiva vermögen depressive Symptome bei Herzpatienten zu reduzieren (Baumeister et al. 2011), die Mortalität könnte jedoch unter antidepressiver Medikation erhöht sein. Trizyklische Antidepressiva (TZA) gelten aufgrund ihres anticholinergen Nebenwirkungsprofils nicht als Behandlung der ersten Wahl bei Patienten mit kardialen Erkrankungen (Licht et al. 2008, Kemp et al. 2010, Licht et al. 2010). Dennoch kommen sie zumindest gelegentlich zum Einsatz, zum Beispiel aufgrund von Therapieresistenz gegenüber anderen Antidepressiva-Klassen, oder aufgrund von Indikationen außerhalb des psychiatrischen Erkrankungsspektrums wie chronische Schmerzsyndrome. Demgegenüber gelten selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als sicher in der Anwendung bei Herzpatienten. Teilweise wurde gar eine herabgesetzte Mortalität unter Behandlung mit SSRI postuliert (Taylor et al. 2005). Andere Studien ließen jedoch Zweifel an der Therapiesicherheit bezüglich SSRI bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit aufkommen (O'Connor et al. 2008, Fosbol et al. 2009, Krantz et al. 2009). Unsere Studie untersuchte daher die Frage, ob der Einsatz von TZA oder SSRI bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit die autonome Funktion und die Mortalität beeinflusst.

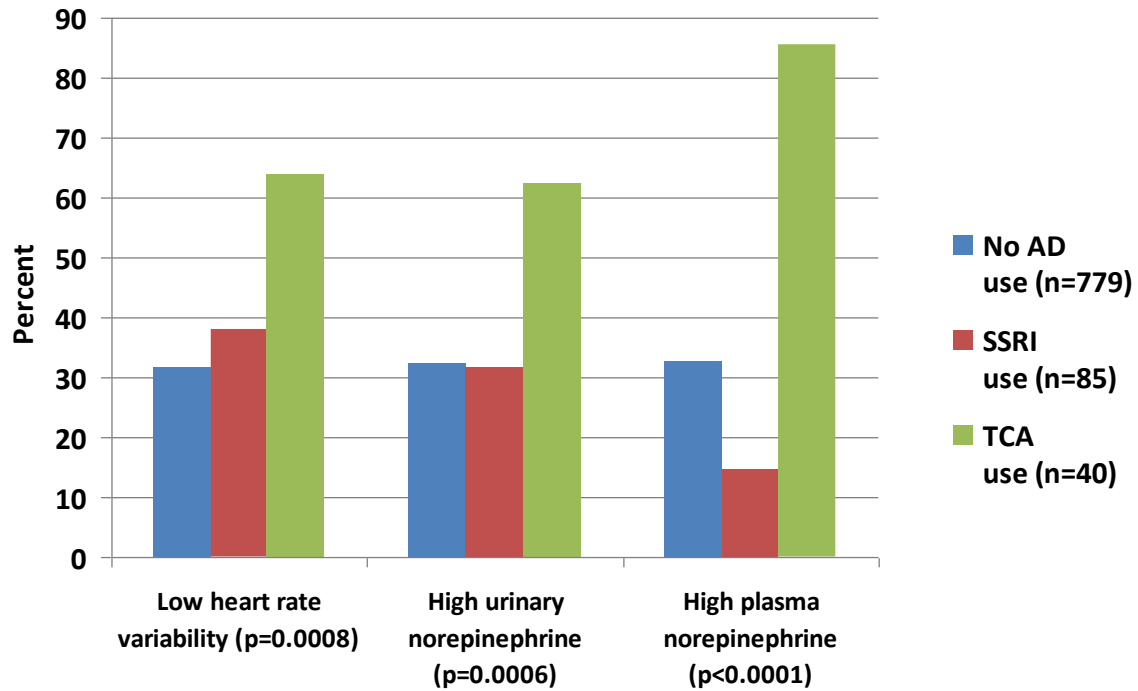
Die Stichprobe umfasste 956 Patienten mit dokumentierter stabiler koronarer Herzkrankheit, die über einen mittleren Zeitraum von 7,2 Jahren nachbeobachtet wurden. 44 Patienten (4,6%) nahmen zum Aufnahmezeitpunkt ein TZA ein, 89 Patienten (9,3%) einen SSRI, und 823 Patienten (86,1%) nahmen kein

Antidepressivum ein. Zur Abschätzung der autonomen Funktion wurde die HRV aus 24-Stunden Langzeit-EKG-Aufzeichnungen berechnet. Zusätzlich wurden Noradrenalin-Spiegel im Plasma sowie im 24 Stunden-Sammelurin bestimmt.

Es zeigte sich, dass Patienten unter TZA-Einnahme eine signifikant geringere HRV (SDNN, LF und HF Power der HRV) aufwiesen verglichen mit Patienten ohne antidepressive Medikation. Die Einnahme von SSRI war hingegen nicht mit Änderungen der HRV assoziiert. TZA-Nutzer wiesen zudem deutlich erhöhte Noradrenalin-Spiegel in Plasma und Urin auf, während SSRI-Nutzer im Vergleich zu Patienten ohne antidepressive Medikation sogar erniedrigte Plasma-Noradrenalin-Spiegel aufwiesen. Über 60% der TZA-Nutzer hatten eine HRV im untersten Tertial sowie Noradrenalinspiegel im 24-Stunden-Sammelurin im höchsten Tertial. Bezogen auf Plasma-Noradrenalinspiegel lagen sogar über 80% der TZA-Nutzer im höchsten Tertial (Abbildung 2).

Patienten, welche bei Aufnahme mit einem TZA behandelt wurden, wiesen während des Beobachtungszeitraumes von 7,2 Jahren nach Adjustierung für potenzielle konfundierende Faktoren ein um ca. 70% erhöhtes Sterberisiko auf. Nach zusätzlicher Adjustierung bezüglich HRV und Plasma-Noradrenalinspiegel war der Zusammenhang nicht länger signifikant. SSRI-Einnahme war hingegen nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Zusammenfassend zeigte sich eine deutlich erhöhte Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die mit einem TZA behandelt wurden. Die erhöhte Mortalität erschien, zumindest partiell, durch eine beeinträchtigte autonome Funktion vermittelt zu sein. Die Einnahme von SSRI war hingegen nicht mit Beeinträchtigungen der autonomen Funktion und nicht mit erhöhter Sterblichkeit verbunden.



**Abbildung 2.** Anteil der Patienten im untersten Tertial der Herzfrequenzvariabilität sowie im obersten Tertial von Noradrenalin im 24-Stunden-Sammelurin beziehungsweise Plasma in Abhängigkeit von Antidepressiva-Einnahme. AD = Antidepressiva, TCA = trizyklische Antidepressiva, SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer























### **2.3. Einfluss einer stationären psychosomatischen Komplexbehandlung auf die Herzfrequenzvariabilität**

Zimmermann-Viehoff, F., Thayer, J. F., Bergt, J., Weber, C. S., Erdur, L., Richter, S., Deter, H.-C. (2016). Heart Rate Variability during Inpatient Psychosomatic Treatment - A Naturalistic Observational Study. *Z Psychosom Med Psychother* 62(1):20-31. <http://dx.doi.org/10.13109/zptm.2016.62.1.20>

Die zentrale Regulation der HRV erfolgt innerhalb des so genannten zentralen autonomen Netzwerks, welches unter anderem Gehirnregionen wie die Amygdala und den ventromedialen präfrontalen Kortex umfasst, die gleichsam eine wichtige Rolle für Affektregulation und soziales Verhalten spielen (Thayer et al. 2012). Somit erscheint plausibel, dass für eine Reihe psychiatrischer und psychosomatischer Erkrankungen, bei denen diese psychischen Funktionen beeinträchtigt sind, eine verminderte HRV beschrieben wurde. Die umfangreichste Datenlage hierzu existiert für depressive Störungen (Metaanalyse bei Kemp et al. 2010), jedoch wurde auch bei unterschiedlichen Angststörungen (Übersicht bei Chalmers et al. 2014) und somatoformen Störungen (Reyes Del Paso et al. 2010, Meeus et al. 2013, Pellissier et al. 2010, Mazurak et al. 2011, Mazurak et al. 2012) eine verminderte HRV beschrieben. Von verschiedenen Autoren wurde daher die Bedeutung der HRV als wichtiger Vermittler zwischen psychischer Symptombelastung und physischer Gesundheit beziehungsweise Krankheit hervorgehoben (Thayer & Brosschot 2005, Kemp & Quintana 2013).

Unsere Studie untersuchte daher zunächst die Frage, ob sich bei Patienten in stationärer psychosomatischer Behandlung einer Universitätsklinik ein Zusammenhang zwischen psychischer Symptombelastung und HRV besteht. Ferner wurde untersucht, ob sich die angebotene multimodale Komplexbehandlung positiv sowohl auf die psychische Belastung als auch auf die HRV positiv auswirkt.

Hierzu wurden 135 Patienten bei Aufnahme psychometrisch untersucht und die Ruhe-HRV bestimmt. Bei 105 Patienten lagen zudem reliable Daten zum Entlassungszeitpunkt vor. Das Durchschnittsalter der Stichprobe lag bei ca. 45 Jahren, 70,5% der Patienten waren Frauen. Die häufigsten psychischen Diagnosen waren Anpassungsstörungen, somatoforme Störungen, depressive Störungen und

Angststörungen. Patienten mit Anorexia nervosa und Bulimia nervosa wurden aufgrund von Hinweisen auf eine tendenziell eher erhöhte HRV nicht in die Analysen mit einbezogen.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme fand sich innerhalb der Gesamt-Stichprobe ein signifikanter Zusammenhang zwischen der HF/LF-Ratio der HRV und der psychischen Symptombelastung (Gesamtschweregrad in der Symptomcheckliste 90-R, Franke 2002) sowie der Ausprägung von Angst-Symptomen (Angst-Subskala der Hospital Anxiety and Depression Scale, Herrmann-Lingen et al. 1995).

Die mittlere Verweildauer in der Klinik für Psychosomatik betrug ca. drei Wochen. Die multimodale Behandlung umfasste neben täglichen klinischen Visiten psychodynamisch orientierte Einzel- und Gruppentherapie, Gestaltungstherapie, konzentrierte Bewegungstherapie und autogenes Training. Ergänzend wurden indikationsabhängig medikamentöse und physiotherapeutische Behandlungen angewandt. Zum Entlassungszeitpunkt hatten die psychische Gesamtbelastung der Patienten (Gesamtschweregrad in der Symptomcheckliste 90-R) sowie die Ausprägung von Angst- und Depressions-Symptomen (Hospital Anxiety and Depression Scale) signifikant abgenommen. Die HRV jedoch hatte sich, entgegen unseren Erwartungen, signifikant verschlechtert. Wir führten dies auf eine möglicherweise erhöhte autonome Aktivierung in Zusammenhang mit erhöhter Stressbelastung angesichts der bevorstehenden Entlassung aus der geschützten Krankenhausumgebung zurück. Die Einnahme trizyklischer Antidepressiva war mit einer Erhöhung der Herzfrequenz assoziiert. Ansonsten fanden sich keine Zusammenhänge zwischen Antidepressiva-Einnahme und autonomen Parametern.

Zusammenfassend ließ sich ein Zusammenhang zwischen psychischer Symptombelastung und erhöhter autonomer Aktivierung anhand unserer Stichprobe psychosomatischer Patienten bestätigen. Trotz psychischer Entlastung der Patienten lag die autonome Aktivierung zum Entlassungszeitpunkt dennoch höher als bei Aufnahme.





























## 2.4. Akute Effekte Esspressokonsums auf Herzfrequenzvariabilität und Blutdruck

Zimmermann-Viehoff, F., Thayer, J. F., Koenig, J., Herrmann, C., Weber, C. S., Deter, H.-C. (2016). Short-term effects of espresso coffee on heart rate variability and blood pressure in habitual and non-habitual coffee consumers - A randomized crossover study. *Nutr Neuroscience* 19(4):169-75.

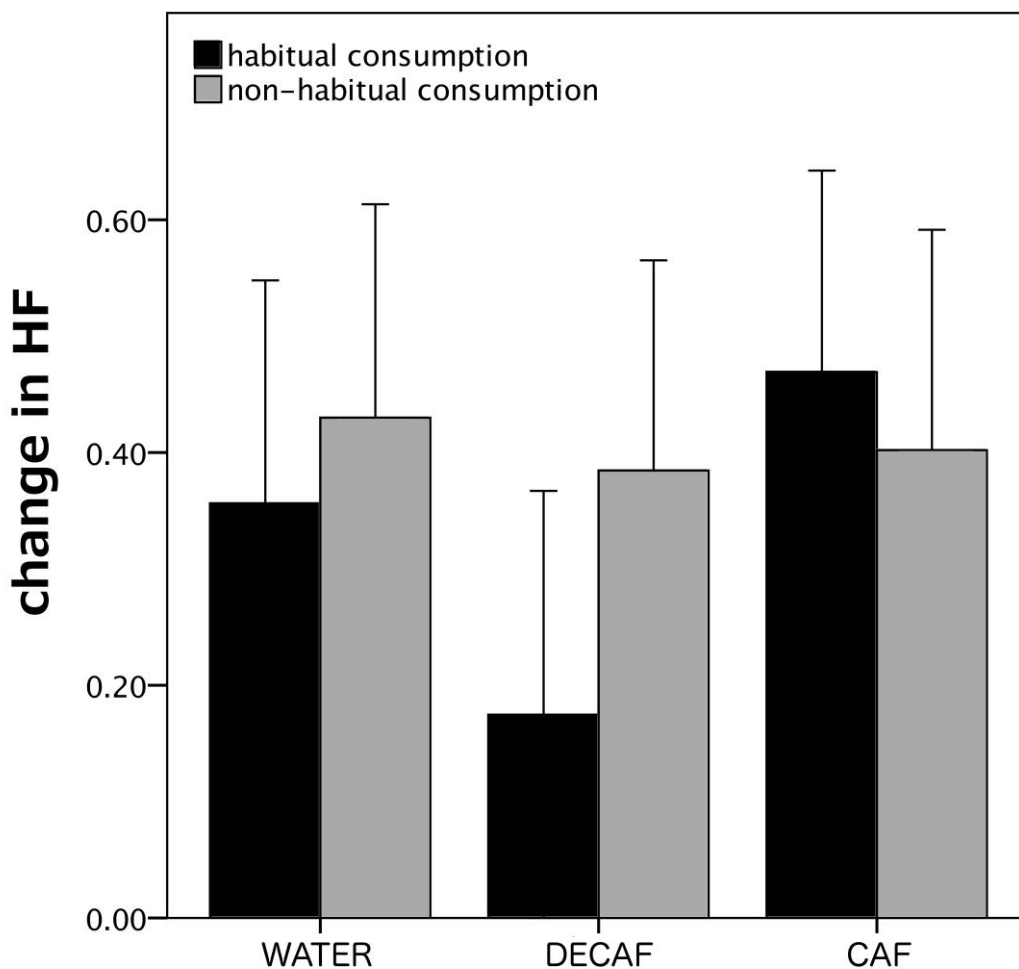
<http://dx.doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000018>

Kaffee zählt zu den weltweit am häufigsten konsumierten Getränken. Bedenken hinsichtlich eines möglicherweise erhöhten kardiovaskulären Risikos zum Trotz legten aktuelle Metaanalysen nahe, dass regelmäßiger Kaffeekonsum mit einem erniedrigten Risiko bezüglich der Entwicklung eines Diabetes mellitus (Ding et al. 2014) oder einer Herzerkrankung (Wu et al. 2009, Ding et al. 2014), sowie einer erniedrigten Gesamtsterblichkeit einhergeht (Malerba et al. 2013, Je & Giovannucci 2014). Die pharmakodynamische Wirkung des Koffeins wird meist als sympathomimetische beschrieben (Corti et al. 2002). Die blutdrucksteigernden Effekte des Koffeins unterliegen jedoch einer raschen Habituation innerhalb weniger Tage (Ammon et al. 1983, Casigliani et al. 1992). Mögliche Koffeineffekte auf das parasympathische Nervensystem sind weniger gut untersucht, könnten jedoch einen wichtigen Pfad darstellen, über den Kaffee seine Wirkungen auf den Organismus entfaltet. Die Datenlage hierzu ist bislang sehr heterogen (Übersicht bei König 2013).

Ziel der Studie war es daher, den akuten Einfluss koffeinhaltigen und entkoffeinierten Esspressos auf Herzfrequenzvariabilität und Blutdruck bei gewohnheitsmäßigen und sporadischen Kaffeetrinkern zu untersuchen. Hierzu nahmen insgesamt 77 gesunde Probanden (74% Frauen, Durchschnittsalter  $27 \pm 7$  Jahre) in randomisierter Reihenfolge an 3 Experimenten teil. In Bedingung 1 konsumierten die Teilnehmer einen dreifachen koffeinhaltigen Espresso, in Bedingung 2 einen entkoffeinierten Espresso, und in Bedingung 3 eine äquivalente Menge warmen Wassers. Unter allen 3 Bedingungen stieg die vagal vermittelte HRV signifikant an. Bei den Gewohnheitskaffeetrinkern beobachteten wir jedoch nach dem Konsum entkoffeinierten Esspressos einen signifikant geminderten HRV-Anstieg im Vergleich zu koffeinhaltigem Espresso. Ein signifikanter Anstieg des systolischen

Blutdrucks war ausschließlich in der Gruppe der sporadischen Kaffeetrinker zu verzeichnen.

Zusammenfassend fanden wir keine Evidenz für spezifische Koffeineffekte auf die HRV. Konsum entkoffeinierter Espressos führte bei Gewohnheitskaffeetrinkern jedoch zu einer Hemmung der vagalen Aktivität. Dies könnte dadurch begründet sein, dass der Organismus im Rahmen einer vorausgegangenen klassischen Konditionierung bestrebt ist, nach dem Konsum entkoffeinierter Espressos ein sympathovagales Gleichgewicht herzustellen, welches dem nach Konsum koffeinhaltigen Espressos entspricht. In Abwesenheit sympathomimetischer Koffeineffekte könnte ein solches Gleichgewicht in diesem Falle durch eine relative Hemmung der vagalen Aktivität erzielt werden.



**Abbildung 3:** Relative Änderung der High Frequency-Komponente der Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit von Gruppe (Gewohnheits- versus Gelegenheits-Kaffeetrinker) und Bedingung (CAF=Espresso, DEACF=entkoffeinierter Espresso, WATER=Wasser).

















## **2.5. Autonome Funktion bei Patienten mit allergischer Rhinitis und Effekte einer Akupunkturbehandlung**

Ortiz, M., Brinkhaus, B., Enck, P., Musial, F., Zimmermann-Viehoff, F. (2015). Autonomic Function in Seasonal Allergic Rhinitis and Acupuncture - an Experimental Pilot Study within a Randomized Trial. *Forsch Komplementmed.* 2015;22(2):85-92. <http://dx.doi.org/10.1159/000381086>

Mit einer Prävalenz von 10 bis 20% stellt die allergische Rhinitis eine der häufigsten Erkrankungen in Industrienationen dar (Lundback 1998, Schoenwetter 2000). Fast ein Fünftel der betroffenen Patienten nimmt im Verlauf der Erkrankung eine Akupunkturbehandlung in Anspruch (Krouse & Krouse 1999, Schafer et al. 2002). Die ACUSAR-Studie, mit 422 Teilnehmern bislang die größte randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der Akupunktur bei saisonaler allergischer Rhinitis, konnte die Überlegenheit einer Akupunkturbehandlung gegenüber einer Behandlung mit Scheinakupunktur und Antihistaminikum bei Bedarf bzw. einer alleinigen Behandlung mit einem Antihistaminikum belegen (Brinkhaus et al. 2013). Der Wirkmechanismus der Akupunktur bei allergischer Rhinitis ist jedoch bislang nur unzureichend verstanden. Eine durch somatosensorische Reflexe vermittelte Beeinflussung des autonomen Nervensystems durch die Akupunktur-Behandlung könnte einen solchen Pfad darstellen. Die vorliegende Studie wurde als Sub-Studie (n=30) der ACUSAR-Kohorte am Studienzentrum in Berlin durchgeführt. Zusätzlich wurden 30 bezüglich Alter und Geschlecht vergleichbare gesunde Probanden als Kontrollgruppe rekrutiert. An autonomen und endokrinen Parametern wurden die Ruhe-HRV, Blutdruckreaktionen auf einen Kälte-Stresstest (Cold Pressure Test) sowie die Kortisol-Weckreaktion bestimmt.

Die Studie verfolgte zwei Fragestellungen. In einer Querschnittuntersuchung ging die Studie der Frage nach, ob Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis gegenüber gesunden Kontrollpersonen Auffälligkeiten in der autonomen Regulation aufweisen. Hierbei zeigte sich, dass die Rhinitis-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden eine verminderte vagal vermittelte HRV sowie eine abgeschwächte systolische Blutdruckreaktion auf den Kältestressor aufwiesen. Bezüglich der Kortisol-Weckreaktion unterschieden sich beide Gruppen hingegen nicht voneinander.

Des Weiteren wurde längsschnittlich untersucht, ob 12 Sitzungen einer Akupunkturbehandlung (21 Patienten) im Vergleich zu einer Scheinakupunkturbehandlung (9 Patienten) zu spezifischen Veränderungen autonomer Parameter führen. Innerhalb der Gesamtgruppe war im Verlauf der Behandlung ein Anstieg der HRV und der systolischen Blutdruckreaktion auf den Kältestressor zu verzeichnen, jedoch fanden sich diesbezüglich keine Unterschiede zwischen Akupunktur- und Scheinakupunktur-Gruppe.

Zusammenfassend zeigten Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis deutliche Abweichungen in der autonomen Regulation. Diese normalisierten sich tendenziell unter der Behandlung, eine spezifische Wirkung der Akupunktur im Vergleich zu einer Scheinbehandlung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.



















## 3. Diskussion

### 3.1. Einfluss psychologischer Faktoren auf die HRV

Beitrag 2.1. zeigte, dass jüngere Frauen nach einem akuten Koronareiereignis bereits bei geringer depressiver Symptombelastung eine deutlich beeinträchtigte vagale Aktivität aufwiesen. Unsere Studie bestätigt damit anhand eines Hochrisikokollektivs frühere Forschungsergebnisse, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und erniedrigter HRV bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigten (Carney et al. 1995, Krittayaphong et al. 1997, Stein et al. 2000, Guinjoan et al. 2004, Drago et al. 2007).

Hervorzuheben ist, dass keine der Teilnehmerinnen unserer Studie zum Zeitpunkt der HRV-Messung ein Antidepressivum einnahm. Dieser Umstand erscheint insbesondere bedeutsam vor dem Hintergrund, dass bis heute umstritten ist, ob der Zusammenhang zwischen Depression und autonomer Dysfunktion nicht überwiegend durch die Einnahme von Antidepressiva mit potenziell ungünstiger Wirkung auf die HRV vermittelt ist. Zwar existiert inzwischen bereits metaanalytische Evidenz für einen primären Einfluss der Depression unabhängig von der Einnahme von Antidepressiva (Kemp et al. 2010). Andererseits zeigte sich in der groß angelegten Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) sowohl querschnittlich als auch längsschnittlich Evidenz für einen ungünstigen Effekt verschiedener Antidepressiva-Klassen einschließlich SSRI, während der Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und HRV nach Kontrolle der psychotropen Medikation nicht mehr signifikant war (Licht et al. 2008, Licht et al. 2009, Licht et al. 2010).

Obwohl die Datenlage hinsichtlich Zusammenhängen zwischen psychosozialen Faktoren und HRV zur Depression am umfangreichsten ist, stellt sich die wichtige Frage, ob depressive Symptome in spezifischer Weise „kardiotoxisch“ sind, da eine beeinträchtigte autonome Funktion neben der Depression, wie bereits dargestellt, auch bei einer Vielzahl anderer psychiatrischer und psychosomatischer Erkrankungen wie Angststörungen, funktionellen Störungen oder Abhängigkeitserkrankungen beschrieben wurde.

In Beitrag 2.5. konnten wir anhand einer Gruppe von 135 stationären Patienten einer psychosomatischen Klinik mit unterschiedlichen Diagnosen eine signifikante Korrelation zwischen Schweregrad der psychischen Symptombelastung und der sympathovagalen Balance zeigen. Unserer Hypothese entsprechend waren höhere Symptombelastung sowie höhere Angstwerte mit beeinträchtigter autonomer Funktion assoziiert. Wie bereits erwähnt, fanden sich Zusammenhänge zwischen interpersonellen Problemen, Ärger, Ängstlichkeit und Traurigkeit einerseits und herabgesetzter parasympathischer Aktivität andererseits bereits bei gesunden Kindern im Alter zwischen 5 und 10 Jahren (Michels et al. 2013). Basierend auf der Analyse testpsychologischer sowie physiologischer Daten von über 650 psychisch gesunden Probanden konnten Bleil und Kollegen einen negativen Zusammenhang des Faktors „Trait negative Affect“, konzeptualisiert als eine erhöhte Disposition, Affekte wie Angst, Ärger oder Depressivität zu erleben und vagaler Aktivität demonstrieren (Bleil et al. 2008). Demgegenüber fanden sich in der „Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis“ anhand einer Stichprobe von über 6800 Teilnehmern signifikante Zusammenhänge zwischen HRV und psychologischen Variablen ausschließlich für depressive Symptome, nicht jedoch für Angst- oder Ärgerdisposition (Ohira et al. 2008).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Zusammenhang zwischen psychosozialen Variablen und autonomer Funktion umso wahrscheinlicher wird, je ausgeprägter (klinische Diagnose versus erhöhte Symptome) und akuter (affektiver Zustand versus Disposition) die psychische Symptomatik ist, und dass dem Faktor Depressivität möglicherweise eine besondere, wenn auch nicht spezifische Bedeutung zukommt.

Von großer klinischer Bedeutung ist, neben der Spezifität, die Frage der Kausalität, da die existierende Datenlage überwiegend auf Querschnittsanalysen beruht. Denkbar erscheint sowohl, dass Stress und negative Affekte eine erniedrigte HRV im Sinne eines autonomen Affektkorrelates bedingen, als auch, dass eine autonome Dysfunktion zur häufigeren oder intensiveren Erfahrung negativer Affekte prädisponiert. Letztgenannte Theorie findet Unterstützung bei Autoren, die in der HRV einen Marker von Adaptabilität auf psychosoziale Herausforderungen sehen, welcher mit neurokognitiven Funktionen wie Affektregulation, Aufmerksamkeit oder Sozialverhalten korreliert (Thayer and Lane 2000, Thayer and Brosschot 2005). Interessant in diesem Zusammenhang ist die Theorie einiger Neurowissenschaftler



wie auch psychodynamisch orientierter Psychosomatiker, dass (bewusste) Affekte sich erst im Verlauf der kindlichen Entwicklung aus primär vegetativen, somatischen Empfindungen entwickeln beziehungsweise Resultat derselben sind (Schur 1955, Craig 2002). Angesichts der Tatsache, dass der Nervus Vagus zu etwa 85–90 % aus afferenten Fasern besteht (Cameron 2002), erscheint eine bidirektionale Beziehung zwischen Affekt und autonomer Organfunktion plausibel und wahrscheinlich.

Zweifellos unterliegt die HRV situativen Schwankungen abhängig von aktueller Stressbelastung oder Stimmung wie zum Beispiel Sorgen (Pieper et al. 2007). Andererseits lassen die meist eher moderaten oder gänzlich fehlenden positiven Effekte klassischer psychopharmakologischer und psychotherapeutischer Interventionen auf autonome Parameter trotz Verbesserung der psychischen Symptomatik (siehe 3.2.) eher auf einen gemeinsamen zugrunde liegenden Faktor schließen, wie etwa gemeinsame Vererbung. In einer Übersichtsarbeit zu genetischer Determinierung der HRV kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass etwa 13-23 % der HRV genetisch determiniert sind (Singh et al. 2001). Daten aus Zwillingsstudien legen zudem nahe, dass eine gemeinsame neurobiologische Dysfunktion die Assoziation zwischen depressiven Symptomen und HRV zu einem großen Teil erklärt (Vaccarino et al. 2008, Su et al. 2009). Die Kovarianz depressiver Symptome und HRV ließ sich in den entsprechenden Analysen zu mehr als 80 Prozent auf einen gemeinsamen genetischen Faktor zurückführen (Su et al. 2009). Gene mit gemeinsamer Bedeutung für HRV und Depression könnten beispielsweise an der Regulation des Cortisol- und Serotonin-Stoffwechsels sowie der sympathischen beziehungsweise parasympathischen Aktivität beteiligt sein.

### 3.2. Therapeutische Beeinflussung der HRV

In der Interheart-Studie, einer multinationalen Fallkontrollstudie mit ca. 30.000 Teilnehmern aus 52 Ländern wurde gezeigt, dass psychosoziale Faktoren an zweiter Stelle aller behandelbarer Risikofaktoren mit einem mehr als 2,5fach erhöhten Risiko, einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden, vergesellschaftet waren (Yusuf et al. 2004). Die zunehmende Anerkennung psychischer Symptomatik als bedeutsam für die Entstehung und Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen weckte zugleich die Hoffnung, durch verbessertes Screening und effektive Behandlung psychischer Symptome und Krankheiten auch den somatischen Krankheitsverlauf günstig beeinflussen zu können. Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien erbrachten diesbezüglich jedoch überwiegend ernüchternde Ergebnisse. Die Schlussfolgerung eines 2011 veröffentlichten Cochrane-Reviews lautete, dass pharmakologische und psychotherapeutische Interventionen zwar klinisch bedeutsamen Effekte hinsichtlich der Depressivität entfalten, jedoch keine Effekte auf Sterblichkeit und kardiovaskuläre Ereignisse (Baumeister et al. 2011). Die Datenlage hinsichtlich einer möglichen psychopharmakologischen oder psychotherapeutischen Beeinflussung der Aktivität des Vagusnerven als wichtiges „Kabel“ der Herz-Gehirn-Achse ist deutlich weniger umfangreich, deutet jedoch überwiegend in eine ähnliche Richtung. Falls, wie im vorausgegangene Abschnitt dargestellt, HRV und Depressivität zumindest teilweise auf einen gemeinsamen genetisch determinierten Faktor zurückzuführen sind, erscheinen die eher limitierten Effekte klassischer psychiatrischer bzw. psychotherapeutischer Interventionen teilweise erklärbar. Im Folgenden wird auf die autonomen Effekte unterschiedlicher Interventionen im Einzelnen eingegangen.

#### Antidepressiva

In Beitrag 2.2. konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit die Einnahme von TZA mit einem um mehr als 70% erhöhten Streberisiko innerhalb von 7 Jahren behaftet war, und dass dieser Effekt zumindest teilweise über eine erniedrigte HRV sowie erhöhte Noradrenalinpiegel vermittelt war. Hingegen fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Einnahme von SSRI und Sterblichkeit. Patienten, welche einen SSRI einnahmen unterschieden sich bezüglich ihrer HRV nicht signifikant von Patienten ohne antidepressive Medikation,

und Noradrenalin Spiegel lagen sogar niedriger. Hervorzuheben ist, dass die beschriebenen Assoziationen auch nach Kontrolle depressiver Symptome signifikant waren, da diese per se mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind. In Übereinstimmung mit diesen Befunden zeigte auch die Untersuchung stationärer psychosomatischer Patienten (Beitrag 2.3.) eine stärkere Zunahme der Ruhe-Herzfrequenz bei Patienten, welche TZA einnahmen, während sich Patienten, welche mit einem SSRI behandelt wurden, hinsichtlich des HRV-Verlaufes nicht von Antidepressiva-naiven Patienten unterschieden.

Aufgrund der bekannten anticholinergen Nebenwirkungen von TZA ist eine Herabsetzung der HRV pharmakologisch plausibel und zeigt sich übereinstimmend auch in vorhergehenden Studien (Licht et al. 2008, Kemp et al. 2010). Hinsichtlich SSRI sind die Zusammenhänge zur HRV heterogener. Eine Metaanalyse von Kemp und Kollegen ergab keine signifikante Beeinflussung der HRV durch SSRI (Kemp et al. 2010). Dem gegenüber waren in der groß angelegten Netherlands Study of Depression and Anxiety sowohl SSRI wie auch trizyklische Antidepressiva mit einer geminderten HRV assoziiert (Licht et al. 2008, Licht et al. 2009, Licht et al. 2010). Die prospektive SADHART-Studie fand bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine im Vergleich zu Placebo sogar erhöhte HRV unter Behandlung mit dem SSRI Sertralin, allerdings resultierte dieser Unterschied vor allem aus einer Verschlechterung der HRV in der Placebo-Gruppe (Glassman et al. 2007). Die UPBEAT-Studie fand in Vergleich zu Placebo ebenfalls eine erhöhte HRV bei depressiven KHK-Patienten, welche mit Sertralin behandelt wurden (Blumenthal et al. 2012).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass trotz teilweise widersprüchlicher Befunde hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung der HRV SSRI als sicherste medikamentös antidepressive Behandlungsoption bei KHK-Patienten zu gelten haben, deren Wirksamkeit und Sicherheit in mehreren prospektiven randomisierten Studien gut belegt wurde (Glassman et al. 2002, Lesperance et al. 2007, O'Connor et al. 2010). Es bleibt jedoch fraglich, ob durch eine SSRI-Therapie die autonome Funktion oder die kardiovaskuläre Prognose verbessert werden können.

### Psychotherapie

Vergleichsweise gering ist die Datenlage zur Beeinflussung autonomer Parameter durch Psychotherapeutische Interventionen. Carney und Kollegen fanden

bei Patienten mit Depression und koronarer Herzkrankheit günstige Effekte einer ambulanten kognitiven Verhaltenstherapie auf die HRV, allerdings waren diese nur bei Patienten mit schwerer depressiver Symptomatik nachweisbar (Carney et al. 2000). 2 Studien legen positive autonome Effekte einer kognitiven Verhaltenstherapie bei ambulanten Patienten mit Panikstörung nahe (Garakani et al. 2009, Diveky et al. 2013).

Unsere Analyse der autonomen Funktion bei über 100 Patienten zu Beginn und am Ende einer stationären psychosomatischen Komplexbehandlung ergab, dass sich die HRV im Mittel trotz Verbesserung der psychischen Symptomatik gegen Ende der Behandlung verschlechtert hatte. Eine mögliche Erklärung für diesen unerwarteten Befund wäre, dass die vagale Aktivität aufgrund erhöhten situativen Stress' angesichts der bevorstehenden Entlassung aus der geschützten Krankenhaus-Umgebung reduziert war. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass eine intensive stationäre Psychotherapie auch Nebenwirkungen in Sinne autonomer Veränderungen entfaltet. Zumindest lässt sich festhalten, dass eine Verbesserung der Psychopathologie nicht notwendigerweise auch mit einer Verbesserung der autonomen Funktion einhergeht. Dies bestätigt auch eine ähnliche Untersuchung von Lomb et al. (2015), die keine Unterschiede in einer Reihe autonomer Parameter bei Patienten im Verlauf einer psychosomatischen Komplexbehandlung fanden.

### Verhaltensmodifikation

Im Beitrag 2.2. untersuchten wir kurzfristige Effekte von Espresso auf HRV und Blutdruck bei Gewohnheits- und Gelegenheits-Kaffeetrinkern. Wir fanden keine Hinweise für eine spezifische Wirkung von koffeinhaltigem Espresso auf die HRV. Auch zeigten sich keine Baseline-Unterschiede bezüglich der HRV zwischen gewohnheitsmäßigen und sporadischen Kaffeetrinkern. Zwar stieg in Übereinstimmung mit der überwiegenden Zahl der existierenden Studien im Vergleich zu entkoffeiniertem Espresso bei den Gewohnheitskaffeetrinkern die HRV stärker an (Hibino et al. 1997, Nishijima et al. 2002, Yeragani et al. 2005, Notarius and Floras 2012). Der Anstieg der HRV unterschied sich jedoch nicht signifikant vom HRV-Anstieg nach dem Konsum von Wasser und war auch nicht größer als der Anstieg der HRV nach koffeinhaltigem Espresso bei den Gelegenheits-

Kaffeetrinkern. Bisherige Evidenz für parasymphathikomimetische Effekte von Koffein könnten somit eher einer Hemmung der Vagusaktivität nach entkoffeiniertem Kaffee geschuldet sein. Insgesamt erscheint aufgrund der bisherigen Studienlage zumindest eine negative Beeinflussung der HRV durch Koffein beziehungsweise Kaffee eher unwahrscheinlich.

Auf die große Bedeutung anderer Verhaltens- beziehungsweise Lebensstilfaktoren wie Rauchen, körperliche Aktivität und Ernährung hinsichtlich der autonomen Funktion wurde bereits in der Einleitung eingegangen. Bezüglich dieser Faktoren konnte gut belegt werden, dass beispielsweise Gewichtsreduktion (Bobbioni-Harsch et al. 2009, Sjöberg et al. 2011, Mouridsen et al. 2013, Pontiroli et al. 2013), Steigerung des körperlichen Trainings (Routledge et al. 2010) oder eine Beendigung des Nikotinkonsums (Yotsukura et al. 1998, Harte & Meston 2014) tatsächlich die HRV verbessern.

### Akupunktur

In Beitrag 2.5. konnten wir zeigen, dass sich bei Patienten mit allergischer Rhinitis die vagale Aktivität nach 12 Sitzungen einer Akupunktur-Behandlung erhöht hatte und sich nicht mehr von der gesunder Kontrollprobanden unterschied. Allerdings fanden sich bezüglich des HRV-Verlaufs keine Unterschiede zwischen Patienten, die mit Akupunktur bzw. Scheinakupunktur behandelt wurden. In einer vorausgegangenen Arbeit hatten wir an gesunden Probanden den Einfluss einer Akupunkturbehandlung auf die elektrische Magenaktivität und andere autonome Parameter einschließlich der HRV untersucht und ebenfalls keine Unterschiede zwischen Akupunktur und Scheinakupunktur gefunden (Witt et al. 2012).

Unsere Ergebnisse stimmen mit einer Vielzahl randomisierter kontrollierter Studien überein, die zwar klinisch bedeutsame Akupunktur-Effekte bezüglich unterschiedlicher Zielsymptomatiken belegen, jedoch Verum- und Scheinakupunktur vergleichbar effektiv sind (Übersicht bei Madsen et al. 2009). Akupunkturspezifische Änderungen autonomer Funktionen wurden jedoch beispielsweise für die Behandlung von Migräne (Backer et al. 2008) und Reizdarmsyndrom (Schneider et al. 2007) belegt. Ferner konnten mittels funktioneller Bildgebung akupunkturspezifische Aktivierungen von Gehirnregionen nachgewiesen werden, die für die autonome Regulation bedeutsam sind (Hsieh et al. 2001, Huang et al. 2012). Möglicherweise wären in unseren Untersuchungen angesichts der im Allgemeinen

ausgeprägten unspezifischen Effekte der Akupunktur größere Fallzahlen notwendig gewesen, um spezifische autonome Effekte belegen zu können.

### Spezifische Verfahren

Einen interessanten, spezifischen Ansatz zur therapeutischen Beeinflussung der HRV stellt das HRV-Biofeedback dar. Bei diesem Verfahren werden Atemtechniken durch eine meist visuelle Rückmeldung der aktuellen HRV, somit dem momentanen Grad der Entspannung, unterstützt (Übersicht bei Lehrer & Gevirtz 2014). Eine Erhöhung der HRV durch HRV-Biofeedback Training konnte in Studien unter Ruhe- und Stressbedingungen demonstriert werden. Positive Effekte waren für unterschiedliche Indikationen wie Depression, Reizdarmsyndrom oder Fibromyalgiesyndrom nachweisbar, wenn auch bislang nur in einzelnen Studien (Übersicht bei Gevirtz 2013). Es ist jedoch noch unklar, ob HRV-Biofeedback bezüglich des Potenzials, autonome Parameter zu modulieren, anderen Entspannungsverfahren wie zum Beispiel achtsamkeitsbasierter Meditation überlegen ist (van der Zwan et al. 2015).

### **3.3. Ausblick**

Angesichts zunehmender Anerkennung psychosozialer Faktoren als bedeutsame kardiovaskuläre Risikofaktoren erscheint es von großer Bedeutung, psychologische, behaviorale oder psychopharmakologische Interventionen nicht nur hinsichtlich ihrer Effekte auf die psychische Symptomatik, sondern auch hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung der somatischen Prognose zu untersuchen. Die Rolle des autonomen Nervensystems als wichtiges Bindeglied zwischen seelischer und körperlicher Gesundheit und die gute Etablierung der HRV als Marker kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität lassen diese als äußerst nützlichen Parameter innerhalb der psychiatrischen und psychosomatischen Forschung erscheinen.

Die Entwicklung und Evaluation von Interventionen, welche sowohl bezüglich der psychischen Symptomatik als auch autonomer Funktionen positive Effekte entfalten stellt eine Herausforderung zukünftiger Forschungsansätze dar. Spezifische Interventionen wie HRV-Biofeedback, welche die HRV direkt fokussieren, stellen

möglicherweise aussichtsreiche Ansätze dar, die Überlegenheit gegenüber anderen Entspannungsverfahren bedarf jedoch weiterer Untersuchungen. Multimodale Therapiekonzepte sollten bei Risikopatienten stärker als bisher Modifikationen des Gesundheitsverhaltens anstreben und Patienten beispielsweise bezüglich Aktivitätssteigerung, Gewichtsreduktion oder Beendigung des Nikotinkonsums motivieren und unterstützen.

## Zusammenfassung

In den vorliegenden Studien wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Herzfrequenzvariabilität als Marker kardialer vagaler Aktivität untersucht. Anhand einer Analyse von Daten der *Stockholm Female Coronary Risk*-Studie konnte anhand eines Hochrisikokollektivs jüngerer Frauen nach akutem Koronarereignis gezeigt werden, dass bereits minimale depressive Symptome mit einer verminderten HRV assoziiert waren. Ein möglicher konfundierender Einfluss von Antidepressiva konnte ausgeschlossen werden, da alle Patientinnen Antidepressiva-naiv waren.

In einer Analyse von Daten der *Heart & Soul*-Studie ließ sich zeigen, dass die Einnahme trizyklischer Antidepressiva mit einer herabgesetzten HRV assoziiert war. Patienten, die mit einem trizyklischen Antidepressivum behandelt wurden, wiesen innerhalb des Beobachtungszeitraums von mehr als 7 Jahren eine um etwa 80% erhöhte Mortalität auf, die zumindest partiell über die beeinträchtigte autonome Funktion erklärt wurde. Die Einnahme selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer war hingegen weder mit alterierter HRV noch mit erhöhter Mortalität assoziiert.

Autonome Effekte einer stationären psychosomatischen Komplexbehandlung wurden in einer naturalistischen Beobachtungsstudie untersucht. Entgegen unserer Erwartung wiesen Patienten trotz symptomatischer Verbesserung im Vergleich zur Aufnahme bei Entlassung eine niedrigere HRV auf. Dies könnte mit erhöhtem situativem Stress angesichts der bevorstehenden Entlassung erklärbar sein. Die Ergebnisse zeigen, dass Verbesserungen der Psychopathologie nicht notwendigerweise auch zu verbesserter autonomer Funktion führen.

Als Beispiel eines behavioralen Einflussfaktors auf die autonome Funktion wurde in einer randomisierten Crossover-Studie der Einfluss von Espresso-Konsum auf die HRV bei Gelegenheits- und Gewohnheitskaffeekonsumern untersucht. Wir fanden keine Evidenz für spezifische Koffeineffekte auf die HRV. Konsum entkoffeinierten Espressos führte bei Gewohnheitskaffeetrinkern jedoch zu einer Hemmung der vagalen Aktivität, was durch vorausgegangene klassische Konditionierung autonomer Prozesse erklärt werden könnte.

Die letzte hier vorgestellte Arbeit stellte eine Sub-Studie der ACUSAR-Studie dar, in welcher die Wirksamkeit einer Akupunkturbehandlung bei saisonaler allergischer Rhinitis belegt werden konnte. Ziel war es, mögliche spezifische Effekte der Akupunktur auf das autonome Nervensystem als Wirkmechanismus der



Akupunktur zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass die Rhinitis-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen eine erniedrigte HRV aufwiesen. Diese hatte sich nach 12 Sitzungen einer Akupunkturbehandlung normalisiert, allerdings fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich des Verlaufes der HRV zwischen Patienten, die mit Verum- beziehungsweise Scheinakupunktur behandelt wurden. Ein spezifischer Akupunktur-Effekt auf die HRV konnte somit nicht nachgewiesen werden.

## 4. Literaturangaben

1. Allen, R., Fisher, J., Kop, W., Plumhoff, J. (2011). Depression and cardiovascular disease: diagnosis, predictive value, biobehavioral mechanisms, and interventions. In: Allen, R., Fisher, J. (Herausgeber): Heart and Mind. 143-168. Washington DC: American Psychological Association.
2. Alvares, G. A., Quintana D. S., Kemp, A. H., Van Zwieten, A., Balleine, B. W., Hickie, I. B., Guastella, A. J. (2013). Reduced heart rate variability in social anxiety disorder: associations with gender and symptom severity. PLoS One 8(7): e70468.
3. Ammon, H. P., Bieck, P. R., Mandalaz, D., Verspohl, E. J. (1983). Adaptation of blood pressure to continuous heavy coffee drinking in young volunteers. A double-blind crossover study. Br J Clin Pharmacol 15(6): 701-706.
4. Antelmi, I., de Paula, R. S., Shinzato, A. R., Peres, C. A., Mansur, A. J., Grupi, C. J. (2004). Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. Am J Cardiol 93(3):381-385.
5. Appelhans B., Luecken, L. (2006). Heart rate variability as an index of regulated emotional responding. Rev General Psychol 10(3): 229-240.
6. Backer, M., Grossman, P., Schneider, J., Michalsen, A., Knoblauch, N., Tan, L., Niggemeyer, C., Linde, K., Melchart, D., Dobos G. J. (2008). Acupuncture in migraine: investigation of autonomic effects. Clin J Pain 24(2): 106-115.
7. Barth, J., Schumacher, M., Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. Psychosom Med 66(6): 802-813.
8. Baumeister, H., Hutter, N., Bengel, J. (2011). Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. Cochrane Database Syst Rev(9): CD008012.
9. Benarroch, E. E. (1993). The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. Mayo Clin Proc 68(10): 988-1001.
10. Bigger, J. T., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Kleiger, R. E., Rottman, J. N. (1992). Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 85(1): 164-171.
11. Bleil, M. E., Gianaros, P. J., Jennings, J. R., Flory, J. D., Manuck, S. B. (2008). Trait negative affect: toward an integrated model of understanding psychological risk for impairment in cardiac autonomic function. Psychosom Med 70(3): 328-337.
12. Blumenthal, J. A., Sherwood, A., Babyak, M. A., Watkins, L. L., Smith P. J., Hoffman, B. M., O'Hayer, C. V., Mabe, S., Johnson, J., Doraiswamy, P. M., Jian, G. W., Schocken, D. D., Hinderliter, A. L. (2012). Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) study. J Am Coll Cardiol 60(12): 1053-1063.

13. Bobbioni-Harsch, E., Sztajzel, J., Barthassat, V., Makoundou, V., Gastaldi, G., Sievert, K., Chassot, G., Huber, O., Morel, P., Assimacopoulos-Jeannet, F., Golay, A. (2009). Independent evolution of heart autonomic function and insulin sensitivity during weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 17(2): 247-253.
14. Bønaa, K. H., Arnesen, E. (1992). Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. The Tromsø Study. *Circulation* 86(2):394-405.
15. Brinkhaus, B., Ortiz, M., Witt, C. M., Roll, S., Linde, K., Pfab, F., Niggemann, B., Hummelsberger, J., Treszl, A., Ring, J., Zuberbier, T., Wegscheider, K., Willich, S. N. (2013). Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 158(4): 225-234.
16. Cameron, O. G. (2002). *Visceral Sensory Neuroscience: Interoception*. New York, NY: Oxford University Press.
17. Carnethon, M. R., Golden, S. H., Folsom, A. R., Haskell, W., Liao, D. (2003). Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study, 1987-1998. *Circulation* 107(17):2190-2195.
18. Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Stein, P. K., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L. F., Czajkowski, S. M., O'Connor, C., Stone, P. H., Freedland, K. E. (2001). Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 104(17): 2024-2028.
19. Carney, R. M., Freedland, K. E., Stein, P. K., Skala, J. A., Hoffman, P., Jaffe, A. S. (2000). Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 62(5): 639-647.
20. Carney, R. M., Saunders, R. D., Freedland, K. E., Stein, P., Rich, M. W., Jaffe, A. S. (1995). Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 76(8): 562-564.
21. Casiglia, E., Paleari, C. D., Petucco, S., Bongiovi, S., Colangeli, G., Baccillieri, M. S., Pavan, L., Pernice, M., Pessina, A. C. (1992). Haemodynamic effects of coffee and purified caffeine in normal volunteers: a placebo-controlled clinical study. *J Hum Hypertens* 6(2): 95-99.
22. Chalmers, J. A., Quintana, D. S., Abbott, M. J., Kemp, A. H. (2014). Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 5: 80.
23. Chang, H. A., Chang, C. C., Tzeng, N. S., Kuo, T. B., Lu, R. B., Huang, S. Y. (2013). Generalized anxiety disorder, comorbid major depression and heart rate variability: a case-control study in Taiwan. *Psychiatry Investig* 10(4): 326-335.
24. Christensen, J. H., Toft, E., Christensen, M. S., Schmidt, E. B. (1999). Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 145(1):181-186.
25. Corti, R., Binggeli, C., Sudano, I., Spieker, L., Hanseler, E., Ruschitzka, F., Chaplin, W. F., Luscher, T. F., Noll, G. (2002). Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content: role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation* 106(23): 2935-2940.

26. Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3(8):655-666.
27. De Angelis, C., Perelli, P., Trezza, R., Casagrande, M., Biselli, R., Pannitteri, G., Marino, B., Farrace, S. (2001). Modified autonomic balance in offsprings of diabetics detected by spectral analysis of heart rate variability. *Metabolism* 50(11):1270-1274.
28. Dekker, J. M., Crow, R. S., Folsom, A. R., Hannan, P.J., Liao, D., Swenne, C. A., Schouten, E. G. (2000). Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Circulation.* 102(11):1239-1244.
29. Dekker, J. M., Schouten, E. G., Klootwijk, P., Pool, J., Swenne, C. A., Kromhout, D. (1997). Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 145(10): 899-908.
30. Dikecligil, G. N., Mujica-Parodi, L. R. (2010). Ambulatory and challenge-associated heart rate variability measures predict cardiac responses to real-world acute emotional stress. *Biol Psychiatry* 67(12):1185-1190.
31. Ding, M., Bhupathiraju, S. N., Chen, M., van Dam, R. M., Hu, F. B. (2014). Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* 37(2): 569-586.
32. Ding, M., Bhupathiraju, S. N., Satija, A., van Dam, R. M., Hu, F. B. (2014). Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 129(6): 643-659.
33. Diveky, T., Prasko, J., Kamaradova, D., Grambal, A., Latalova, K., Silhan, P., Obereigneru, R., Salinger, J., Opavsky, J., Tonhajzerova, I. (2013). Comparison of heart rate variability in patients with panic disorder during cognitive behavioral therapy program. *Psychiatr Danub* 25(1): 62-67.
34. Drago, S., Bergerone, S., Anselmino, M., Varalda, P. G., Cascio, B., Palumbo, L., Angelini, G., Trevi, P. G. (2007). Depression in patients with acute myocardial infarction: influence on autonomic nervous system and prognostic role. Results of a five-year follow-up study. *Int J Cardiol* 115(1): 46-51.
35. Fosbol, E. L., Gislason, G. H., Poulsen, H. E., Hansen, M. L., Folke, F., Schramm, T. K., Olesen, J. B., Bretler, D. M., Abildstrom, S. Z., Sorensen, R., Hvelplund, A., Kober, L., Torp-Pedersen, C. (2009). Prognosis in heart failure and the value of beta-blockers are altered by the use of antidepressants and depend on the type of antidepressants used. *Circ Heart Fail* 2(6): 582-590.
36. Franke, A. (2002). Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version. Weinheim: Beltz.
37. Friedman, B. H. (2007). An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychol* 74(2): 185-199.
38. Garakani, A., Martinez, J. M., Aaronson, C. J., Voustantioun, A., Kaufmann, H., Gorman, J. M. (2009). Effect of medication and psychotherapy on heart rate variability in panic disorder. *Depress Anxiety* 26(3): 251-258.

39. Gass, J. J., Glaros, A. G. (2013). Autonomic dysregulation in headache patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 38(4): 257-263.
40. Geisler, F. C., Kubiak, T., Siewert, K., Weber, H. (2013). Cardiac vagal tone is associated with social engagement and self-regulation. *Biol Psychol* 93(2):279-286.
41. Gerritsen, J., Dekker, J. M., TenVoorde, B. J., Kostense, P. J., Heine, R. J., Bouter, L. M., Heethaar, R. M., Stehouwer, C. D. (2001). Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 24(10):1793-1798.
42. Gevirtz, R. (2013) *The Promise of Heart Rate Variability Biofeedback: Evidence-Based Applications*. *Biofeedback* 41(3): 110-120.
43. Glassman, A. H., Bigger, J. T., Gaffney, M., van Zyl, L. T. (2007). Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. *Arch Gen Psychiatry* 64(9): 1025-1031.
44. Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R. M., Swedberg, K., Schwartz, P., Bigger, J. T., Krishnan, K. R., van Zyl, L. T., Swenson, J. R., Finkel, M. S., Landau, C., Shapiro, P. A., Pepine, C. J., Mardekian, J., Harrison, W. M., Barton, D., McLvor, M. (2002). Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 288(6): 701-709.
45. Gorman, J. M., Sloan, R. P. (2000). Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 140(4): 77-83.
46. Guinjoan, S. M., de Guevara, M. S., Correa, C., Schauffele, S. I., Nicola-Siri, L., Fahrer, R. D., Ortiz-Fragola, E., Martinez-Martinez, J. A., Cardinali, D. P. (2004). Cardiac parasympathetic dysfunction related to depression in older adults with acute coronary syndromes. *J Psychosom Res* 56(1): 83-88.
47. Habib, G. (1997). Reappraisal of the importance of heart rate as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Clin Ther* 19 Suppl A: 39-52.
48. Haensel, A., Mills, P. J., Nelesen, R. A., Ziegler, M. G., Dimsdale, J.E. (2008). The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology* 33(10):1305-1312.
49. Hainsworth, R. (1995). The control and physiological importance of heart rate. In: Malik, M., Camm, A. J. (Herausgeber): *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura Publishing Company.
50. Harte, C. B., Meston, C. M. (2014). Effects of smoking cessation on heart rate variability among long-term male smokers. *Int J Behav Med* 21(2): 302-309.
51. Herrmann-Lingen, C., Buss, U., Snaith, R. P. (1995): *Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version*. Bern: Hans Huber.
52. Hibino, G., Moritani, T., Kawada, T., Fushiki, T. (1997). Caffeine enhances modulation of parasympathetic nerve activity in humans: quantification using power spectral analysis. *J Nutr* 127(7): 1422-1427.
53. Hofmann, S. G., Schulz, S. M., Heering, S., Muench, F., Bufka, L. F. (2010). Psychophysiological correlates of generalized anxiety disorder with or without comorbid depression. *Int J Psychophysiol* 78(1): 35-41.

54. Hon, E. H., Lee, S. T. (1963). Electronic Evaluation of the Fetal Heart Rate. VIII. Patterns Preceding Fetal Death, Further Observations. *Am J Obstet Gynecol* 87: 814-826.
55. Hsieh, J. C., Tu, C. H., Chen, F. P., Chen, M. C., Yeh, T. C., Cheng, H. C., Wu, Y. T., Liu, R. S., Ho, L. T. (2001). Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett* 307(2): 105-108.
56. Huang, W., Pach, D., Napadow, V., Park, K., Long, X., Neumann, J., Maeda, Y., Nierhaus, T., Liang, F., Witt, C. M. (2012). Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI - a systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One* 7(4): e32960.
57. Huikuri, H. V., Pikkujämsä, S. M., Airaksinen, K. E., Ikäheimo, M. J., Rantala, A. O., Kauma, H., Lilja, M., Kesäniemi, Y. A. (1996). Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 94(2):122-125.
58. Ingjaldsson, J. T., Laberg, J. C., Thayer, J. F. (2003). Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. *Biol Psychiatry* 54(12): 1427-1436.
59. Je, Y., Giovannucci, E. (2014). Coffee consumption and total mortality: a meta-analysis of twenty prospective cohort studies. *Br J Nutr* 111(7): 1162-1173.
60. Jensen, M. T., Marott, J. L., Allin, K. H., Nordestgaard, B. G., Jensen, G. B. (2012). Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol* 19(1):102-108.
61. Karavidas, M. K., Lehrer, P. M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Marin, H., Buyske, S., Malinovsky, I., Radvanski, D., Hasset, A. (2007). Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 32(1):19-30.
62. Karpyak, V. M., Romanowicz, M., Schmidt, J. E. Lewis, K. A., Bostwick, J. M. (2014). Characteristics of heart rate variability in alcohol-dependent subjects and nondependent chronic alcohol users. *Alcohol Clin Exp Res* 38(1): 9-26.
63. Kashdan, T. B., Rottenberg, J. (2010). Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clin Psychol Rev* 30(7):865-878.
64. Kemp, A. H., Quintana, D. S. (2013). The relationship between mental and physical health: insights from the study of heart rate variability. *Int J Psychophysiol* 89(3): 288-296.
65. Kemp, A. H., Quintana, D. S., Felmingham, K. L., Matthews, S., Jelinek, H. F. (2012). Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk. *PLoS One* 7(2): e30777.
66. Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., Gatt, J. M. (2010). Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 67(11): 1067-1074.
67. Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T., Moss, A. J. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59(4):256-262.

68. Klein, E., Cnaani, E., Harel, T., Braun, S., Ben-Haim, S. A. (1995). Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 37(1): 18-24.
69. Koenig, J. J., Jarczok, M. N., Kuhn, W., Morsch, K., Schäfer, A., Hillecke, T. K., Thayer, J. F. (2013). Impact of Caffeine on Heart Rate Variability: A Systematic Review. *J Caffeine Res* 3(1): 22-37
70. Krantz, D. S., Whittaker, K. S., Francis, J. L., Rutledge, T., Johnson, B. D., Barrow, G., McClure, C., Sheps, D. S., York, K., Cornell, C., Bittner, V., Vaccarino, V., Eteiba, W., Parashar, S., Vido, D. A., Merz, C. N. (2009). Psychotropic medication use and risk of adverse cardiovascular events in women with suspected coronary artery disease: outcomes from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Heart* 95(23): 1901-1906.
71. Krittayaphong, R., Cascio, W. E., Light, K. C., Sheffield, D., Golden, R. N., Finkel, J. B., Glekas, G., Koch, G. G., Sheps, D. S. (1997). Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom Med* 59(3): 231-235.
72. Krouse, J. H., Krouse H. J. (1999). Patient use of traditional and complementary therapies in treating rhinosinusitis before consulting an otolaryngologist. *Laryngoscope* 109(8): 1223-1227.
73. Kunze, D. L. (1972). Reflex discharge patterns of cardiac vagal efferent fibres. *J Physiol* 222(1): 1-15.
74. Kupari, M., Virolainen, J., Koskinen, P., Tikkanen, M. J. (1993). Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol* 72(12):897-903.
75. Lehrer, P. M., Gevirtz R. (2014). Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol* 5: 756.
76. Lesperance, F., Frasere-Smith, N., Koszycki, D., Laliberte, M. A., van Zyl, L. T., Baker, B., Swenson, J. R., Ghatavi, K., Abramson, B. L., Dorian, P., Guertin, M. C. (2007). Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 297(4): 367-379.
77. Liao, D, Barnes, R. W., Chambless, L. E., Simpson, R. J. Jr., Sorlie, P., Heiss, G. (1995). Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability - the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Am J Cardiol* 76(12): 906-912.
78. Liao, D., Cai, J., Barnes, R. W., Tyroler, H. A., Rautaharju, P., Holme, I., Heiss, G. (1996). Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens* 9(12): 1147-1156.
79. Licht, C. M., de Geus, E. J., van Dyck, R., Penninx, B. W. (2009). Association between anxiety disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosom Med* 71(5): 508-518.
80. Licht, C. M., de Geus, E. J., van Dyck, R., Penninx, B. W. (2010). Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. *Biol Psychiatry* 68(9): 861-868.
81. Licht, C. M., de Geus, E. J., Zitman, F. G., Hoogendijk, W. J., van Dyck, R., Penninx, B. W (2008). Association between major depressive disorder and heart

- rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry* 65(12): 1358-1367.
82. Lichtman, J. H., Bigger, J. T., Blumenthal, J. A., Frasure-Smith, N., Kaufmann, P. G., Lesperance, F., Mark, D. B., Sheps, D. S., Taylor, C. B., Froelicher, E. S.; American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Psychiatric Association (2008). Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment. *Circulation* 118(17): 1768-1775.
  83. Lomb, J., Kleiber, C., Herrmann-Lingen, C. (2015). Stressreaktivität vor und nach integrierter akutpsychosomatischer Komplexbehandlung. *Psychother Psychosom Med Psychol* 65(2): 58-65.
  84. Lundback, B. (1998). Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 28 Suppl 2: 3-10.
  85. Madsen, M. V., Gotzsche, P. C., Hrobjartsson, A. (2009). Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. *BMJ* 338: a3115.
  86. Malerba, S., Turati, F., Galeone, C., Pelucchi, C., Verga, F., La Vecchia, C., Tavani, A. (2013). A meta-analysis of prospective studies of coffee consumption and mortality for all causes, cancers and cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 28(7): 527-539.
  87. Mazurak, N., Seredyuk, N., Sauer, H., Teufel, M., Enck, P. (2012). Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Neurogastroenterol Motil* 24(3): 206-216.
  88. Mazurak, N., Stein, J., Kipphan, S., Muth, E. R., Teufel, M., Zipfel, S., Enck P. (2011). Heart rate variability in anorexia nervosa and the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 23(11): 470-478.
  89. Meeus, M., Goubert, D., De Backer, F., Struyf, F., Hermans, L., Coppieters, I., De Wandele, I., Da Silva, H., Calders, P. (2013). Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 43(2):279-287.
  90. Michels, N., Sioen, I., Clays, E., De Buyzere, M., Ahrens, W., Huybrechts, I., Vanaelst, B., De Henauw, S. (2013). Children's heart rate variability as stress indicator: association with reported stress and cortisol. *Biol Psychol* 94(2): 433-440.
  91. Möller-Leimkuhler, A. M. (2008). Women with coronary artery disease and depression: a neglected risk group. *World J Biol Psychiatry* 9(2): 92-101.
  92. Möller-Leimkuhler, A. M. (2010). Higher comorbidity of depression and cardiovascular disease in women: a biopsychosocial perspective. *World J Biol Psychiatry* 11(8): 922-933.
  93. Monge Argilés J. A., Palacios Ortega, F., Vila Sobrino, J. A., Bautista Prados, J., Pérez Vicente, J. A., Morales Ortiz, A., Palao Sánchez, A. (2000). Brainstem lesions decrease heart rate variability. *Neurologia* 15(4):158-163.



94. Mouridsen, M. R., Bendtsen, N. T., Astrup, A., Haugaard, S. B., Binici, Z., Sajadieh, A. (2013). Modest weight loss in moderately overweight postmenopausal women improves heart rate variability. *Eur J Prev Cardiol* 20(4): 671-677.
95. Nahshoni, E., Aizenberg, D., Sigler, M., Strasberg, B., Zalsman, G., Imbar, S., Adler, E., Weizman, A. (2004). Heart rate variability increases in elderly depressed patients who respond to electroconvulsive therapy. *J Psychosom Res* 56(1):89-94.
96. Nishijima, Y., Ikeda, T., Takamatsu, M., Kiso, Y., Shibata, H., Fushiki, T., Moritani, T. (2002). Influence of caffeine ingestion on autonomic nervous activity during endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 87(6): 475-480.
97. Notarius, C. F., Floras, J. S. (2012). Caffeine Enhances Heart Rate Variability in Middle-Aged Healthy, but not Heart Failure Subjects. *J Caffeine Res* 2(2): 77-82.
98. Nunan, D., Sandercock, G. R., Brodie, D. A. (2010). A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol* 33(11):1407-1417.
99. O'Connor, C. M., Jiang, W., Kuchibhatla, M., Mehta, R. H., Clary, G. L., Cuffe, M. S., Christopher, E. J., Alexander, J. D., Califf, R. M., Krishnan, R. R. (2008). Antidepressant use, depression, and survival in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 168(20): 2232-2237.
100. O'Connor, C. M., Jiang, W., Kuchibhatla, M., Silva, S. G., Cuffe, M. S., Callwood, D. D., Zakhary, B., Stough, W. G., Arias, R. M., Rivelli, S. K., Krishnan, R. (2010). Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 56(9): 692-699.
101. Odemuyiwa, O., Malik, M., Farrell, T., Bashir, Y., Poloniecki, J., Camm, J. (1991). Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 68(5): 434-439.
102. Ohira, T., Diez, Roux A. V., Prineas, R. J., Kizilbash, M. A., Carnethon, M. R., Folsom, A. R. (2008). Associations of psychosocial factors with heart rate and its short-term variability: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med* 70(2): 141-146.
103. Opthof, T. (2000). The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 45(1):177-184.
104. Orth-Gomer, K., Mittleman, M. A., Schenck-Gustafsson, K., Wamala, S. P., Eriksson, M., Belkic, K., Kirkeeide, R., Svane, B., Ryden, L. (1997). Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women. *Circulation* 95(2): 329-334.
105. Pellissier, S., Dantzer, C., Canini, F., Mathieu, N., Bonaz B. (2010). Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 35(5): 653-662.
106. Piccirillo, G., Viola, E., Nocco, M., Durante, M., Tarantini, S., Marigliano, V. (2000). Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med* 135(2):145-152.

107. Pieper, S., Brosschot, J. F., van der Leeden, R., Thayer, J. F. (2007). Cardiac effects of momentary assessed worry episodes and stressful events. *Psychosom Med* 69(9): 901-909.
108. Pittig, A., Arch, J. J., Lam, C. W., Craske, M. G. (2013). Heart rate and heart rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and hyperventilation. *Int J Psychophysiol* 87(1): 19-27.
109. Pontiroli, A. E., Merlotti, C., Veronelli, A., Lombardi, F. (2013). Effect of weight loss on sympatho-vagal balance in subjects with grade-3 obesity: restrictive surgery versus hypocaloric diet. *Acta Diabetol* 50(6): 843-850.
110. Reyes Del Paso, G. A., Garrido, S., Pulgar, A., Martin-Vazquez, M., Duschek S. (2010). Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosom Med* 72(5): 462-470.
111. Routledge, F. S., Campbell, T. S., McFetridge-Durdle, J. A., Bacon, S. L. (2010). Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 26(6): 303-312.
112. Ruo, B., Rumsfeld, J. S., Hlatky, M. A., Liu, H., Browner, W. S., Whooley, M. A. (2003). Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA* 290(2): 215-221.
113. Schafer, T., Riehle, A., Wichmann, H. E., Ring, J. (2002). Alternative medicine in allergies - prevalence, patterns of use, and costs. *Allergy* 57(8): 694-700.
114. Schneider, A., Weiland, C., Enck, P., Joos, S., Streitberger, K., Maser-Gluth, C., Zipfel, S., Bagheri, S., Herzog, W., Friederich, H. C. (2007). Neuroendocrinological effects of acupuncture treatment in patients with irritable bowel syndrome. *Complement Ther Med* 15(4): 255-263.
115. Schoenwetter, W. F. (2000). Allergic rhinitis: epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc* 21(1): 1-6.
116. Schur, M. (1955). Comments on the Metapsychology of Somatization. *Psychoanal Study Child* 10:119-164.
117. Scott, L. M., Tomkin, G. H. (1985). Cholesterol metabolism: regulatory effects of the vagus in the normal and diabetic animal. *Diabetes Res* 2(6):313-317.
118. Shaffer, F., McCraty, R., Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 5:1040
119. Shaffer, F., Venner, J. (2013). Heart rate variability anatomy and physiology. *Biofeedback* 41: 13-25
120. Singh, J. P., Larson, M. G., O'Donnell, C. J., Levy, D. (2001). Genetic factors contribute to the variance in frequency domain measures of heart rate variability. *Auton Neurosci* 90(1-2): 122-126.
121. Singh, J. P., Larson, M. G., O'Donnell, C. J., Wilson, P. F., Tsuji, H., Lloyd-Jones, D. M., Levy, D. (2000). Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 86(3):309-312.

122. Singh, J. P., Larson, M. G., Tsuji, H., Evans, J. C., O'Donnell, C. J., Levy, D. (1998). Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 32(2):293-297.
123. Sjoberg, N., Brinkworth, G. D., Wycherley, T. P., Noakes, M., Saint, D. A. (1985). Moderate weight loss improves heart rate variability in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 110(4): 1060-1064.
124. Sloan, R. P., Shapiro, P. A., Bagiella, E., Boni, S. M., Paik, M., Bigger, J. T. Jr., Steinman, R. C., Gorman, J. M. (1994). Effect of mental stress throughout the day on cardiac autonomic control. *Biol Psychol* 37(2):89-99.
125. Stein, P. K., Carney, R. M., Freedland, K. E., Skala, J. A., Jaffe, A. S., Kleiger, R. E., Rottman, J. N. (2000). Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 48(4-5): 493-500.
126. Su, S., Miller, A. H., Snieder, H., Bremner, J. D., Ritchie, J., Maisano, C., Jones, L., Murrah, N. V., Goldberg, J., Vaccarino, V. (2009). Common genetic contributions to depressive symptoms and inflammatory markers in middle-aged men: the Twins Heart Study. *Psychosom Med* 71(2): 152-158.
127. Tarvainen, M. P., Niskanen, J. P., Lipponen, J. A., Ranta-Aho, P. O., Karjalainen, P. A. (2014). Kubios HRV - heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed* 113(1):210-220.
128. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996): Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93, 1043-1065.
129. Taylor, C. B., Youngblood, M. E., Catellier, D., Veith, R. C., Carney, R. M., Burg, M. M., Kaufmann, P. G., Shuster, J., Mellman, T., Blumenthal, J. A., Krishnan, R., Jaffe, A. S. (2005). Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 62(7): 792-798.
130. Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 36(2): 747-756.
131. Thayer, J. F., Brosschot J. F. (2005). Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology* 30(10): 1050-1058.
132. Thayer, J. F., Friedman, B. H., Borkovec, T. D. (1996). Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry* 39(4): 255-266.
133. Thayer, J. F., Hall, M., Sollers, J. J., Fischer, J. E. (2006). Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: Evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers. *Int J Psychophysiol* 59(3): 244-250.
134. Thayer J, F., Hansen, A. L., Saus-Rose, E., Johnsen, B.H. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the

- neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med* 37(2):141-153.
135. Thayer, J. F., Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord* 61(3): 201-216.
  136. Thayer, J. F., Lane R. D. (2007). The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol* 74(2): 224-242.
  137. Tortora, G. J., Derrickson, B. H. (2014). *Principles of Anatomy and Physiology*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
  138. Tracey, K. J. (2002). The inflammatory reflex. *Nature* 420(6917):853-859.
  139. Tsuji, H., Venditti, F. J., Manders, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Feldman, C. L., Levy D. (1994). Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 90(2): 878-883.
  140. Udupa, K., Sathyaprabha, T. N., Thirthalli, J., Kishore, K. R., Raju, T. R., Gangadhar, B. N. (2007). Modulation of cardiac autonomic functions in patients with major depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 104(1-3):231-236.
  141. Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R., Atkinson, M. (1998). Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 31(3):593-601.
  142. Vaccarino, V., Lampert, R., Bremner, J. D., Lee, F., Su, S., Maisano, C., Murrain, N. V., Jones, L., Jawed, F., Afzal, N., Ashraf, A., Goldberg, J. (2008). Depressive symptoms and heart rate variability: evidence for a shared genetic substrate in a study of twins. *Psychosom Med* 70(6): 628-636.
  143. van der Zwan, J. E., de Vente, W., Huizink, A. C., Bogels, S. M., de Bruin, E. I. (2015). Physical Activity, Mindfulness Meditation, or Heart Rate Variability Biofeedback for Stress Reduction: A Randomized Controlled Trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* [epub ahead of print].
  144. van Melle, J. P., de Jonge, P., Spijkerman, T. A., Tijssen, J. G., Ormel, J., van Veldhuisen, D. J., van den Brink, R. H., van den Berg, M. P. (2004). Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 66(6): 814-822.
  145. Wannamethee, G., Shaper, A.G. (1994). The association between heart rate and blood pressure, blood lipids and other cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Risk* 1(3):223-230.
  146. Weber, C. S., Thayer, J. F., Rudat, M., Wirtz, P. H., Zimmermann-Viehoff, F., Thomas, A., Perschel, F. H., Arck, P. C., Deter, H.-C. (2010). Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *Eur J Appl Physiol* 109(2):201-211.
  147. Wells, R., Outhred, T., Heathers, J. A., Quintana, D. S., Kemp, A. H. (2012). Matter over mind: a randomised-controlled trial of single-session biofeedback training on performance anxiety and heart rate variability in musicians. *PLoS One* 7(10):e46597.
  148. Witt, C., Brinkhaus, B., Jena, S., Linde, K., Streng, A., Wagenpfeil, S., Hummelsberger, J., Walther, H. U., Melchart, D., Willich, S. N. (2005).

- Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet* 366(9480): 136-143.
149. Witt, C. M., Meissner, K., Pach, D., Thiele, C., Ludtke, R., Ghadiyali, Z., Deter, H. C., Zimmermann-Viehoff, F. (2012). Stimulation of gastric slow waves with manual acupuncture at acupuncture points ST36 and PC6-a randomized single blind controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 24(5): 438-445.
  150. Wu, J. N., Ho, S. C., Zhou, C., Ling, W. H., Chen, W. Q., Wang, C. L., Chen, Y. M. (2009). Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 137(3): 216-225.
  151. Wulsin, L. R., Horn, P. S., Perry, J. L., Massaro, J. M., D'Agostino, R. B. (2015). Autonomic Imbalance as a Predictor of Metabolic Risks, Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 100(6): 2443-2448.
  152. Wulsin, L. R., Vaillant, G. E., Wells, V. E. (1999). A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 61(1): 6-17.
  153. Yeragani, V. K., Balon, R., Pohl, R., Ramesh, C., Glitz, D., Weinberg, P., Merlos, B. (1990). Decreased R-R variance in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 81(6): 554-559.
  154. Yeragani, V. K., Krishnan, S., Engels H. J., Gretebeck, R. (2005). Effects of caffeine on linear and nonlinear measures of heart rate variability before and after exercise. *Depress Anxiety* 21(3): 130-134.
  155. Yeragani, V. K., Pohl, R., Berger, R., Balon, R., Ramesh, C., Glitz, D., Srinivasan, K., Weinberg, P. (1993). Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res* 46(1): 89-103.
  156. Yotsukura, M., Koide, Y., Fujii, K., Tomono, Y., Katayama, A., Ando, H., Suzuki, J., Ishikawa, K. (1998). Heart rate variability during the first month of smoking cessation. *Am Heart J* 135(6 Pt 1): 1004-1009.
  157. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L.; Interheart Investigators (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364(9438): 937-952.
  158. Zimmermann-Viehoff, F., Orth-Gomer, K., Wang, H. X., Deter, H. C., Merswolken, M., Ghadiyali, Z., Weber, C. S. (2010). Depressive symptoms and heart rate variability in younger women after an acute coronary event. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17(5): 509-513.

## 5. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei den Direktoren der beiden Kliniken der Charité Campus Benjamin Franklin, unter deren Dach die vorliegende Habilitation entstand, Frau Professor Isabella Heuser (Psychiatrie) und Herrn Prof. Hans-Christian Deter (Psychosomatik) dafür, dass sie mich in meinen Forschungsvorhaben stets ermutigt und unterstützt haben.

Für die enge wissenschaftliche Zusammenarbeit danke ich allem Mitgliedern der Arbeitsgruppe Psychophysiologie der Abteilung für Psychosomatik sowie der Arbeitsgruppe Affektive Störungen der Klinik für Psychiatrie Charité Campus Benjamin Franklin, insbesondere Frau Privatdozentin Dr. Cora Weber, Frau Prof. Katja Wingenfeld und Herrn Prof. Christian Otte.

Frau Prof. Orth-Gomér vom Karolinska Institut Stockholm und Frau Prof. Mary Whooley von der University of California, San Francisco, danke ich dafür, dass sie mir Daten exzellenter epidemiologischer Studien zur Beantwortung psychokardiologischer Fragestellungen überließen.

Ich danke allen Kollegen, Co-Autoren und Kooperationspartnern für ihre Unterstützung, besonders Frau Privatdozentin Dr. Karin Meissner von Institut für Medizinische Psychologie der LMU München für die Kooperation im Bereich der Placeboforschung, Frau Prof. Claudia Witt, Frau Dr. Miriam Ortiz und Herrn Prof. Benno Brinkhaus vom Institut für Sozialmedizin der Charité für die Kooperation im Bereich Komplementärmedizin sowie Herrn Prof. Julian Thayer dafür, dass er in vielen anregenden Gesprächen sein immenses Wissen zum Thema Herzfrequenzvariabilität mit mir geteilt hat .

Für die aktive Unterstützung der Projekte danke ich allen Doktoranden und Hilfskräften, insbesondere Frau Bärbel Kranich für ihre stete Hilfsbereitschaft.

Ich danke dem Leiter der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Klinikum Ernst von Bergmann, Herrn Dr. Christian Kieser, dafür, dass er mein Habilitationsvorhaben auch außerhalb der Universität unterstützt hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt allen Patienten und Probanden, die an den unterschiedlichen Studien teilgenommen haben.

Für all die Liebe, Unterstützung und das Verständnis, welche mehr als ein Ausgleich meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit waren, danke ich von ganzem Herzen meiner Familie

## 6. Erklärung

### § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift