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

DISSERTATION

Wahrgenommener Stress und Herzratenvariabilität bei Patienten mit somatoformen Störungen im Verlauf eines standardisierten mentalen Belastungstests

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nora Barbara Kalckhoff
aus Stuttgart

Datum der Promotion: 02.03.2018

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ..... **IV**

Zusammenfassung **1**

Abstract **2**

1. Einleitung **3**

1.1 Definition der somatoformen Störung nach ICD-10 und DSM-5 3

1.2 Epidemiologie 5

1.2.1 Prävalenz 5

1.2.2 Soziodemographische Faktoren und Komorbiditäten 5

1.2.3 Verlauf und Prognose 6

1.2.4 Wirtschaftliche Implikationen 6

1.3 Stress in der Entwicklung von somatischen Symptomen 7

1.3.1 Vom körperlichem Signal zum Symptom-Erleben 7

1.3.2 Vom Stressor zum chronischen Stresserleben 10

1.3.3 Vom Stress-Erleben zum Symptom-Erleben: das ANS als Mediator 12

1.3.4 Zusammenfassung 14

1.4 Operationalisierung 15

1.4.1 Subjektive Stressbelastung – Perceived Stress Questionnaire 20 15

1.4.2 ANS - Herzratenvariabilität 16

1.5 Aktueller Stand der Forschung 20

1.6 Fragestellung und Hypothesen 23

2. Methodik **25**

2.1 Studiendesign 25

2.2 Stichproben 25

2.3 Mentaler Belastungstest 26

2.4 Physiologische Erhebung 29

2.4.1 HRV-Parameter 29
2.4.2 Berechnung der HRV-Werte 32
2.5 Fragebogenerhebung 33
2.5.1 Perceived Stress Questionnaire (PSQ-20) 34
2.5.2 ICD-10-Symtom-Rating (ISR) 34
2.5.3 Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D) 35
2.6 Versuchsablauf 35
2.7 Statistische Verfahren 36
3. Ergebnisse 38
3.1 Stichprobencharakterisierung 38
3.1.1 Alter, Geschlecht, Bildung 38
3.1.2 Gesundheitsverhalten 38
3.1.3 Weiblicher Hormonstatus 39
3.1.4 Komorbiditäten 39
3.1.5 Medikation und Kaffeekonsum 40
3.1.6 Verteilung der Hauptdiagnosen nach F.45- in der Patientengruppe 40
3.2 Deskriptive Psychometrie 40
3.2.1 Somatisierung 40
3.2.2 Depressivität, Angst und psychosoziale Belastung 41
3.3 Ergebnisse des Perceived Stress Questionnaire 20 41
3.3.1 Kontrollvariablen des PSQ-Summenscore 42
3.4 HRV-Werte im Verlauf des mentalen Belastungstests 42
3.4.1 SDNN im Verlauf des mentalen Belastungstests 43
3.4.2 RMSSD im Verlauf des mentalen Belastungstests 43
3.4.3 LF-HRV im Verlauf des mentalen Belastungstests 43
3.4.4 HF-HRV im Verlauf des mentalen Belastungstests 44

3.4.5 Kontrollvariablen der HRV 44

3.5 Assoziation von aktuellem Stresserleben und HRV 46

3.6 Interkorrelation der HRV-Parameter 46

4. Diskussion 47

4.1 Hypothese 1: Die PG leidet unter größerer subjektiver Stressbelastung 47

4.2 Hypothese 2: Die PG zeigt niedrigere HRV-Werte im mentalen Belastungstest ... 49

4.2.1 Effekte der Kontrollvariablen 50

4.2.2 Hypothese 4: Interkorrelation der HRV-Parameter 52

4.2.3 Neuroviszerale Integration: HRV und CAN 52

4.3. Hypothese 3: Korrelation von HRV und PSQ-20 54

4.4 Mögliche Fehlerquellen 56

4.5 Ausblick 57

5. Literaturverzeichnis 59

6. Anhang 78

6.1 Tabellen 78

6.2 Abbildungen 86

7. Eidesstattliche Versicherung 94

8. Lebenslauf 95

9. Danksagung 97

Abkürzungsverzeichnis

A	kontrollierte Atmung
Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
AF	Atemfrequenz
ANOVA	Varianzanalyse
ANS	Autonomes Nervensystem
BMI	Body-Mass-Index
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
DSM	diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
H	Hypothese
Hf	Herzfrequenz
HF	High Frequency
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, zehnte Auflage
ISR	ICD-10-Symptom-Rating
Kap.	Kapitel
KG	Kontrollgruppe
LF	Low Frequency
ln	Natürlicher Logarithmus
min	Minuten
Mio.	Millionen
mPFK	Medialer Präfrontaler Kortex
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin
PFK	Präfrontaler Kortex

PG	Patientengruppe
PHQ-D	Gesundheitsfragebogen für Patienten
PNS	Parasympathisches Nervensystem
PSQ-20	Perceived Stress Questionnaire, mit 20 Items
R1	Ruhephase 1
R2	Ruhephase 2
RMSSD	Root Mean Square of the Successive Differences
s	Sekunden
S1	Manometertest
S2	Rechentest
SD	Standardabweichung
SDNN	Standard Deviation of the NN-Intervals
SNS	Sympathisches Nervensystem
Tab.	Tabelle
TP	Total Power
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Chronische Stressbelastung wird als wesentlicher Faktor in der Genese von somatoformen Symptomen diskutiert. Die daraus folgende Dysregulation des autonomen Nervensystems (ANS) trägt hiernach zur Symptomentstehung und erhöhten Symptomwahrnehmung bei.

In der vorliegenden Studie prüften wir die Haupthypothesen a), dass Patienten mit somatoformen Störungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine höhere subjektive Stressbelastung zeigen und b), dass die Patienten eine Veränderung der kardialen Aktivität des ANS als Ausdruck einer autonomen Dysregulation zeigen würden. Außerdem prüften wir den Zusammenhang von subjektiver Stressbelastung und der kardialen Aktivität des ANS.

Wir untersuchten 64 stationäre psychosomatische Patienten mit der Diagnose einer somatoformen Störung nach ICD-10 und 62 gesunde Kontrollprobanden. Die subjektive Stressbelastung wurde mit dem Perceived Stress Questionnaire 20 (PSQ-20) erhoben. Die kardiale Aktivität des ANS wurde im Verlauf eines kombinierten mentalen Belastungstestes mittels der Herzratenvariabilitäts-(HRV-) Parameter SDNN, RMSSD, HF-HRV und LF-HRV erfasst. Die Daten wurden mittels ANOVA mit Messwiederholung analysiert.

In Bestätigung unserer Haupthypothesen zeigten die Patienten eine signifikant höhere subjektive Stresswahrnehmung und in allen erfassten HRV-Parametern über alle Testphasen hinweg signifikant erniedrigte HRV-Werte. Eine signifikant negative Korrelation von HRV und subjektiver Stressbelastung ließ sich jedoch nicht nachweisen. Weiterhin wiesen alle HRV-Parameter eine signifikante Interkorrelation auf.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass Patienten mit somatoformen Störungen eine erhöhte subjektive Stressbelastung und eine kardiale autonome Dysregulation zeigen. Ein Zusammenhang von subjektiver Stressbelastung und kardialer autonomer Aktivität ließ sich hingegen nicht nachweisen.

Abstract

Chronic distress is considered to be a major factor in the genesis of somatic symptoms. It is considered to increase physical signals as well as the perception of physical symptoms by a dysregualtion of the autonomic nervous system (ANS).

In the current study we investigated whether patients with somatoform disorder suffer a) from increased perceived stress and whether b) they present altered cardiac ANS activity, a marker of autonomic dysfunction, in contrast to a healthy control group. Furthermore we examined the association of cardiac ANS activity and perceived stress.

64 psychosomatic in-patients with somatoform disorder and 62 healthy control subjects were investigated. Perceived stress levels were assessed using the Perceived Stress Questionnaire 20 (PSQ-20). Cardiac ANS activity was assessed using the heart rate variability (HRV) measures SDNN, RMSSD, LF-HRV and HF-HRV during a combined mental stress test. Repeated-measures ANOVA was used to examine time and group effects.

Confirming our main hypothesis, the patient group revealed increased perceived stress levels and decreased HRV measures during all test phases. However, HRV measures were not related to perceived stress levels. The HRV measures themselves did show significant intercorrelation.

The results of this study indicate that patients with somatoform disorders show both increased perceived stress levels, and cardiac autonomic dysregualtion. Yet, it could not confirm a relation between perceived stress and cardiac autonomic activity.

1. Einleitung

Somatoforme Störungen seien das „große unbekannte Land zwischen Psychologie und Medizin“, so betitelte Winfried Rief 1996 eine seiner Veröffentlichungen (2). Tatsächlich wurde diese Störungsgruppe erst 1980 in die dritte Ausgabe des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III) der *American Psychiatric Association* eingeführt. Diese erste Verständigung auf eine allgemein anerkannte Definition des Krankheitskonzeptes ermöglichte es auch, dieses zu erforschen und weiter zu entwickeln. 35 Jahre später ist das Störungsbild der somatoformen Störungen ein bedeutsames Forschungsgebiet, was angesichts der weiten Verbreitung dieser Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung und der damit einhergehenden Kosten für Gesundheitssystem und Volkswirtschaft angemessen erscheint.

1.1 Definition der somatoformen Störung nach ICD-10 und DSM-5

Die somatoformen Störungen sind nach den gängigen Klassifikationssystemen ICD-10 (der *World Health Organisation*) und DSM-5 (der *American Psychiatric Association*) voneinander abweichend definiert und strukturiert.

Die 1990 veröffentliche ICD-10 beschreibt die somatoformen Störungen (F45.-), als die *„wiederholte Darbietung körperlicher Symptome in Verbindung mit hartnäckigen Forderungen nach medizinischen Untersuchungen trotz wiederholter negativer Ergebnisse und Versicherung der Ärzte, dass die Symptome nicht körperlich begründbar sind. Wenn somatische Störungen vorhanden sind, erklären sie nicht die Art und das Ausmaß der Symptome, das Leiden und die innerliche Beteiligung des Patienten.“* (3, S.224). Die Betonung liegt in dieser Definition auf dem Fehlen objektivierbarer Befunde in Bezug auf die dargebotenen Symptome. Die Subdiagnosen der somatoformen Störung zeichnen sich durch Unterschiede der Symptomart, Lokalisation, Dauer und des Verlaufs aus.

- Somatisierungsstörung (F45.0)
- undifferenzierte Somatisierungsstörung (F45.1)
- hypochondrische Störung (F45.2)

- somatoforme autonome Funktionsstörung (F45.3)
- anhaltende Schmerzstörung (F45.4)
- sonstige somatoforme Störungen (F45.8)
- somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet (F45.9)

Im 2013 veröffentlichten DSM-5 wurde das Kapitel „somatoforme Störungen“ *(„Somatoform Disorder“)* der Vorgängerversion einer grundlegenden Revision unterzogen. Der Begriff „somatoforme Störung“ wurde aufgegeben und durch den der „somatischen Belastungsstörung und verwandte Störungen“ (*„somatic symptom disorder“)* ersetzt (4). Dieser Begriff umfasst:

- somatische Belastungsstörung
- Krankheitsangststörung
- Konversionsstörung
- psychologische Faktoren, die eine körperliche Krankheit beeinflussen
- vorgetäuschte Störung
- andere näher bezeichnete und nicht näher bezeichnete somatische Belastungsstörung und verwandte Störungen

Die ehemaligen Diagnosen Somatisierungsstörung, undifferenzierte somatoforme Störung, nicht näher bezeichnete somatoforme Störung und die Schmerzstörung fallen nun unter den Begriff der somatoformen Belastungsstörung. (4, 5). Grundlegend neu sind auch die diagnostischen Kriterien, die nicht mehr die Notwendigkeit des *Fehlens* einer medizinischen Erklärung der somatischen Symptome verlangen (5). Dies verleiht der somatoformen Störung nach ICD-10 Charakteristika einer Ausschlussdiagnose. Vielmehr ist nun das *Vorhandensein* von körperlichen und psychischen Symptomen Grundlage der Diagnosestellung. Dazu zählen beeinträchtigende somatische Symptome (Kriterium A) und „*exzessive Gedanken, Gefühle und Verhaltensweisen, bezüglich der somatischen Symptome“*, (Kriterium B) (4, S.424).

In dieser Arbeit soll der Begriff „somatoforme Störung“ verwendet werden, da die ICD-10 die im deutschen Sprachraum verwendete diagnostische Leitlinie ist.

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Prävalenz

Laut eines 1998 von der deutschen Bundesregierung ausgeführten *Zusatzsurveys „Psychische Störungen“* (im Rahmen des *„Bundes-Gesundheitssurveys 98“*) zählt die somatoforme Störung zusammen mit den affektiven Störungen und den Angststörungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. 1998 betrug die Lebenszeitprävalenz 16,2% und die 4-Wochen-Prävalenz 7,5% (6). Auch neuere Studien an bevölkerungsrepräsentativen Stichproben bestätigen diesen Trend und deuten auf eine Verschärfung hin. So zeigt eine norddeutsche Studie eine Querschnittsprävalenz der undifferenzierten Somatisierungsstörung von sogar 19,7% und der somatoformen Schmerzstörung von immerhin 12,4% (7). Auch in Hausarztpraxen liegt die 12-Monats-Prävalenz der somatoformen Störungen bei 22,9%, die der affektiven Störungen und Angststörungen hingegen nur bei 12,4% beziehungsweise 11,4% (8).

1.2.2 Soziodemographische Faktoren und Komorbiditäten

Ein Großteil der epidemiologischen Studien konnte eindeutige Trends hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses bei somatoformen Störungen belegen. Frauen scheinen häufiger von somatoformen Beschwerden betroffen zu sein als Männer (4, 6, 9, 10). Laut dem bereits zitierten Bundes-Gesundheitssurvey ist die Lebenszeitprävalenz der Frauen für somatoforme Störungen und somatoforme Syndrome etwa doppelt so hoch wie die der Männer (6). Außerdem scheinen Frauen zu längeren Krankheitsverläufen zu neigen (4, 11).

Hinsichtlich der Altersverteilung ist die Studienlage weniger klar. Zwar wird die somatoforme Störung im Allgemeinen eher bei jüngeren Patienten erstdiagnostiziert (8, 12) – etwa 75% der Erstdiagnosen erfolgen bis zum 30. Lebensjahr (6). Andererseits wird im DSM-5 darauf hingewiesen, dass die somatische Belastungsstörung bei älteren Patienten unterdiagnostiziert sein könnte, da bei diesen vielfache körperliche Beschwerden und Gesundheitsängste eher als altersgerecht betrachtet werden.

Ein niedriger sozioökonomischer Status und ein niedriges Bildungsniveau sind ebenfalls mit somatoformen Störungen vergesellschaftet (6, 7, 9) und scheinen den Verlauf negativ zu beeinflussen (4).

Psychiatrische Komorbiditäten stellen eher die Regel als die Ausnahme dar (13). Besonders häufig ist die Kombination von somatoformer Störung, Depression und

Angststörung (4, 6, 10). Die Prävalenz dieser Störungskombination variiert je nach diagnostischem Kriterium, Probandenstichprobe und Beobachtungszeitraum, liegt jedoch meist weit über 15%. Eine US-amerikanische multizentrische Studie der Primärversorgung konnte beispielsweise für die Somatisierung Komorbiditätsraten von 41% mit Depressivität, von 37% mit Angststörung und von 24% für deren Kombination feststellen (14). Persönlichkeitsstörungen stellen eine weitere häufige Komorbidität dar, deren Prävalenz in einer deutschen multizentrischen Studie an psychosomatischen Kliniken 25% betrug (15). Des Weiteren ist der Substanzmissbrauch ein weit verbreitetes Phänomen. In der oben genannten Stichprobe von Patienten mit somatoformen Störungen betrug die Prävalenz der Substanzmissbrauchs 15% (15).

1.2.3 Verlauf und Prognose

Der Verlauf der somatoformen Störung ist per Definition chronisch. Die diagnostischen Kriterien der ICD-10 und des DSM-5 setzen beide eine Symptomdauer von mindestens sechs Monaten für die Diagnosestellung voraus (3, 16).

Der Krankheitsverlauf ist fluktuierend und führt selten zur Remission (5, 13). In einer Übersichtsarbeit zum Behandlungserfolg psychologischer Therapiekonzepte von Sharma und Kollegen zeigte sich, dass es in weniger als einem Viertel der Interventionsstudien zu einer Langzeitverbesserung der Symptomatik kam (17).

Es konnten empirisch einige prognosebestimmende Faktoren identifiziert werden. Häufig genannt werden die Anzahl der körperlichen Symptome (18), eine komorbide Depression und Angststörungen (4, 11, 19), die Gesamtzahl belastender Lebensereignisse (4, 20) und negative Affektivität (4).

1.2.4 Wirtschaftliche Implikationen

Die hohe Prävalenz der Erkrankung in Kombination mit den ihr eigenen Charakteristika, nämlich der wiederholten Inanspruchnahme des Gesundheitssystems trotz negativer körperlicher Befunde und der deutlich eingeschränkten Arbeitsproduktivität (21), führen zu beachtlichen direkten sowie indirekten Kosten für die Volkswirtschaft. Entsprechend der Daten des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2008, verursachten die somatoformen Störungen Krankheitskosten im Umfang von 753 Millionen Euro. Etwa soviel wie Leukämien (797 Mio. Euro) oder die chronische Nierenkrankheit (727 Mio. Euro) (22).

1.3 Stress in der Entwicklung von somatischen Symptomen

Entsprechend der heute gebräuchlichen syndromatologischen Klassifikation psychiatrischer Störungsbilder in DSM-5 und ICD-10, erfolgt auch die Konzeptualisierung der somatoformen Störung ätiologiefrei (13, S.232, 23, S.5). Verstand man im beginnenden 20. Jahrhundert unter dem historischen Begriff *Somatisierung* den körperlichen Ausdruck von Gefühlen und psychosozialen Problemen (13, S.231, 24), wird dieser heute in Fachkreisen zur atheoretischen Beschreibung körperlicher Symptome unklarer Genese verwendet (23, S. 4).

Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes existiert bisher kein einheitliches Konzept der Krankheitsentstehung. Auf dem Weg vom Erleben eines unerklärlichen Symptoms zu einer das alltägliche Leben einschränkenden Erkrankung spielen viele Faktoren und deren Interaktion eine Rolle. Diese Faktoren kommen nach heutigen Vorstellungen aus dem biologischen, psychischen und sozialen Bereich (13, S.232). Es gibt eine Vielzahl von theoretischen Modellen zur Entstehung somatoformer Störungen (13, 23), die nur Teilaspekte beleuchten können und deren vollständige Darstellung den Rahmen dieser Arbeit übersteigt. Im folgenden Kapitel soll daher der Fokus auf Störungstheorien liegen, die in der Entwicklung der Fragestellung dieser Arbeit eine Rolle spielen.

Aus den diagnostischen Kriterien des DSM-5 lassen sich folgende charakteristische klinische Dimensionen der somatoformen Störungen ableiten. Diese sind:

- das Symptom-Erleben
- die krankheitsbezogenen Kognitionen
- die Krankheitssorgen
- das Krankheitsverhalten

Alle vier Aspekte tragen zur Entwicklung und Aufrechterhaltung von somatoformen Störungen bei und sind Gegenstand aktueller psychosomatischer Forschung. Diese Arbeit konzentriert sich besonders auf die Frage, welche Mechanismen am Erleben von Symptomen unklarer Genese beteiligt sind.

1.3.1 Vom körperlichem Signal zum Symptom-Erleben

Ein grundlegendes Merkmal der somatoformen Störung ist das intensive und gehäufte Erleben von körperlichen Symptomen. Wahrnehmungspsychologisch lässt sich dieses

Phänomen durch eine verstärkte Aufmerksamkeitsfokussierung auf Reize der Somatosensorik und der Viszerosensorik erklären. Erst die Fokussierung der Aufmerksamkeit ermöglich das bewusste Erleben dieser Reize (25). Neurophysiologisch findet die bewusste Wahrnehmung durch die synchrone Aktivität von Neuronenensembles mit konsekutiver Überschreitung einer Reizschwelle im Neokortex statt (25). Die Aktivierung der kortikalen Neuronenensembles und damit der Aufmerksamkeit wird von einem ausgedehnten kortiko-subkortikalen System reguliert, dem der präfrontale Kortex, das basale Vorderhirn, die Basalganglien, der Thalamus und die Formatio reticularis angehören (25).

Gerichtete Aufmerksamkeit ist für den Organismus notwendig, um aus der Unzahl an intero- und exterozeptiven Reizen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) aus den Sinnesorganen empfängt, die für den Organismus relevanten auszuwählen. Nur diese Selektion von Informationen ermöglicht ein effizientes Denken und Handeln (26). Die Kriterien nach denen Reize als für den Organismus relevant ausgewählt werden, werden von Pennebaker in *The Psychology of Physical Symptoms* beschrieben (27). Nach Pennebaker werden Sinneseindrücke im Rahmen von erlernten Hypothesen und Modellen über die kausalen Zusammenhänge der Umwelt interpretiert und organisiert. Wird eine dieser Hypothesen als relevant für die körperliche Integrität bewertet, wird die Aufmerksamkeit auf Reize gelenkt, die diese Hypothese bestätigen (27).

Diesen Gedanken führt Barsky in seinem Modell der *somatosensorischen Verstärkung* weiter (28). Es beschreibt einen Wahrnehmungsstil, dem die erlernte Hypothese zugrunde liegt, dass unangenehme Symptome als pathologisch und gefährlich anzusehen sind. Daraus erfolgt eine erhöhte Selbstaufmerksamkeit, die wiederum zu einer vermehrten Bewusstwerdung der Symptome führt. Es resultiert ein Teufelskreis aus Symptomwahrnehmung, angstbedingter Fokussierung der Aufmerksamkeit auf die Symptome und erneuter Verstärkung der Symptomwahrnehmung. Das Modell der somatosensorischen Verstärkung bildet das Kernkonzept der kognitiv-behavioralen Störungsmodelle (23) und des moderneren psychobiologischen Filtermodells.

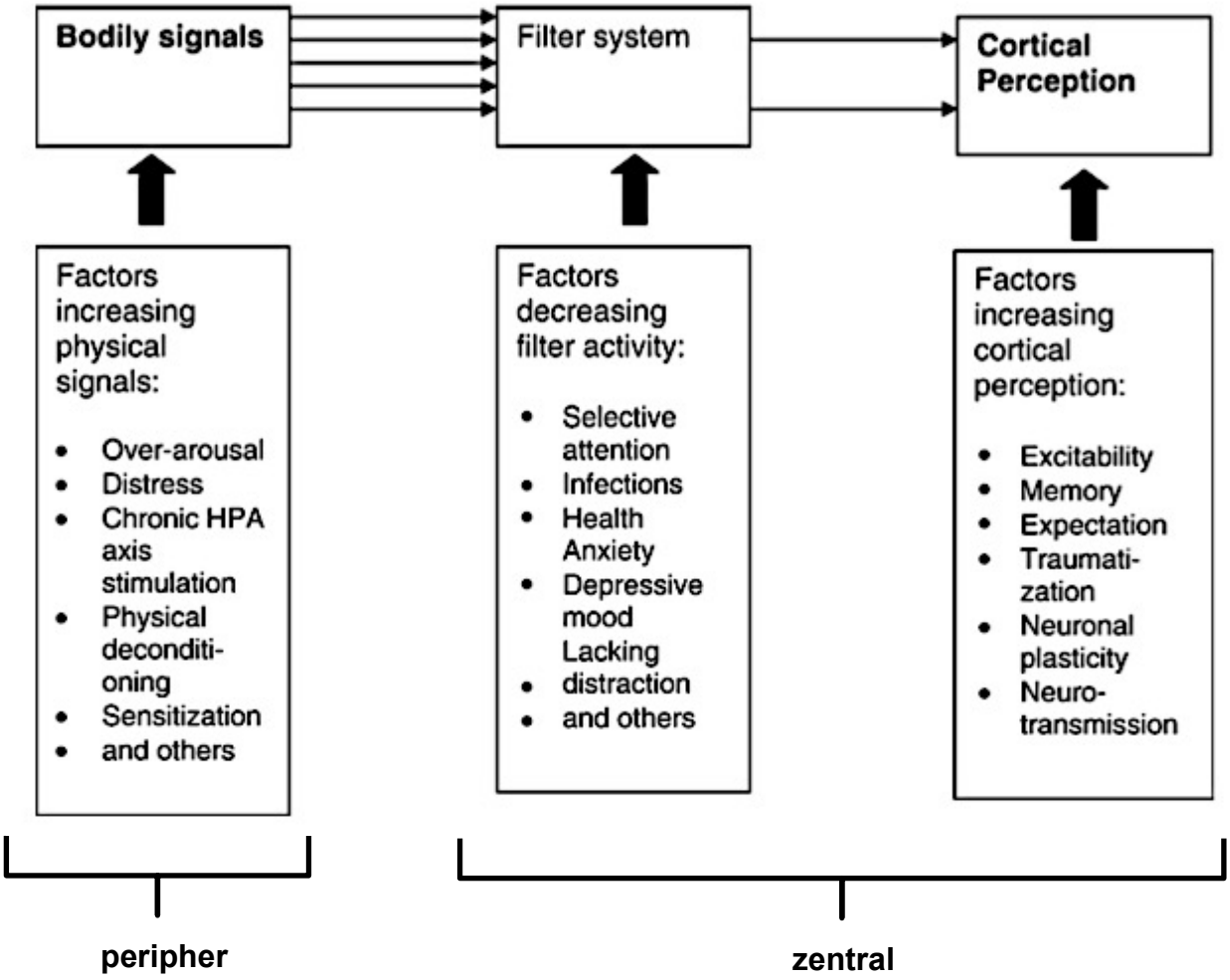

Abb. 1 Psychobiologisches Filtermodell nach Rief und Barsky in Anlehnung an (29)

Das Psychobiologische Filtermodell von Rief und Barsky beschreibt somatoforme Störungen als eine körperfokussierte Aufmerksamkeitsstörung, die zu vermehrtem Symptom-Erleben und letztlich pathologischem Verhalten und Gedanken bezüglich dieser Symptome führt (29, 30). Eine Grundannahme ist auch hier, dass sensorische Reize erst nach Selektion bzw. „Filterung“ bewusst im Neokortex wahrgenommen werden. Rief und Barsky beschreiben einen Wahrnehmungsprozess (körperliches Signal, Selektion/Filterung der Signale, kortikale Wahrnehmung), der durch biologische, kognitive und affektive Faktoren auf allen drei Ebenen beeinflusst wird (s. *Abb. 1*). So ergeben sich vielfältige Mechanismen, die zum Symptom-Erleben führen können.

(1) Körperliche Reize werden durch Aktivierung der Stressregulationssysteme autonomes Nervensystem (ANS) oder Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA-)Achse intensiviert oder vermehrt

(2) Die Selektivität des Filters bezüglich interozeptiver Reize kann herabgesetzt werden durch Kognitionen wie Krankheitsängste und Katastrophalisierung von Symptomen, durch negative Affekte oder durch Mangel an konkurrierenden exterozeptiven Reizen

(3) Die kortikale Wahrnehmung selbst wird beeinflusst durch Gedächtnisinhalte, Erwartungen, Traumatisierung und Lernprozesse

Punkt (1) basiert auf der Annahme, dass körperliche Aktivierung und Erregung durch das ANS und die HPA-Achse zur Entstehung von interozeptiven Reizen führt (28, 31-33). Eine andauernde und verstärkte Reizentstehung kann dementsprechend das Resultat einer fortwährenden Aktivierung der Stressregulationssysteme durch chronischen Stress sein (34). Das ANS kann beispielsweise über eine Erhöhung der Muskelaktivität und verminderter Durchblutung zu Muskelschmerzen führen (35). Eine gestörte Regulation des ANS führt zu veränderter Funktion von Magen und Darm, wie das beim Reizdarmsyndrom der Fall ist (36). Hypokortisolismus und eine verminderte Reaktivität der HPA-Achse wiederum sind mit chronischen Schmerzen assoziiert (37).

Stress selbst kann auf zentraler Ebene ebenfalls zum Symptom-Erleben beitragen (Punkt (2) und (3)). Im ZNS führt Stress zu einer Steigerung von Wachsamkeit und Erregung sowie zur eingeschränkten Flexibilität der Aufmerksamkeitsfokussierung (38, 39). Werden interozeptive Reize, durch Stress ausgelöst, nun als bedrohlich interpretiert (vgl. Barskys Modell der *somatosensorischen Verstärkung*), erreichen sie durch fokussierte Aufmerksamkeit das Bewusstsein und führen ebenfalls zu einem verstärkten Symptom-Erleben von interozeptiven Reizen.

Die Assoziation von psychosozialem Stress und somatoformen Symptomen konnte vielfach nachgewiesen werden, sowohl epidemiologisch (10) als auch experimentell (40-43). Stress gilt als grundlegend in der Auslösung und Aufrechterhaltung von körperlichen Symptomen unklarer Genese (44, 45).

Im Folgenden soll auf Stresstheorien im Allgemeinen und Mechanismen der Entstehung von chronischem Stress im Besonderen eingegangen werden.

1.3.2 Vom Stressor zum chronischen Stresserleben

Moderne Stresstheorien unterscheiden im Wesentlichen zwischen zwei Aspekten von Stress:

1. dem *Stressor*, der als Stimulus die physische und psychische Homöostase beeinträchtigt;
2. der *Stressantwort,* die aus der kognitiven Einschätzung des Stimulus als beeinträchtigend sowie der koordinierten Anpassungsreaktion bezüglich des Stressors besteht (46). Diese koordinierte Anpassungsreaktion findet auf physiologischer, emotionaler, kognitiver und Verhaltensebene statt, um eine optimale Antwort auf sich verändernde Umweltanforderungen zu gewährleisten (38, 47)

Ein Stressor beeinträchtigt die Homöostase des Organismus, wenn er vom Individuum als bedrohlich bewertet wurde. Diese Auffassung entspringt dem kognitiven *transaktionalen Stressmodell* von Lazarus (48). Demnach finden drei kognitive Bewertungsprozesse des Stressors (*'appraisals'*) statt:

1. Primäre Bewertung der Situation als positiv, irrelevant oder stressend
2. Sekundäre Bewertung der Suffizienz der eigenen Ressourcen und Bewältigungsprozesse (*,coping'*) bezüglich des Stressors
3. Neubewertungen der Situation auf Basis neu gewonnener Informationen über die Situation oder über die eigenen Reaktionen

Die primäre und die sekundäre Bewertung beeinflussen zusammen das Ausmaß des Stresserlebens sowie Ausmaß und Art der emotionalen Beteiligung. Die Neubewertung ermöglicht die nötige Flexibilität im Umgang mit den internen und externen Anforderungen (48).

Chronisches Stresserleben kann entstehen, wenn negative Bewertungsprozesse durch stabile Persönlichkeitseigenschaften bedingt sind (49,S.15). *Negative Affektivität* auch *Neurotizismus* genannt (32), die sich durch eine besondere Neigung zum Stresserleben auszeichnet und auch eine Rolle für die *somatosensorische Verstärkung* spielt, ist eine solche Persönlichkeitseigenschaft (32, 50, 51, S.177). Personen mit negativer Affektivität neigen zur Introspektion und beschäftigen sich viel mit ihren Unzulänglichkeiten. Sie schenken negativen Seiten an sich und ihrer Umwelt größere Aufmerksamkeit und haben daher ein schlechtes Selbstbild und weniger Lebenszufriedenheit (32).

Nach Brosschot, Verkuil und Thayer kann chronische Stressbelastung weiterhin ein Resultat von spezifischen stressbezogenen Kognitionsmustern und emotionalen Reaktionen sein, die im Prinzip Ausdruck eines ineffektiven Bewältigungsprozesses sind (31). Zu diesen sogenannten perseverativen Kognitionen zählen der Hypothese der Autoren zufolge Sorgen, Ruminationen und die Antizipation von Stress. Sie sollen zu einer prolongierten kognitiven Präsenz des Stressors und damit zu einer Verlängerung der Stressreaktion führen (31). Perseverative Kognitionen sind nachweislich mit somatoformen Beschwerden assoziiert (41, 52) und äußern sich als Katastrophalisierung von körperlichen Wahrnehmungen, als Krankheitsängste, als Sorgen um die Gesundheit und als die Antizipation von Beschwerden (29).

1.3.3 Vom Stress-Erleben zum Symptom-Erleben: das ANS als Mediator

Die Auswirkung chronischer Stressbelastung auf den Organismus wird häufig nach dem Prinzip der allostatischen Last beschrieben (53). Allostase beschreibt die physiologischen, emotionalen, kognitiven und behavioralen Anpassungsreaktionen, die im Rahmen der Stressantwort stattfinden, um die durch den Stressor gestörte Homöostase wiederherzustellen. Meist sind diese Anpassungsreaktionen aktivierender Art und führen bei chronischem Bestehen, zum Teil durch positive Feedback-Mechanismen, zu pathologischen Effekten, die allostatische Last genannt werden (53, 54). Akteure der Anpassungsreaktion sind unter anderem die HPA-Achse, das Immunsystem und das ANS (31).

Von besonderem Interesse für diese Arbeit ist das ANS, dessen Beteiligung in der Entstehung somatoformer Störungen viel diskutiert wird (35, 55-60). Das ANS innerviert alle Organe des Körpers sowohl viszeroefferent als auch viszeroafferent, ausgenommen die Skelettmuskulatur (61). Es erhält zum einen Informationen über den Zustand des inneren Milieus, z.B. über Chemo-, Schmerz- und Mechanorezeptoren (61), zum anderen kann es als Effektor sowohl über Reflexe, als auch in Interaktion mit anderen zentralen Strukturen, wie dem Hypothalamus, dem zentralen Steuerungs- und Integrationszentrum des Vegetativums, die Homöostase erhalten (39, 61). Das ANS besteht aus zwei funktionell und anatomisch getrennten Systemen: dem sympathischen Nervensystem (SNS) und dem parasympathischen Nervensystem (PNS), wobei das SNS allgemein eine eher leistungssteigernde Wirkung hat, das PNS hingegen eine regenerierende (61, 62).

Generell führt Stress zu einer Erhöhung der Aktivität des SNS und zu einer Inhibition des PNS (63), um eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Wachsamkeit des ZNS zu gewährleisten (38). Dies geschieht beispielsweise durch Aktivierung der Glykogenolyse, durch Bronchodilatation oder durch Steigerung des Herzzeitvolumens (61). Psychosozialer Stress ruft jedoch nachweislich komplexere vegetative Reaktionsmuster hervor als allein sympathoexzitatorische. So zeigten Probandinnen einer Studie von Berntson und Kollegen in verschiedenartigen mentalen Belastungstests testspezifisch nicht nur reziproke, sondern auch koaktive oder unabhängige Aktivierungen von Sympathikus und Parasympathikus (64). Berntson und Kollegen betrachten die Aktivität von SNS und PNS also nicht als bipolares Kontinuum, sondern als eine bivariate Fläche (s. *Abb. 2*) (1). Die Betrachtung der ANS-Aktivität als Fläche erlaubt dem ANS mehr Aktivitätszustände und damit größere Flexibilität.

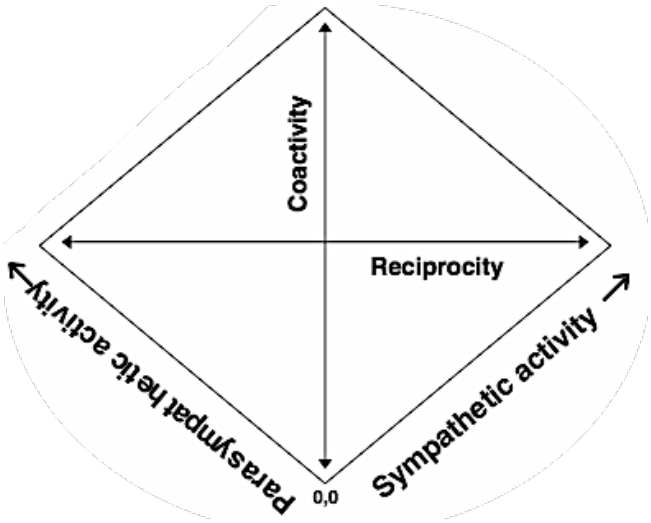

Abb. 2 Bivariate autonome Fläche nach Berntson und Cacioppo (1). Sympathische und parasympathische Aktivität findet nicht nur reziprok, sondern auch koaktiv statt.

Um die Prinzipien der Funktionsweise des Stressregulationssystems und folglich auch Mechanismen der Dysregulation zu erklären, entwarfen Thayer und Lane das Modell der neuroviszeralen Integration (*Neurovisceral Integration)* (65). Es beschreibt ein komplexes, dynamisches Regulationssystem aus ZNS-Strukturen, das der Detektion und Integration von relevanten internen und externen Reizen dient, sowie einer den Reizen angemessenen Regulation von Kognition, Wahrnehmung, Handlungsweisen und Physiologie (66). Besonders hervorgehoben wird die Bedeutung der Flexibilität und Anpassungsfähigkeit für die Funktionsfähigkeit des Regulationssystems als die Grundvoraussetzung für zielgerichtetes und funktionales Handeln. Dies wiederum ist notwendig für die Integrität und das Überleben eines Organismus in seiner Umwelt. Flexibilität in einem System wird erreicht durch negative und positive Rückkopplungen, die das System in Balance halten und seine Handlungsfähigkeit ermöglichen (65). Da die erregenden postsynaptischen Signale im spontan aktiven Kortex überwiegen (25), resultiert

Disinhibition von negativem Feed-Back in positiven Rückkopplungsschleifen, die zur Bevorzugung eines Prozesses führen und somit die Verfügbarkeit anderer Prozesse mindern (65). Chronisches Stresserleben stellt solch eine Disinhibition des internalen Regulationssystems dar, mit der Bevorzugung von Prozessen, die den Organismus in Alarmbereitschaft versetzen (61, S.881, 66).
Das ANS ist Teil dieses Selbstregulationssystems, sowohl auf zentraler (vgl. Kap. 4.2.3) als auch auf peripherer Ebene (65). Eine Disinhibition zentraler Stressregelkreise resultiert folglich auf Organebene in einer überwiegenden Inhibition des Parasympathikus und einer Disinhibition des Sympathikus (61, S.881, 65).

1.3.4 Zusammenfassung

Patienten mit somatoformen Störungen neigen zu länger anhaltenden Stressreaktionen durch Phänomene wie negative Affektivität oder perseverierende Kognitionen. Stressoren können sowohl die körperlichen Symptome selbst, als auch psychosoziale Umweltbedingungen darstellen. Chronisches Stresserleben führt durch Disinhibition des Stressregulationssystems und konsekutiver Dysregulation des ANS zu anhaltender Erregung und damit zur allostatischen Last. Die Inflexibilität der Selbstregulation schränkt anderweitige Aktionsmöglichkeiten des Organismus ein. Die Hemmung des PNS und Aktivierung des SNS führen durch vermehrte interozeptive Reize zum gehäuften Symptom-Erleben (s. *Abb. 4*). Im ZNS führt gesteigerte Aufmerksamkeit auf diese Reize zur gehäuften bewussten Wahrnehmung der körperlichen Symptome, die Grundvoraussetzung für die Entwicklung somatoformer Störungen.

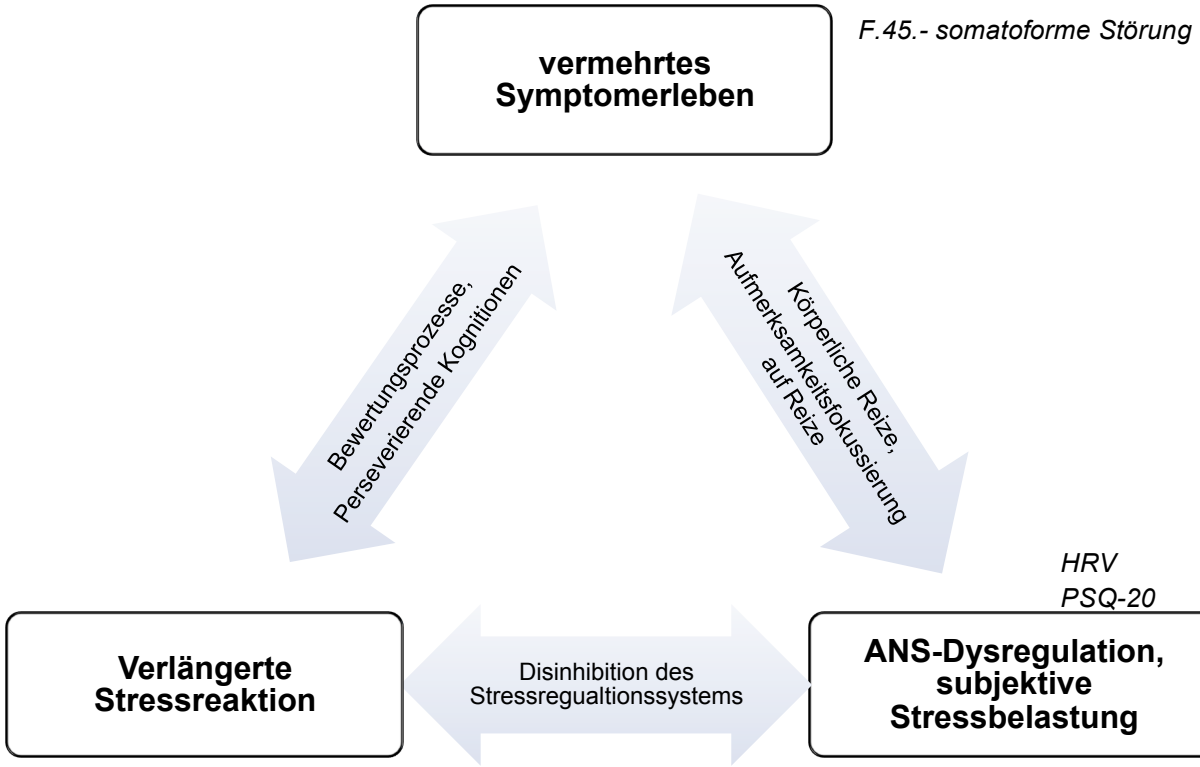

Abb. 4 Interaktion von Symptomwahrnehmung und Stressreaktion, sowie deren Operationalisierung (kursiv gedruckt)

1.4 Operationalisierung

1.4.1 Subjektive Stressbelastung – Perceived Stress Questionnaire 20

Da Stress ein multidimensionales Phänomen ist, stehen zu seiner Quantifizierung verschiedenste psychometrische Instrumente zur Verfügung. Zu den Dimensionen, die erfasst werden können, zählen: länger anhaltendes und aktuelles Stresserleben (47, 67, 68), Stressreaktivität (68), externe Stressoren (kritische Lebensereignisse, Alltagsbelastungen) (67), Bewältigungsfertigkeiten (Coping) (47, 67, 68), stressbezogene Bewertungsmuster (Appraisal) (47, 68), die emotionale Reaktion (47, 67) und Neurotizismus/negative Affektivität (47).

Ein deutschsprachiges Forschungsinstrument zur Erfassung des Stresserlebens ist der von Fliege und Rose übersetzte und validierte Perceived Stress Questionnaire 20 (PSQ-20) (46). Er bildet im Sinne des *transaktionalen Stressmodells* die in den letzten

vier Wochen subjektiv erlebte Belastung ab, die sich aus den kognitiven Bewertungsprozessen von Stressoren und den emotionalen Reaktionen ergibt (69). Bewältigungsprozesse und ihr Einfluss auf die Bewertung des Stressors werden hingegen nicht erfasst (69). Zu den soziodemografischen Einflussfaktoren, die mit höheren PSQ-Scores assoziiert sind, zählen: mittleres Lebensalter, weibliches Geschlecht und ein schlechter subjektiver Gesundheitszustand (70).

Die mir bekannten zwei weiteren Instrumente zur Erfassung des Stresserlebens im deutschen Sprachraum sind das formal konsistente Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS) (71), das sich auf chronischen Stress beschränkt, und das Stress- und Coping-Inventar (SCI), das zusätzlich zur aktuellen Stressbelastung die Stressbewältigung erfasst (72). Eine umfassende externe Validierung des SCI steht allerdings noch aus. Folglich erschien der PSQ-20 als das geeignetste Forschungsinstrument zur Erfassung der kognitiven und emotionalen Stressreaktion.

1.4.2 ANS - Herzratenvariabilität

Operationalisierungen der ANS-Aktivität setzen folgende Überlegungen voraus: (1) Ist lediglich eine Messung der Aktivität von PNS oder SNS angestrebt? Soll die gesamte ANS-Aktivität beurteilt werden?; (2) Ist eine globale oder eine regionale Messung der ANS-Aktivität das Ziel und an welchem Organsystem des Körpers soll die Messung erfolgen?

Zu den globalen Messmethoden des SNS zählen die Bestimmung der Spiegel von Noradrenalin (NA) und dessen Abbauprodukten im Plasma und Urin (73). Deren Nachteile sind die schlechte Zeitauflösung (74), sowie mangelnde Sensitivität und Reproduzierbarkeit (73). Verfahren der Bestimmung lokaler SNS-Aktivität sind die Mikroneurographie peripherer Nerven (75), die Messung der Hautleitfähigkeit (76), die Bestimmung der kardialen Präejektionsphase (77) oder bildgebende Verfahren, wie Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie und Positronen-Emissions-Tomographie, die den neuronalen NA-Uptake quantifizieren (78). Blutdruck, Herzfrequenz und Speichel-alpha-Amylase werden zwar häufig als Indikatoren des SNS verwendet, unterliegen aber auch Einflüssen des PNS (73, 74, 79).

Die Aktivität des PNS kann durch lokale pharmakologische Blockaden der muskarinergen Rezeptoren abgeschätzt werden (80). Globale Messmethoden des PNS stehen noch nicht zur Verfügung.

Auch zur Messung der Gesamt-ANS-Aktivität existieren bisher nur regionale Verfahren, die sich Kontrollmechanismen des Herz-Kreislaufsystems zunutze machen. Eines ist die Testung des Baroreflexes, beispielsweise durch Kipptisch-Manöver (80). Ein anderes Verfahren ist die Herzratenvariabilität (HRV), an deren Entstehung der Baroreflex ebenfalls beteiligt ist. Die HRV berechnet sich aus Schwankungen der Herzfrequenz, die im Wesentlichen der Kontrolle von Sympathikus und Parasympathikus unterliegt (81). Die HRV ist daher ein Maß für Fluktuationen der autonomen Aktivität am Herzen (82, 83). Sie eignet sich als Index einer Dysregulation des ANS also eines anhaltenden Ungleichgewichts zwischen SNS und PNS (83-85).

Die elektrische Erregung des Herzens entsteht intrinsisch im primären Schrittmacherzentrum, dem Sinusknoten. Der Sinusknoten wird hauptsächlich von postganglionären sympathischen und parasympathischen Nervenendigungen des Plexus cardiacus innerviert, die NA, respektive Acetylcholin (ACh) freisetzten. Andere nachgewiesene Transmitter im Plexus cardiacus mit Einfluss auf den Sinusknoten sind das vasoaktive Intestinalpeptid, Substanz P und Neuropeptid Y (81). NA steigert die Herzfrequenz durch Bindung an beta-Rezeptoren auf den Schrittmacherzellen. ACh senkt die Herzfrequenz durch Bindung an muskarinerge Rezeptoren (86). Es finden komplexe Interaktionen von SNS und PNS am Sinusknoten statt, sowohl präsynaptisch als auch postsynaptisch (81). So inhibiert ACh präsynaptisch die Freisetzung von NA aus sympathischen Nervenendigungen und diese hemmen wiederum über Ausschüttung von Neuropeptid Y die vagale synaptische Transmission (81). Folglich lassen sich die Zusammenhänge von Herzfrequenz und ANS-Aktivität nicht als linear betrachten.

Grundlage der HRV ist, dass die Kinetik von ACh wesentlich schneller ist als die von NA (87). Daher verfügt der Nervus vagus über eine schlagabhängige Kontrolle der Herzfrequenz, der Sympathikus lediglich über eine graduelle Kontrolle (81). Der N. vagus ist also auf Grund seiner Kinetik eher dazu in der Lage, große Schwankungen der Herzfrequenz zu erzeugen, als das SNS. Da der Rhythmus der Aktionspotentiale des N. vagus auf Grund von pulssynchronen aktivierenden Einflüssen aus den arteriellen Barorezeptoren (81) synchron zur Herzfrequenz ist, unterliegt der Sinusknoten tonischer vagaler inhibitorischer Kontrolle (81). Folglich führt Variabilität der vagalen Erregung zur Variabilität der Herzfrequenz (s. *Abb. 5)* (84).

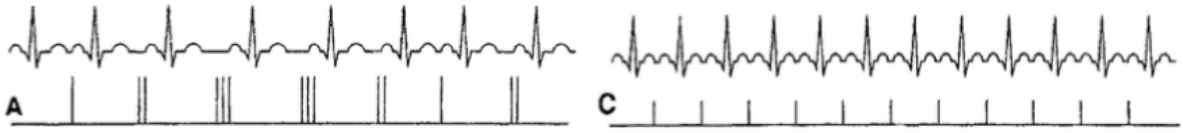

Abb. 5 Schematische Darstellung von simuliertem physiologischen (A) und stark reduzierten (C) vagalen Tonus mit entsprechend großer HRV (A) und kleiner HRV (C). Elektrokardiogramm (EKG; oben) und Neurogramm efferenter vagaler Nervenendigungen (unten) zu sehen (aus (84)).

Ein Beispiel für die Modulation der vagalen Aktivität durch periphere Reflexe ist die respiratorische Sinusarrhythmie (s. *Abb. 6*). Inspiration führt über die Aktivierung von Dehnungsrezeptoren in der Lunge zur Hemmung der parasympathischen Kerne, Exspiration zur Aktivierung. Der kardiale Nervus vagus verursacht so die hochfrequenten Anteile der HRV (HF-HRV; 0,15-0,4 Hz) im Rhythmus der Atemfrequenz (9-24/min) (88).

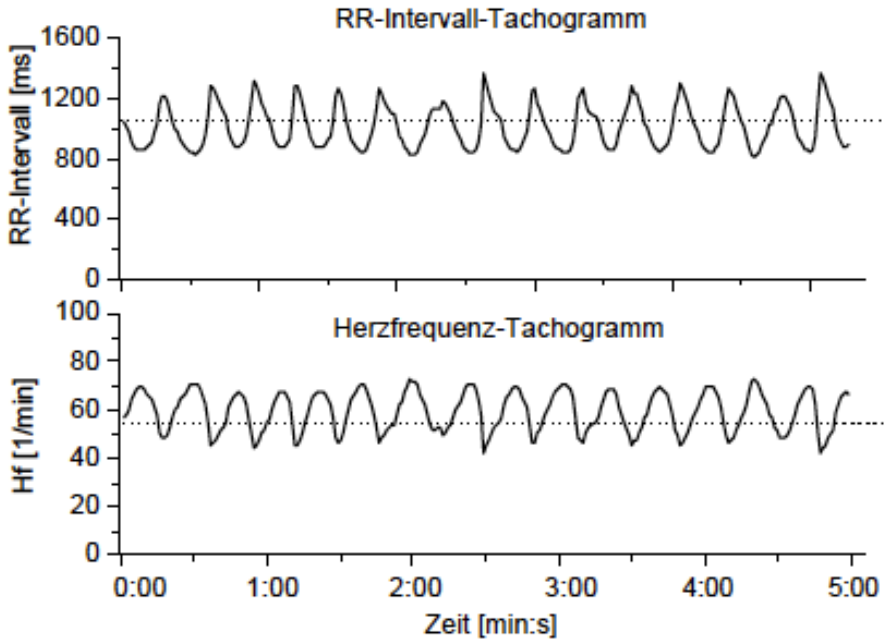

Abb. 6 RR-Intervall- und Herzfrequenz-Tachogramm (unten) während einer Ruhemessung. Respiratorische Sinusarrhythmie an periodischen Schwankungen der Herzfrequenz und gegenläufigen Schwankungen der RR-Intervalle zu erkennen (aus (89))

In Ruhe überwiegt am Sinusknoten die Aktivität des Nervus vagus über der des Sympathikus (64) und ist für den Großteil der dann gemessenen HRV verantwortlich (82). Ein Abfall der HRV kann auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein.

- Steigerung der SNS-Aktivität am Sinusknoten (82, 90)
- fehlende Modulation des PNS am Sinusknoten durch afferente Signale aus der Peripherie (Thermo-, Mechano-, Chemorezeptoren etc.) (81, 91) oder durch fehlende zentrale Modulation, z.B. im Rahmen einer stressinduzierten Disinhibition (66)
- Beides

Verminderungen der HRV können sowohl mit stressassoziierten körperlichen als auch psychiatrischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden. Zu körperlichen Erkrankungen, bei denen eine Reduktion der HRV nachgewiesen werden konnte, zählen: (koronare) Atherosklerose (92-94), Herzinsuffizienz (95, 96), Hypertonie (97) Diabetes mellitus (98, 99) und plötzlicher Herzstillstand (100). Die HRV ist außerdem ein Prädiktor der Mortalität und arrhythmischer Komplikationen nach Myokardinfarkt (82).

Psychiatrische Erkrankungen mit assoziierter Reduktion der HRV sind unter anderem affektive (101, 102)- und Angststörungen, (103, 104), posttraumatische Belastungsstörungen (101) sowie die Borderline-Störung (105).

Die HRV unterliegt außerdem einer Reihe von veränderbaren und nichtveränderbaren Einflussfaktoren (s. *Tabelle 1*). Alter, Geschlecht und Atmung scheinen dabei den größten Einfluss zu haben (106, 107). Trotzdem sind auf Grund der teils unkontrollierbaren Störeffekte der Einflussfaktoren Provokationstests (Innersubjekt-Design), dem Zwischensubjekt-Design, z. B. dem Vergleich von HRV unter Ruhebedingungen, vorzuziehen (108).

Die Berechnung der HRV aus der Herzfrequenz ist auf verschiedenem Wege möglich und führt zu Parametern, die mit unterschiedlichen physiologischen Phänomenen assoziiert sind (Näheres s. Kap. 2.4.1). Dennoch weisen frühere Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe darauf hin, dass die Parameter stark miteinander korreliert sind (109) und daher vermutlich ähnliche Dimensionen physiologischer Kontrolle der Herzfrequenz abbilden.

1.5 Aktueller Stand der Forschung

Die Assoziation von Stress und der kardialen autonomen Aktivität wurde mittels verschiedenster Verfahren untersucht, daher ist die Ergebnislage entsprechend inhomogen. Physischer Stress wird häufig als orthostatischer Stress operationalisiert und zeigt als einziger Stressor relativ konstante Reduktionen der HRV (110-113). Dies ist auf die Beteiligung des Baroreflexes an der Entstehung der HRV zurückzuführen (114). Experimentell induzierter kognitiver und psychosozialer Stress (Rechentest, Reaktionstest, Halten einer Rede etc.) führen zu weniger homogenen Ergebnissen. Eine Studie an gesunden Erwachsenen zeigte beispielweise einen paradoxen Anstieg der HRV (SDNN, LF und HF) während eines psychosozialen Belastungstests (115), während andere Studien einen deutlichen Abfall der HF-HRV während eines Stresstests aus psychosozialer und mentaler Belastung bei ebenfalls gesunden Erwachsenen feststellen konnten (64, 116). Eine 24-stündige ambulante Aufzeichnung von frequenzbezogener HRV und emotionaler Stressreaktion, konnte wiederum eine positive Assoziation des LF/HF-Quotienten mit der emotionalen Stressreaktion aufzeigen (113). Diese positive Assoziation werteten die Autoren als einen Hinweis auf eine Verschiebung der sympathovagalen Balance in Richtung sympathischer Dominanz (113). Alle anderen erfassten frequenzbezogenen Parameter erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau. Alltägliche Stressbelastung scheint wiederum in einigen Fällen mit einer Absenkung der HRV assoziiert zu sein. Eine Bevölkerungsstudie an älteren Menschen konnte beispielsweise eine leicht negative Korrelation zwischen HF-HRV und aktueller Stresswahrnehmung belegen (117). Auch Studien an jungen, körperlich leistungsfähigen Probanden (118), an gesunden Arbeitnehmern (110) oder auch an Probanden mit Stresssymptomen (111) belegen diesen Zusammenhang.

Die Bedeutung einer Dysregulation des ANS für das Symptom-Erleben ist in den letzten Jahren in den Fokus der psychosomatischen Forschung gerückt. Der bisherige Forschungsstand zeichnet sich durch eine große Vielfalt der Untersuchungsmethoden und der Stichprobenwahl aus. Der Großteil der wissenschaftlichen Arbeiten umfasst Querschnittsstudien, die entweder eine Assoziation zwischen HRV-Veränderungen und Symptom-Erleben (55, 57, 59, 60, 119-122) und/oder Unterschiede der HRV-Werte zwischen Kranken und Gesunden untersuchen (56-58, 119, 123-126). Untersuchte Symptome sind häufig chronische oder experimentell provozierte Schmerzen (119, 121, 122) und körperliche Symptome unklarer Genese (*Medically Unexplained Symptoms,*

Functional Somatic Symptoms, Somatic Complaints) (55, 59, 120). Zu den untersuchten Krankheitsbildern wiederum zählen: somatische Belastungsstörung nach DSM-5 (123), Somatisierungsstörung nach ICD-10 (56), *Multisomatoform Disorder* nach Kroenke und Kollegen (127) (57, 128), funktionelle Störungen (*Functional Somatic Disorder)* (60, 125) und chronische Schmerzen (58, 119, 124, 126, 129).

Die Ergebnisse sind uneinheitlich. Während zwei aktuelle Meta-Analysen aufzeigen, dass chronische Schmerzsyndrome wie Fibromyalgie und muskuloskeletale Schmerzen recht zuverlässig mit einer Reduktion der HRV (RMSSD, SDNN und HF) einhergehen (124, 126), ist die Ergebnislage für andere körperliche Beschwerden, wie autonome Funktionsstörungen, unklarer. Leider liegt bisher nur eine Meta-Analyse zur Assoziation von funktionellen Störungen (Reizdarmsyndrom, Fibromyalgie und chronisches Erschöpfungssyndrom) und HRV vor (125). Somatoforme Störungen oder somatoforme Symptome wurden in Verbindung mit der HRV bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht meta-analytisch untersucht. Die Analyse von Tak und Kollegen konnte zwar eine Reduktion der Ruhe-HF-HRV von Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden feststellen, doch die Heterogenität der Effektgrößen und ein Veröffentlichungsbias lassen den Autoren zufolge keine Rückschlüsse über die Bedeutung einer ANS-Dysfunktion für die Genese funktioneller Störungen zu. Auch eine Populationsstudie mit zweijährigem Follow-up derselben Arbeitsgruppe, die eine Korrelation von HRV mit der Anzahl körperlicher Beschwerden untersuchte, zeigte gemischte Ergebnisse (59). Unterhalb des 52. Lebensjahrs waren körperliche Beschwerden und Ruhe-HF-HRV negativ, ab dem 52. Lebensjahr jedoch überraschenderweise positiv korreliert. Die Autoren führten dies auf möglicherweise altersabhängige Veränderung der physiologischen Prozesse zurück, die der HF-HRV zugrunde liegen. Eine taiwanesische Querschnittsstudie mit Probanden zwischen 15 und 70 Jahren konnte zwar eine Verminderung der in Ruhe gemessenen TP- und LF-HRV bei Patienten mit somatischer Belastungsstörung im Vergleich zu Gesunden feststellen, jedoch nicht der HF-HRV oder des SDNN (123). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Tak und Kollegen zeigten gerade ältere Frauen signifikant niedrigere HRV-Werte. Eine niederländische Arbeitsgruppe wiederum konnte keinen Gruppenunterschied der frequenzbezogenen Parameter einer 24-stündigen ambulanten Messung zwischen Kontrollprobanden und Probanden mit *Medically Unexplained Symptoms (MUS)* feststellen, nachdem sie die Ergebnisse für körperliche Aktivität

kontrolliert hatten (55). Auch Laederach-Hofmann und Kollegen konnten nur eine verminderte Ruhe-Aktivität des Baroreflexes bei Patienten mit Somatisierungsstörung feststellen, nicht jedoch der frequenzbezogenen HRV-Parameter (56). Studiendesigns mit Messung der HRV während Stressprovokationen, wie die von Pollatos, Angelovski und Hipwell, scheinen hingegen eher einen Zusammenhang zwischen HRV und Somatisierung (57, 120, 128) aufzeigen zu können. Die Veröffentlichung von Angelovski und Kollegen ist zudem die einzige mir bisher bekannte Interventionsstudie, die den Einfluss der HRV auf ein psychotherapeutisches Therapieergebnis untersucht (128). Ein Teil der Patienten mit schmerzbetonter *multisomatoform disorder* wurde einer Interventionsgruppe zugeteilt, die interpersonelle Psychotherapie erhielt. Nach neun Monaten erfolgte ein Follow-up aller Studienteilnehmer bezüglich der Lebensqualität und körperlicher Funktionsfähigkeit. Die Baseline und die Reaktivität der HRV im mentalen Belastungstest zu Beginn der Therapie sagten die Verbesserung der körperbezogenen Lebensqualität und der Schmerzen in der Interventionsgruppe voraus. Außerdem zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen hoher Baseline-HRV und Therapieerfolg der interpersonellen Psychotherapie.

Den Zusammenhang zwischen Stresserleben, somatoformen Störungen/Beschwerden und kardialer autonomer Aktivität untersuchten bisher noch wenige Arbeitsgruppen und wenn, dann mit widersprüchlichen Resultaten. Zusätzlich sind die Studienprotokolle sehr variabel, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.

Eine Interventionsstudie von Hallman und Kollegen untersuchte den Effekt von HRV-Biofeedback bei Patienten mit chronischen Nackenschmerzen auf die HRV-Werte eines Stresstests, auf Stresssymptome und die Symptombelastung durch Schmerzen (130). Die Interventionsgruppe zeigte zwar eine leichte Erhöhung der LF-HRV nach Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe, doch war diese nicht mit einer Reduktion der Symptombelastung verbunden. Die Stresssymptome zeigten außerdem keine Veränderungen während des beobachteten Zeitraums. Auch Janssens und Kollegen konnten keinen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens funktioneller Symptome bei Kindern und Jugendlichen und den Werten der HF-HRV während eines Stresstests feststellen (42). Allerdings korrelierte die wahrgenommene Erregung/Unbehaglichkeit im Rahmen des Stresstests mit den funktionellen Symptomen.

Eine israelische Querschnittsstudie an Fibromyalgie-Patientinnen verbindet die Erfassung des Stresserlebens im Sinne des transaktionalen Stressmodells mit HRV-Messungen und Somatisierung (43). Die Patientinnen zeigen eine erniedrigte frequenzbezogene Ruhe-HRV und vermehrtes Stresserleben im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es konnte eine paradoxe positive Korrelation zwischen frequenzbezogener HRV und Stresserleben bei der ganzen Stichprobe festgestellt werden. Außerdem konnte auch hier, wie bei den oben genannten Studien, kein Zusammenhang zwischen HRV und Symptomausprägung aufgezeigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die bisherigen Ergebnisse, obwohl es entsprechende Hinweise gibt, keine eindeutige Aussage über die ätiopathogenetische Bedeutung autonomer Dysregulation für die Entstehung körperlicher Beschwerden erlauben.

1.6 Fragestellung und Hypothesen

Wir hypothetisieren, dass Patienten mit somatoformen Störungen mehr subjektiv wahrgenommenen Stress zeigen als Gesunde. Zweitens nehmen wir an, dass Patienten mit somatoformen Störungen unter einer Dysregulation des ANS leiden, im Sinne einer Sympathikoexzitation mit Hemmung des kardialen N. vagus, die sich im mentalen Belastungstest manifestiert. Weiterhin hypothetisieren wir, dass der wahrgenommene Stress mit dem Ausmaß der vagalen Hemmung korreliert. Entsprechend früherer Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe erwarten wir außerdem, dass die HRV-Parameter positiv miteinander assoziiert sind.

H1: Der subjektiv wahrgenommene Stress, operationalisiert anhand des Summenwertes des Perceived Stress Questionnaire 20, ist in der Patientengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

H2: Die Patientengruppenprobanden zeigen in allen Phasen des mentalen Belastungstest eine niedrigere Herzratenvariabilität als die Kontrollgruppenprobanden, angezeigt durch niedrigere Werte der Parameter SDNN, RMSSD, HF-HRV und LF-HRV.

H3: Der subjektiv wahrgenommene Stress, operationalisiert anhand des PSQ-20 Summenscores, ist mit der Herzratenvariabilität negativ korreliert (angezeigt anhand der

HRV-Werte der einzelnen Phasen des Belastungstest). Dies trifft auf beide Stichgruppen zu.

H4: Die HRV-Parameter SDNN, RMSSD, HF-HRV und LF-HRV korrelieren in beiden Stichgruppen in allen Phasen des Belastungstests positiv miteinander.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Das Studiendesign ist das einer klinischen Querschnittsstudie mit zwei unabhängigen Stichproben. Zwar wurden im Rahmen des Forschungsprojektes zwei Untersuchungen im Abstand von drei bis vier Wochen vorgenommen, jedoch wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt nur der erste Messzeitpunkt ausgewertet. Die Datenerhebung erfolgte über einen Zeitraum von acht Monaten zwischen Mai und Dezember 2014. Beide Probandengruppen nahmen an einem standardisierten computerbasierten mentalen Belastungstest mit alternierenden Ruhe- und Stressphasen teil, währenddessen die HRV und weitere psychophysiologische Parameter kontinuierlich aufgezeichnet wurden. Außerdem füllten die Probanden zur Erhebung des wahrgenommenen subjektiven Stresses vor dem Belastungstest den PSQ-20 (69) und weitere Fragebögen aus.

2.2 Stichproben

Es wurden zwei Probandengruppen rekrutiert: eine Patientengruppe (PG; n = 64) und eine Kontrollgruppe (KG; n = 62).

- allgemeine Einschlusskriterien: Alter zwischen 18 und 65 Jahren, ausreichende Deutschkenntnisse in Wort und Schrift, männliches und weibliches Geschlecht
- allgemeine Ausschlusskriterien: Persönlichkeitsstörung, Suizidalität, akute Psychose, Schizophrenie, Manie, Body-Mass-Index (BMI) > 30, Herzschrittmacher und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- weiteres Einschlusskriterium der PG: aktuelle Hauptdiagnose einer somatoformen Störung (F45.-) nach ICD-10
- Ausschlusskriterien der KG: psychiatrische und psychosomatische Erkrankungen in der aktuellen Anamnese
- Kontrollvariablen:
    - allgemein: Alter, Geschlecht, Bildungsniveau
    - Gesundheitsverhalten: Rauchen, sportliche Aktivität, BMI, Alkoholkonsum

- Komorbiditäten: arterieller Hypertonus, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Depression und Angsterkrankungen
- Medikation mit vegetativen Nebenwirkungen und Beeinflussung des Sinusknotens: Betablocker, Antidepressiva und täglicher Kaffeekonsum
- weiblicher Hormonstatus: hormonelle Kontrazeption, Östrogen-Therapie, Menopause

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte auf der Station der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik der Charité Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin. Die Validierung der Diagnose der somatoformen Störung (F.45.-,ICD-10) erfolgte durch das ärztliche Fachpersonal der Klinik. Die spezifischen Störungsbilder waren die der Somatisierungsstörung (F45.0), der somatoformen autonomen Funktionsstörung (F45.3-) und der anhaltenden Schmerzstörung (F45.4).

Die stationäre Behandlung der Patienten erfolgte entweder mit einem diagnostischen oder einem therapeutischen Schwerpunkt. Patienten mit einem diagnostischen Schwerpunkt (n = 32) blieben im Schnitt sieben Tage in der Klinik, Patienten mit einem therapeutischen (n = 32) circa 28 Tage. Die Testung erfolgte innerhalb einer Woche nach Aufnahme. Die Rekrutierung der Kontrollprobanden erfolgte über Aushänge auf dem Klinik- und Universitätscampus der Charité. Von 138 rekrutierten Probanden wurden die Daten von 126 Probanden für die Studie verwendet (s. *Tabelle 2*).

Die Diagnosen, die Medikation und Komorbiditäten der Probanden wurden durch Fragebögen bzw. Befragung erhoben, im Falle der Patienten zusätzlich durch Einsicht in die aktuellen Arztbriefe der psychosomatischen Abteilung. Die Probanden wurden vor der Testung über Ziel und Risiken der Studie schriftlich und mündlich informiert und unterschrieben eine Einwilligungserklärung.

Die Studie wurde von der Ethikkommission (Antragsnummer: EA1/224/14) der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

2.3 Mentaler Belastungstest

Zur Untersuchung der physiologischen Ruheaktivität und der Reaktivität auf mentalen Stress wurden die Probanden einem computerbasierten kombinierten Belastungstest, bestehend aus einem Informationsverarbeitungstest mit negativem Feedback und

einem Rechentest, unterzogen. Dabei wurde kontinuierlich die HRV (und weitere psychophysiolgosiche Parameter) zur Beurteilung der Aktivität des autonomen Nervensystems aufgezeichnet. Der Versuchsaufbau setzt sich aus fünf Phasen à fünf Minuten zusammen:

1. Phase: Kontrollierte Atmung (A)
2. Phase: Ruhe (R1)
3. Phase: 1. Stressor: Manometertest (S1)
4. Phase: 2. Stressor: Kopfrechnen (S2)
5. Phase: Ruhe (R2)

Kontrollierte Atmung

Mittels standardisierter akustischer Anweisung („Ein – Aus“) per PC wurde dem Probanden eine Atemfrequenz (AF) von 0,3 Hz vorgegeben, die ungefähr 18 Atemzügen pro Minute entspricht. Diese hochnormale AF wurde gewählt, da sie eine klarere Unterscheidung der Dichtegipfel der spektralen Leistungsdichte von HF-HRV (0,15-0,4 Hz) und LF-HRV (0,04-0,15 Hz) erlaubt (131). Das ist darauf zurückzuführen, dass eine AF von 0,3 Hz durch die respiratorische Sinusarrhythmie eine HF-HRV der selben Frequenz erzeugt. So werden Verzerrungen der Dichtegipfel von „reiner“ LF-HRV und HRV-Frequenzbändern durch eine niedrige AF vermieden (131). Die Größe der HRV ist außerdem ebenfalls von der AF abhängig. Je höher die AF, desto niedriger die HRV (132, 133). Durch die Kontrolle der AF wollten wir folglich eine Phase schaffen, in der die Höhe der HRV unabhängig von der AF ist. Außerdem diente die Atemphase der Gewöhnung an die Versuchsbedingungen, da die neue Umgebung, das Anlegen der Elektroden und die Antizipation des Experiments vermutlich ebenfalls Stressoren für die Probanden darstellen.

2. Ruhephasen

In den Ruhephasen erhielten die Probanden in neutraler Schrift auf dem Bildschirm die Anweisung, ruhig zu sitzen und sich zu entspannen. Ziel war es, eine möglichst große körperliche und geistige Entspannung vor und nach den Stressphasen zu erreichen.

3. Manometertest

Der Manometertest ist ein etablierter, standardisierter, computerbasierter, visueller Informationsverarbeitungstest, der unter Zeitdruck und mit negativem Feedback bearbeitet wird (109, 134, 135).

Dem eigentlichen Test geht eine Testphase voraus, in der sich der Proband mit der Aufgabenstellung vertraut macht und in der zum Bestehen der Testphase eine Erfolgsquote von 70% vorausgesetzt wird. Es werden der Testperson ein Pfeil am oberen Bildschirmrand und 3-11 Manometer im unteren Bildschirmteil dargeboten. Die Aufgabe ist es nun, zu beurteilen, ob die Zeiger aller Manometer mehr als 90° nach links oder rechts von der Richtung des Pfeils abweichen. Die Aussage „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“ wird von der Versuchsperson durch Klicken der linken oder rechten Maustaste getroffen. Wird ein Fehler gemacht, ertönt ein negatives Feedback in Form eines lauten Signaltons. Der Schwierigkeitsgrad wird durch Anzahl der Manometer und Geschwindigkeit der aufeinanderfolgenden Bilder reguliert und individuell an die Leistung angepasst. So soll eine für alle Probanden gleich große mentale Belastung erreicht werden. Ziel des Testes ist es, durch die notwendige Konzentrationsleistung einerseits und das negative Feedback und die Unmöglichkeit der individuellen Verbesserung der Ergebnisse andererseits, Stress zu erzeugen.

4. Kopfrechentest

Den Probanden werden am Computer unter Zeitdruck Rechenaufgaben (Addition, Subtraktion und Multiplikation) mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad gestellt (zur Verfügung gestellt von Dr. Immo Curio, Bonn). Zur Lösung der Aufgaben stehen den Probanden 10 Sekunden zur Verfügung. Das Verstreichen der Zeit wird visuell durch einen Balken dargestellt. Rückmeldung über ihre Leistung erhalten die Versuchspersonen über den Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben, der ebenfalls als Balken angezeigt wird. Auch hier sollen sowohl über die Konzentrationsleistung als auch über die unmittelbare Bewertung der Leistung psychischer Stress ausgelöst werden. Kopfrechentests werden in psychophysiologischen Studien häufig zur Erzeugung von psychischem Stress verwendet (136-138).

Wir entschieden uns für die Kombination zweier verschiedener Stressparadigmen, um interindividuellen Fähigkeiten und Begabungen der Probanden gerecht zu werden. Der Manometertest erfordert eine schnelle visuelle Verarbeitungsfähigkeit, Abstraktionsvermögen und eine rasche Reaktionsfähigkeit. Die Aufgabenstellung ist für alle Testteilnehmer neu, wohingegen Kopfrechnen jedem bekannt und zu einem

gewissen Grad eine Sache der Übung und der Begabung ist. Kopfrechnen erfordert außerdem eine aktivere Denkleistung als das Erkennen von visuellen Mustern beim Manometertest.

Weiterhin versuchten wir, durch einen Wechsel der Aufgabenstellung mit unterschiedlichen kognitiven Anforderungen und anderen Feedback-Mechanismen eine Habituation des Stressverarbeitungssystems zu vermeiden.

2.4 Physiologische Erhebung

Zu den physiologischen Parametern, die während des Stresstestes aufgezeichnet wurden, zählen neben der HRV: Atemfrequenz und Atemtiefe per thorakalem Atemgurt, Herzfrequenz per 3-Kanal EKG, Blutdruck per Oberarmmanschette im fünfminütigem Rhythmus, Blutdruck per Fingermanschette kontinuierlich, Hautleitfähigkeit (Niveau und Reaktion) zwischen Thenar und Hypothenar, Elektromyogramm (EMG) von M. masseter sinister, M. trapezius sinister und M. frontalis, die Oberflächentemperatur des kleinen Fingers und die Pulswellenamplitude des Zeigefingers. Die Ableitungen erfolgten, soweit möglich, linksseitig. Die Daten werden an anderer Stelle ausgewertet und sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

2.4.1 HRV-Parameter

Schwankungen der Herzfrequenz können durch diverse Methoden abgeschätzt werden, darunter die Messung der HRV mittels zeitbezogener Parameter (*Time Domain Measures*) und mittels frequenzbezogener Parameter (*Frequency Domain Measures*). Wir entschieden uns, vier Parameter aus beiden Bereichen zu wählen, um ein vielseitiges Bild der HRV zu erhalten. Wir orientierten uns dabei an den Empfehlungen der Task Force der European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (82).

2.4.1.1 Zeitbezogene Parameter (Time Domain)

Der SDNN (*Standard Deviation of the NN Intervals*) berechnet sich aus der Standardabweichung der Abstände aller R-Zacken (bzw. N-Zacken) der EKG-Aufzeichnung (s. *Abb. 7*). Er gibt daher alle Anteile der HRV wieder und korreliert mit der Gesamtleistung (*Total Power; TP*) der spektralen Leistungsdichte der HRV (82). Die Erhebung zeitbezogener Parameter werden zwar von der Task Force für

Langzeitmessungen empfohlen, insbesondere der SDNN kann aber auch für fünfminütige Kurzzeitmessungen verwendet werden (82).

Die Berechnung des RMSSD (*Root Mean Square of the Successive Differences*) basiert im Unterschied zum SDNN auf den Differenzen der RR-Anstände (s. *Abb. 7*) und ist die am häufigsten verwendete Methode dieser Art (83). Der RMSSD ist die Quadratwurzel der Summe der quadrierten Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden RR-Intervallen und gibt kurzfristige Veränderungen der Herzfrequenz wieder. Aus diesem Grund korreliert der RMSSD mit den hochfrequenten Anteilen der spektralen Leistungsdichtemessung (*High Frequency HRV*) (82). Der RMSSD ist den anderen Berechnungsmethoden, die auf den Differenzen von RR-Intervallen basieren (pNN50, NN50) auf Grund von besseren statistischen Eigenschaften vorzuziehen (82). Entsprechend dem SDNN wird der RMSSD für Langzeitmessungen empfohlen, kann aber auch für kurze Messperioden angewandt werden (82).

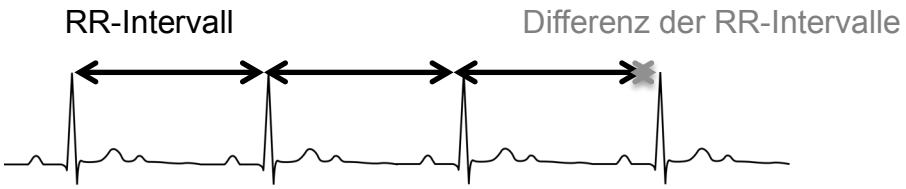

Abb. 7 Die RR-Intervalle und deren Differenz sind Grundlage der Berechnung der zeitbezogenen Parameter

2.4.1.2 Frequenzbezogene Parameter (Frequency Domain)

Die spektrale Leistungsdichte (*Power Spectrum Density*) bestimmt die Leistung (*Power*) einer Schwingung (der RR-Abstände) als Funktion eines Frequenzspektrums. Die Gesamtleistung (*Total Power*) eines Signals entspricht dem Integral über alle Frequenzen und der Varianz aller RR-Abstände. Es gibt zwei Arten von mathematischen Verfahren, um die spektrale Leistungsdichte zu berechnen, die vergleichbare Ergebnisse liefern: arithmetische und nicht-arithmetische. Wir entschieden uns für die nicht-arithmetische schnelle Fourier-Transformation (82). Generell werden drei verschiede Frequenzspektren der HRV unterschieden: ein hochfrequentes (*High Frequency* = HF; 0,15-0,4 Hz), ein niederfrequentes (*Low Frequency* = LF; 0,04-0,15 Hz) und ein sehr niederfrequentes (*Very Low Frequency* = VLF; < 0,04 Hz) Band (s. *Abb. 8*).

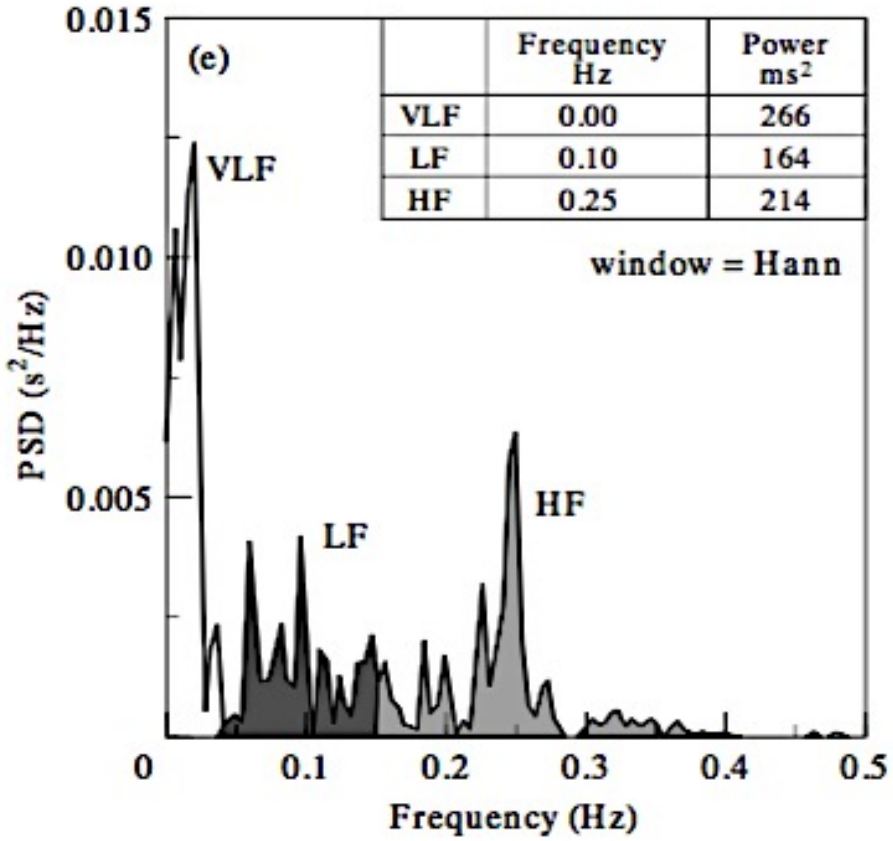

Abb. 8 Spektrale Leistungsdichte (PSD) als Funktion der RR-Schwingungen in drei Frequenzspektren (VLF, LF und HF). Berechnung der Spitzenfrequenz (Frequency) und der Leistung (power) der Frequenzspektren erfolgt durch schnelle Fourier-Transformation (aus (82))

Die physiologische Bedeutung der VLF-HRV konnte noch nicht abschließend geklärt werden, außerdem ist sie für Kurzzeitmessungen ungeeignet (82). Daher wählten wir aus dem Frequenzspektrum nur die *High* (HF-) und *Low Frequency* (LF-)HRV aus. In einigen Studien wird als Maß der sympathovagalen Balance außerdem der Quotient aus LF und HF verwendet (139, 140), aber da diese Interpretation in der neueren Literatur angezweifelt wird, (73, 141) verzichteten wir auf diesen Parameter.

High Frequency HRV

Die HF-HRV ist einer der am häufigsten angewendeten HRV-Parameter. In Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der kardialen Aktivität des Nervus vagus im Rahmen der respiratorischen Sinusarrhythmie und der HF-HRV bestätigt werden (139, 142, 143). Generell sind die Erfahrungen und das theoretische Wissen um die Interpretation der HF-HRV größer als um die Interpretation der zeitbezogenen Parameter (82).

Low Frequency HRV

Die Interpretation des physiologischen Korrelats der niederfrequenten Anteile der HRV ist weitaus umstrittener. Es werden drei Positionen vertreten: Da ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen dem Baroreflex und der relativen Zunahme der LF-HRV-Leistung besteht, vertreten einige Autoren die Meinung, die LF-HRV sei ein Korrelat der sympathischen Aktivität am Sinusknoten (144-146). Da der Sympathikus nur einen relativ langsam wirkenden Einfluss auf die Herzfrequenz (Hf) hat, wird von anderen Autoren vertreten, dass dieser nur zyklische Veränderungen der Hf mit einer Frequenz von unter 0,1 Hz verursachen könne. Der Parasympathikus könne hingegen auch mit einer höheren Frequenz auf die Hf Einfluss nehmen, weshalb die Frequenzspektren über 0,1 Hz durch den Parasympathikus und die Frequenzspektren unter 0,1 Hz von beiden Systemen verursacht wären (139, 140, 147). Neuere Veröffentlichungen bezweifeln den Sympathikus als Verursacher der LF-Leistung ganz und sehen in ihr lediglich einen Index für die Funktion des Baroreflexes (73, 114). Tatsächlich konnte in diversen Studien kein Zusammenhang zwischen der LF-HRV und anderen Messmethoden der Aktivität des SNS am Herzen gezeigt werden (148-150).

2.4.2 Berechnung der HRV-Werte

Zur Generierung der HRV-Daten wurde den Probanden während der fünfminütigen Testphasen ein 3-Kanal-EKG mit einer Übertragungsrate von 1000 Hz mittels DOS-Software (DASYLab Data Acquisition System Laboratory 8.00.04 © 2004 National

Instruments Corp.) aufgezeichnet. Laut der Task Force der European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology sind fünfminütige Aufzeichnungen zur Beurteilung der HRV angemessen (82). Die Verarbeitung der EKGs zu HRV-Parametern erfolgte mit Kubios 2.1 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department of Applied Physics, University of Eastern Finland, Kuopio, Finnland). Zunächst wurden die EKGs von Hand editiert, um sicherzustellen, dass jeder QRS-Komplex richtig identifiziert wurde und um Störsignale und Rhythmusstörungen zu erkennen und gegebenenfalls zu korrigieren. Die Berechnung der spektralen Leistungsdichte erfolgte mittels schneller Fourier-Transformation. Aus jeder der fünf fünfminütigen Aufnahmephasen wurde ein Mittelwert des jeweiligen HRV-Parameters gebildet. Um eine Normalverteilung der HRV-Parameter zu gewährleisten, wurde aus den Mittelwerten der natürliche Logarithmus (Ln) gebildet.

2.5 Fragebogenerhebung

Um das persönliche Belastungserleben quantifizieren zu können, wählten wir den PSQ-20 (69). Zur Erfassung der bei somatoformen Störungen häufigen Komorbiditäten Depression und Angststörung (13), die ebenfalls in den Zusammenhang mit einer verringerten HRV gestellt werden (151), wählten wir zwei gut validierte, störungsübergreifende Fragebögen, das ICD-10-Symptom-Rating (ISR) (152) und die deutsche Version des Patient Health Questionnaires (PHQ-D) (153). Außerdem ermöglichen beide Fragebögen mit ihren entsprechenden Subskalen eine Kreuzvalidierung der klinisch gestellten Diagnose „somatoforme Störung“.

Die psychologische Fragebogendiagnostik im Rahmen des Forschungsprojektes war umfassend und enthielt folgende Testverfahren: *PSQ-20, ISR, PHQ-D, SF-8* (Short Form 8 Health Survey Questionnaire), *GBB-24* (Gießener Beschwerdebogen), *BSF* (Berliner Stimmungsfragebogen), *SWOP* (Selbstwirksamkeit-Optimismus-Pessimismus), *SOC* (Sense of Coherence), *ACSA* (Anamnestic Comparative Self Assessment Scale), *SES* (Schmerzempfindungs-Skala), visuelle Schmerzskalen, numerische Schmerzskalen, *FESS* (Fragebogen zur Erfassung der schmerzspezifischen Selbstwirksamkeit), *ASW* (allgemeine Selbstwirksamkeit), *PDI* (Pain Disability Index), *TAS* (Toronto Alexithymia Scale) und der *Brief COPE*.

Im Folgenden werden nur die für die Fragestellung relevanten Diagnostika erläutert und ausgewertet. Die Auswertung der übrigen Fragebögen erfolgt an anderer Stelle.

2.5.1 Perceived Stress Questionnaire (PSQ-20)

Der PSQ wurde 1993 von Levenstein und Kollegen als ein neues Messinstrument für Stress im Sinne des transaktionalen Stressmodells ((48), vgl. Kap. 1.3.2) für die psychosomatische Forschung konzipiert und sollte primär die kognitive Wahrnehmung von Stress im zurückliegenden Monat erfassen (67). 2001 erfolgte eine Validierung des PSQ an einer deutschen Stichprobe durch Fliege und Kollegen (69). Diese führte zu einer Reduktion des ursprünglichen Umfangs von 30 auf 20 Items und zu einer Reduktion von sieben auf folgende fünf Skalen:

1. *Sorgen:* Zukunftsängste und Frustrationsgefühle
2. *Anspannung:* Erschöpfung, Unausgeglichenheit und das Fehlen körperlicher Entspannung
3. *Freude:* Energie, Geborgenheit, Spaß
4. *Anforderungen:* Zeitmangel, Termindruck oder Aufgabenbelastung
5. *Summe Stresserleben:* Summenscore

Die ersten drei Skalen bilden die innere Stressreaktion ab, wohingegen sich die Skala *Anforderungen* auf die Wahrnehmung äußerer Stressoren fokussiert (69). Die *Summe Stresserleben* ist der Mittelwert aller Antwortmöglichkeiten (*Freude* wird negativiert). Die Änderungssensitivität, die externe Validität und die Konstruktvalidität sind zufriedenstellend (69).

2.5.2 ICD-10-Symtom-Rating (ISR)

Das ICD-10-Symptom-Rating ist ein Fragebogen zur störungsübergreifenden Erfassung des Schweregrades von psychischen Beschwerden und basiert auf der Selbsteinschätzung des Probanden (152). Das ISR orientiert sich am Kapitel V (F) der ICD-10 und bildet mit fünf Syndromskalen und einer Zusatzskala diejenigen Diagnosen ab, deren Symptome sich für eine valide Selbstbewertung des Probanden eignen: *Depressives Syndrom* (4 Items), *Angstsyndrom* (4 Items), *Zwangssyndrom* (3 Items), *Somatoformes Syndrom* (3 Items), *Essstörungssyndrom* (3 Items) und *Zusatzskala zum Screening* (12 Items) (154). Wir verwendeten die Subskalen *depressives Syndrom*, *Angstsyndrom* und *somatoformes Syndrom.*

2.5.3 Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)

Die deutsche Version des Patient Health Questionnaires (PHQ-D) ist ein valides Instrument zur kategorialen Diagnostik psychischer Störungen sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Forschung (153). Wir nutzten die drei Skalen der Gesamtversion des PHQ-D *Depressivität* (9 Items), *somatische Symptome* (15 Items) und *Stress* (10 Items), die durch Bildung von Summenscores eine Einschätzung des Schweregrades des Syndroms erlauben. Die Skala *somatische Symptome* umfasst die 15 häufigsten körperlichen Beschwerden von ambulanten Patienten und die wichtigsten DSM-IV-Kriterien für die Somatisierungsstörung. Die Summenskala *Stress* umfasst psychosoziale Belastungsfaktoren, bewertet also im Gegensatz zum PSQ-20 das Ausmaß von externalen Stressoren (153).

2.6 Versuchsablauf

Die Versuchspersonen wurden individuell zur psychophysiologischen Testung zwischen 9 und 13 Uhr eingeladen. Ein Teil der psychometrischen Diagnostik der Probanden erfolgte bereits vorher im Rahmen der stationären Routinediagnostik (elektronische Fragebogenerhebung).

Die psychophysiologische Testung fand in einem ruhigen fensterlosen Testungsraum statt, der durch Kamera- und Mikrofon vom nebenliegenden Kontrollraum durch den Versuchsleiter überwacht wurde. Die Probanden wurden mündlich und schriftlich über den Versuchsaufbau und über etwaige Risiken des Experiments aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Sie nahmen auf einem komfortablen Stuhl Platz und füllten 30-60 Minuten lang die psychologische Fragebogendiagnostik aus. Danach wurden die Elektroden zur Ableitung des EMGs von M. masseter, M. frontalis und M. trapezius und Elektroden zur Ableitung des EKGs und der Hautleitfähigkeit (Niveau, SCL und Reaktion, SCR) an der Brust respektive an der linken Hand angebracht. Des Weiteren wurden Blutdruckmanschetten am linken Mittelfinger und am rechten Oberarm angelegt. Eine Temperatursonde und ein Fingerpulsmesser wurden ebenfalls an der linken Hand befestigt und ein Atemgurt unter dem Sternum angelegt. Der systolische und diastolische Blutdruck wurde kontinuierlich mittels FINAPRES (Ohmeda 2300,

Louisville, CO, USA) und die Herzfrequenz mittels 3-Kanal-EKG gemessen. Die physiologischen Messungen bestanden aus jeweils fünf fünfminütigen Abschnitten. Der Test startete mit einer Atemphase, in der mittels akustischer Anweisungen eine Atemfrequenz von 0,3 Hz vorgegeben wurde. Darauf folgte eine Ruhephase R1. Die eigentliche Stressbelastung begann mit dem sogenannten Manometertest (S1), gefolgt von einem Rechentest (S2). Dann folgte die zweite Ruhephase R2.

2.7 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 22.Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt. Die Auswahl der Kontrollvariablen erfolgte entsprechend der gängigen Literatur (vgl. Kap. 1.4)

- Stichprobencharakterisierung: Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test
- ad H1: Mann-Whitney-U-Test mit unabhängigen Stichproben
    - Einfluss von Kontrollvariablen auf den Gruppenunterschied des PSQ-20-Summenscores:
        - Alter: ANCOVA
        - Geschlecht: zweifaktorielle Varianzanalyse (Gruppe, Geschlecht)
- ad H2: Varianzanalyse mit 2x5-Design mit den unabhängigen Faktoren Gruppe und Zeitpunkt und Messwiederholung auf dem Faktor Zeitpunkt
    - Einfluss von Kontrollvariablen auf den Gruppenunterschied und zeitlichen Verlauf:
        - Alter, BMI, sportliche Aktivität, Skalen Angstsyndrom (ISR) und Depressivität/depressives Syndrom des PHQ und des ISR: ANCOVA mit Messwiederholung
        - Geschlecht, Alkoholkonsum, Rauchverhalten, Menopause, Einnahme von Östrogenpräperaten, Betablockern und Antidepressiva: Varianzanalyse mit 3x5-Design (Gruppe, Zeitpunkt, Kontrollvariable) und Messwiederholung auf dem Faktor Zeitpunkt

- ad H3: Spearman-Korrelation der HRV-Parameter aller fünf Phasen des Belastungstests mit den Skalen des PSQ-20
- ad H4: Bivariate Pearson-Korrelation der HRV-Parameter in allen Phasen des Belastungstests

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobencharakterisierung

3.1.1 Alter, Geschlecht, Bildung

Zunächst verglichen wir die beiden Probandengruppen hinsichtlich Geschlecht und Alter mittels Chi-Quadrat bzw. Mann-Whitney-U-Test auf Grund einer Nicht-Normalverteilung des Alters (s. *Tabelle 3)*

Die Geschlechterverteilung der beiden Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant (χ^2 (1, N = 126) = 0,550, p = 0,458).

Die Patienten sind jedoch signifikant älter als die Probanden der Kontrollgruppe (U = 1432, p = 0,007). Die Altersspanne der Patienten liegt bei 18-64 Jahren und der Kontrollprobanden bei 21-65 Jahren.

Das Bildungsniveau der Studienteilnehmer wurde anhand des höchsten Berufsabschlusses in fünf Kategorien erfasst (s. *Tabelle 3*) und unterscheidet sich zwischen den Gruppen signifikant (χ^2 (4, N = 126) = 37,074, p < 0,001). Die Kontrollgruppe weist mit einem doppelt so hohen prozentualen Anteil an Akademikern und weniger als einem Drittel des prozentualen Anteils an Ausbildungsberufen im Vergleich zur PG ein höheres Bildungsniveau auf. Gleichzeitig befinden sich in der KG prozentual zehnmal mehr Personen in der Berufsausbildung. Das Bildungsniveau wurde auf Grund der teils sehr kleinen Stichprobengröße (n = 0-43) der Subgruppen nicht als Kontrollvariable in unser ANOVA-Modell mitaufgenommen.

3.1.2 Gesundheitsverhalten

Als Gesundheitsverhalten erfassten wir die Rauchgewohnheiten (Raucher Nichtraucher), den Alkoholkonsum, den Body-Mass-Index (BMI) und die physische Aktivität in Minuten/Woche und verglichen die Stichproben hinsichtlich dieser Eigenschaften mittels Chi-Quadrat bzw. Mann-Whitney-U-Test (s. *Tabelle 3*).

Obwohl der durchschnittliche BMI beider Gruppen im Normalbereich liegt, ist der Gruppenunterschied signifikant (U = 1569, p = 0,043). Der mediane BMI der Patienten liegt dabei 1,5 kg/m^2 höher als der BMI der Kontrollprobanden.

Die Gruppen unterscheiden sich ebenfalls in der Menge der wöchentlichen sportlichen Aktivität (U = 1121,5, p < 0,001). Fast die Hälfte aller Patienten treiben keinen Sport, bei den Kontrollprobanden sind es hingegen nur 18%, die keinen Sport treiben (χ^2 (1, N =126) = 12,18, p < 0,001). Im Schnitt beträgt die Dauer der wöchentlichen physischen Aktivität der Patienten 120 min weniger als die der Kontrollprobanden.

Bezüglich des Rauchverhaltens zeigt sich, dass Patienten wesentlich häufiger rauchen als Kontrollprobanden (χ^2 (2, N = 126) = 7,239; p = 0,007).

Betrachtet man das Trinkverhalten von Alkohol, das wir durch die Bildung von vier Kategorien ermittelten, weist die PG einen weniger starken Alkoholkonsum auf als die Kontrollgruppe (U = 1278, p < 0,001). In der PG trinken im Vergleich zur Kontrollgruppe doppelt so viele niemals Alkohol und nur halb so viele Patienten wie Kontrollprobanden trinken 3-7 Gläser Wein/Bier pro Woche.

3.1.3 Weiblicher Hormonstatus

Die Teilnehmerinnen beider Gruppen (PG: n = 34, KG: n = 37) unterscheiden sich im Chi-Quadrat-Test weder bezüglich der Einnahme von Östrogenpräparaten (χ^2 (1, N = 71) = 0,224, p = 0,636) noch bezüglich des Eintritts in die Menopause (χ^2 (1, N = 71) = 1,016, p = 0,313) (s. *Tabelle 3*).

3.1.4 Komorbiditäten

Mehr als die Hälfte der Patienten leiden zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer Anpassungsstörung oder depressiven Episode. Die Angst- oder Panikstörung ist weniger häufig (s. *Tabelle 3*).

Die Probandengrupppen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich der Prävalenz folgender körperlicher Erkrankungen (s. *Tabelle 3*):

1. arterieller Hypertonus (χ^2 (1, N = 126) = 2,683, p = 0,101 (PG n = 10, KG n = 4))
2. koronare Herzerkrankung (χ^2 (1, N = 126) = 1,969, p = 0,161 (PG n = 2, KG n = 0))
3. Diabetes mellitus (χ^2 (1, N = 126) = 0,31, p = 0,578 (PG n = 2, KG n = 1))

Wir nahmen im Folgenden die körperlichen Erkrankungen nicht als Kontrollvariablen in unser ANOVA-Modell mit auf, da die Fallzahlen der Komorbiditäten Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung und Hypertonus zu gering (n ≤ 10) sind, um die Ergebnisse

statistisch verlässlich interpretieren zu können. Weiterhin differieren sie in ihrer Prävalenz nicht wesentlich in den Stichgruppen.

3.1.5 Medikation und Kaffeekonsum

Die Probandengruppen unterscheiden sich im Chi-Quadrat-Test hinsichtlich der Einnahme von Antidepressiva (χ^2 (1, N = 126) = 23,277, p < 0,001 (PG n = 26, KG n = 3)) und Betablockern (χ^2 (1, N = 126) = 12,846, p < 0,001 (PG n = 12, KG n = 0)) (s. *Tabelle 3*). Wir beschlossen, die drei Antidepressiva-einnehmenden Kontrollprobanden nicht aus der Studie auszuschließen, da sie einerseits keine klinischen Symptome einer Depression zeigten und andererseits die Einnahme von Antidepressiva keinen moderierenden Effekt auf den Gruppenunterschied der HRV-Messung bewies (s. Kap. 3.4.5). Die Probandengruppen unterscheiden sich weiterhin nicht in ihrem täglichen Kaffeekonsum (U = 1847,5, p = 0,501) (s. *Tabelle 3*).

3.1.6 Verteilung der Hauptdiagnosen nach F.45- in der Patientengruppe

Die Verteilung der aktuellen Hauptdiagnosen gemäß ICD-10 (F.45.-) der an der Studie teilnehmenden Patienten ist ebenfalls in *Tabelle 3* ersichtlich. Die anhaltende Schmerzstörung ist mit Abstand die am häufigsten gestellte Diagnose, gefolgt von der somatoformen autonomen Funktionsstörung und der Somatisierungsstörung.

3.2 Deskriptive Psychometrie

In der deskriptiven Psychometrie verglichen wir die Ergebnisse der Skalen Depressivität, Angstsymptome, Somatisierung und psychosoziale Belastung des ISR und des PHQ-Ds mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Es liegen nicht von allen 126 Probanden vollständige Fragebögen vor, genauere Angeben sind *Tabelle 4* zu entnehmen.

3.2.1 Somatisierung

In *Tabelle 4* sind die Ergebnisse der Fragebogenerhebung mittels ISR und PHQ-D zum Ausprägungsgrad der körperlichen Beschwerden dargestellt.

In beiden Fragebögen weisen die Patienten erwartungsgemäß signifikant höhere Scores auf als die Kontrollprobanden (ISR: U = 365,5; p < 0,001, und PHQ-D: U = 132,5; p < 0,001).

Die Symptombelastung der Patienten ist laut PHQ-D mittelschwer (156). Der Mittelwert der Skala „somatoformes Syndrom“ des ISR liegt in der PG über dem der Normierungsstichprobe von 2833 Patienten mit somatoformen Störungen (MW ± SD= 1,25 ± 1,12 (157)).

3.2.2 Depressivität, Angst und psychosoziale Belastung

Die beiden Probandengruppen unterscheiden sich mit signifikant höheren Scores der Patienten hinsichtlich Depressivität (ISR: U = 587,5; p < 0,001, PHQ-D: U = 441; p < 0,001), Angstsymptomen (ISR: U = 657; p < 0,001) und psychosozialen Belastungsfaktoren (PHQ-D: U = 283; p < 0,001) (s. *Tabelle 4*).

Laut PHQ-D ist die Depressivität in der PG leicht bis mittelschwer ausgeprägt (153). Die psychosoziale Belastung der PG, gemessen durch die Skala „Stress“ des PHQ-D, ist bei einer Spannweite der Skalensummenwerte zwischen 0 und 20 im unteren Bereich. Die mittleren Punktwerte der ISR-Skala Angstsyndrom liegen in der PG unter denjenigen der Normierungsstichprobe von 2320 Patienten mit Angststörungen (MW ± SD = 2,48 ± 1,04), aber über den Scores der klinisch unauffälligen Normierungsstichprobe (n = 2512, MW ± SD = 0,45 ± 0,66) (157).

3.3 Ergebnisse des Perceived Stress Questionnaire 20

Zur Überprüfung unserer Hypothese H1, welche besagt, dass Patienten mit somatoformen Störungen unter einer größeren subjektiven Stressbelastung leiden als eine gesunde Kontrollgruppe, verglichen wir den Summenscore des PSQ-20 und die dazugehörigen Subskalen zwischen den Gruppen. Auf Grund eines signifikanten Levene-Tests führten wir dazu einen Mann-Whitney-U-Test durch. Die Verteilung der Skalenwerte sind in *Abb. 9* dargestellt. Mittelwert und Median der Skalen sind in *Tabelle 4* dargestellt.

Es zeigte sich, dass sich die Patienten in allen Skalen, ausgenommen die Skala Anforderung, signifikant stärker belastet fühlten als die Kontrollprobanden. Somit können wir unsere erste Hypothese bestätigen.

Die Punktwerte im Summenscore Stresserleben liegen bei Patienten mit somatoformen Störungen signifikant höher als bei Kontrollprobanden (U = 1051; p < 0,001). Dies gilt auch für die Skalen Anspannung (U = 958; p < 0,001) und Sorge (U = 1041,5; p <

0,001). Für die Skala Freude zeigt sich ein umgekehrtes Verhältnis. Die Patienten weisen hier geringere Werte auf als die Kontrollprobanden (U = 899,5; p < 0,001). Lediglich die Bewertung der externen Stressbelastung, gemessen durch die Skala Anforderungen, unterscheidet sich nicht zwischen den Gruppen. Dies steht im Widerspruch zu dem beobachteten signifikanten Gruppenunterschied der Skala „Stress“ des PHQ-D, welche definitionsgemäß ebenfalls externe Anforderungen misst (s. *Tabelle 4*). Diesem Gruppenunterschied zufolge geben die Patienten eine signifikant höhere externe Stressbelastung an als die Kontrollprobanden. Es muss jedoch angemerkt werden, dass in der PG (n = 64) nur 27 vollständig ausgefüllte Stress-Skalen des PHQ-D vorliegen.

3.3.1 Kontrollvariablen des PSQ-Summenscore

Um einen möglicherweise moderierenden Einfluss auf die gefundenen Gruppenunterschiede des PSQ-20 durch die Variablen Alter und Geschlecht (s. Kap. 1.4.1) zu bestimmen, nahmen wir beide Variablen als Kovariate (Alter) bzw. zweiten unabhängigen Faktor (Geschlecht) in eine Varianzanalyse auf. Um die Effekte im Posthoc-Test zu vergleichen wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet. Es zeigen sich weder für das Alter noch für das Geschlecht signifikante Effekte.

3.4 HRV-Werte im Verlauf des mentalen Belastungstests

Die folgenden Ergebnisse dienen der Überprüfung der Hypothese H2, d.h. der Feststellung, ob Patienten mit somatoformen Störungen während des mentalen Belastungstests niedrigere HRV-Werte aufweisen als Gesunde. Zur statistischen Analyse dieses Zusammenhangs verwendeten wir eine zweifaktorielle (Gruppe, Zeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung. Der Mauchly-Test zeigt eine Verletzung der Sphärizität $\chi^2(9) = 31{,}13$, $p < 0{,}001$, daher werden Greenhouse-Geisser-korrigierte Testwerte angegeben ($\varepsilon = 0{,}90$). Um die Effekte im Post-hoc-Test zu vergleichen, wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet.

Wie in *Tabelle 5* ersichtlich, zeigen alle HRV-Parameter einen signifikanten Zeit- und Gruppeneffekt, aber keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren.

Alle HRV-Parameter zeigen damit eine signifikante phasenabhängige Modulation im Verlauf des Belastungstestes (s. *Tabelle 5*). Weiterhin zeigen die Patienten in allen

HRV-Parametern und in allen fünf Phasen des Experiments signifikant niedrigere HRV-Werte als die Probanden der KG (s. *Tabelle 5*).

Damit können wir unsere Hypothese H2 bestätigen, dass Patienten mit somatoformen Störungen sowohl in Ruhe als auch unter akutem Stress eine niedrigere HRV aufweisen als gesunde Kontrollprobanden. Es konnten in der ANOVA keine signifikanten Interaktionen zwischen den Faktoren Zeit und Gruppe gezeigt werden (s. *Tabelle 5)*. Das lässt darauf schließen, dass der Zeitverlauf, d.h. die Reaktivität der HRV auf Ruhe und Stress in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ist.

3.4.1 SDNN im Verlauf des mentalen Belastungstests

Für den SDNN zeigen sich in der ANOVA ein hochsignifikanter Zeit- (F [3,602] = 31,125; p < 0,001) und Gruppeneffekt (F [1] = 10,952; p = 0,001). Die Mittelwertdifferenz der beiden Gruppen liegt bei 0,195 ms mit deutlich niedrigeren Messwerten in der PG, angezeigt durch den signifikanten Gruppeneffekt (*s. Tabelle 5)*. Der Verlauf der HRV lässt sich in beiden Gruppen als weitgehend symmetrisch und phasengerecht moduliert beschreiben (s. *Abb. 10*). Die höchsten HRV-Werte der jeweiligen Gruppen weisen R1 und R2 auf (s. *Tabelle 5*).

3.4.2 RMSSD im Verlauf des mentalen Belastungstests

Der RMSSD zeigt in der ANOVA einen Zeit- (F [3,613] = 3,126; p = 0,018) und einen Gruppeneffekt (F [1] = 8,325; p = 0,005). Die Mittelwertdifferenz der beiden Gruppen liegt bei 0,194 ms mit deutlich niedrigeren Messwerten in der PG, angezeigt durch den signifikanten Gruppeneffekt (*s. Tabelle 5).*

Die HRV der KG zeigt eine stressassoziierte phasengerechte Modulation (s. *Abb. 11*). Dort sind die höchsten HRV-Werte der jeweiligen Gruppen ebenfalls in R1 und R2 zu verzeichnen (*s. Tabelle 5)*. Die HRV der Kontrollprobanden hingegen steigt in S1 unerwarteterweise an und fällt erst in S2 ab.

3.4.3 LF-HRV im Verlauf des mentalen Belastungstests

Die LF-HRV zeigt einen signifikanten Zeit- (F [3,584] = 30,898; p < 0,001) und Gruppeneffekt (F [1] = 8,963; p = 0,003). Die Mittelwertdifferenz der beiden Gruppen liegt bei 0,457 ms^2 mit erwartungsgemäß niedrigeren Messwerten in der PG, angezeigt durch den signifikanten Gruppeneffekt (s. *Tabelle 5*).

Der Verlauf der HRV lässt sich in beiden Gruppen als weitgehend symmetrisch und phasengerecht moduliert beschreiben (s. *Abb. 12*). Entsprechend dem SDNN treten die höchsten HRV-Werte in R1 und R2 auf (*s. Tabelle 5)*.

3.4.4 HF-HRV im Verlauf des mentalen Belastungstests

Die HF-HRV zeigt einen signifikanten Zeit- (F [3,60] = 4,170; p = 0,004) und Gruppeneffekt (F [1] = 7,780; p = 0,006). Die Mittelwertdifferenz der beiden Gruppen liegt bei 0,461 ms^2 mit erwartungsgemäß niedrigeren Messwerten in der PG, angezeigt durch den signifikanten Gruppeneffekt (s. *Tabelle 5*).

Die Modulation der HRV verläuft in der PG phasengerecht (s. *Abb. 13*) mit den höchsten HRV-Werten in den R1 und R2 (s. *Tabelle 5).* In der PG weisen die Werte von R2 und S2 keine Differenz auf, daher sind die höchsten HRV-Werte dort in R1, R2 und S2 zu finden (s. *Tabelle 5*).

3.4.5 Kontrollvariablen der HRV

Per zweifaktorieller (Gruppe, Zeitpunkt) ANCOVA mit Messwiederholung testeten wir, ob die intervallskalierten Kontrollvariablen einen möglicherweise moderierenden Einfluss auf die gefundenen Gruppenunterschiede der HRV-Messung zeigen würden. Wir führten für alle aufgeführten HRV-Indices Kovarianzanalysen durch mit den folgenden Kovariaten: Alter, BMI, sportliche Aktivität, die Skala Angstsyndrom (ISR) und den Skalen Depressivität/depressives Syndrom des PHQ-D und des ISR. Der Mauchly-Test zeigte in allen Fällen eine Verletzung der Sphärizität, daher werden immer Greenhouse-Geisser-korrigierte Testwerte angegeben. Um die Effekte im Post-hoc-Test zu vergleichen, wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet.

Für die Kovariaten Alter, BMI, Angstsyndrom (ISR) und Depressivität (PHQ-D) finden sich keine signifikanten Effekte.

Die Skala depressives Syndrom des ISR zeigt singulär für den RMSSD einen Effekt (F [1] = 4,945; p = 0,028) mit einem positiven Zusammenhang (b ≤ 0,12) zwischen ISR und RMSSD. Hier scheint also in einem Einzelbefund die Depressivität einen Einfluss auf den RMSSD zu nehmen. Eine nachgeschaltete Spearman-Korrelation kann jedoch keine signifikante Korrelation der Skala depressives Syndrom mit den RMSSD-Werten nachweisen (p>0,05).

Für die Kovariate „sportliche Aktivität“ findet sich in der HF-HRV der Interaktionseffekt Zeitpunkt x sportliche Aktivität (F [3,604] = 2,968; p = 0,024). Tests der Innersubjektkontraste lassen erkennen, dass der Verlauf der HRV-Werte von S2 zu R2 durch sportliche Aktivität signifikant beeinflusst wird (F [1] = 7,246; p = 0,008). Eine Spearman-Korrelation ergibt eine positive Korrelation von angegebener sportlicher Aktivität und der Höhe der HRV-Werte der Ruhephase 2 (r [125] = 0,245; p = 0,006).

Um die nominalskalierten Variablen Geschlecht, Alkoholkonsum, Rauchverhalten, Menopause und die Einnahme von Östrogenpräperaten, Betablockern und Antidepressiva in ihrem Einfluss auf die Gruppenunterschiede der HRV zu beurteilen, nahmen wir diese als unabhängige Faktoren in eine Varianzanalyse mit 3x5-Design (Gruppe, Zeitpunkt, Kontrollvariable) und Messwiederholung auf dem Faktor Zeitpunkt auf.

Die Rauchgewohnheiten, der wöchentliche Alkoholkonsum, der tägliche Kaffeekonsum und die Einnahme von Betablockern und Antidepressiva zeigen keinen signifikanten Einfluss auf den Gruppenunterschied oder Verlauf der HRV-Parameter.

Die Variable Geschlecht zeigt die Interaktionseffekte Zeitpunkt x Geschlecht und Gruppe x Geschlecht (s. *Tabelle 6*). Der Effekt Zeitpunkt x Geschlecht tritt auf für die HRV- Parameter SDNN (F [3,611] = 3,576; p = 0,009) und RMSSD (F [3,622] = 3,437; p = 0,011). Der Interaktionseffekt des SDNN ist in *Abb. 14* beispielhaft dargestellt. Eine signifikante Interaktion für Gruppe x Geschlecht findet sich hinsichtlich der HRV-Parameter SDNN (F [1] = 4,657; p = 0,033), RMSSD (F [1] = 5,318; p = 0,023) und HF-HRV (F [1] = 6,176; p = 0,014), wobei die Patientinnen höhere HRV-Werte als die männlichen Patienten zeigen, die weiblichen Kontrollprobandinnen hingegen niedrigere HRV-Werte als die männlichen Probanden der Kontrollgruppe aufweisen (s*. Tabelle 6* und *Abb. 15,* beispielhaft für den SDNN). Die eingehende Analyse dieser Daten zum Einfluss des Geschlechtes auf die Gruppenunterschiede und den Verlauf der HRV-Parameter werden in einer gesonderten Arbeit zu Gender-Effekten analysiert (Weber, Kalckhoff et al. in Vorbereitung).

In der Frauenkohorte zeigt die Einnahme von Östrogenen (PG: n = 5, KG: n = 7) einen signifikanten Haupteffekt auf die RMSSD-Werte (F [1] = 5,055; p = 0,028) in dem Sinne, dass deren Einnahme zu höheren HRV-Werten im Vergleich zur Nichteinnahme führt (3,956 ± 0,113 ms versus 3,678 ± 0,05 ms). Die Menopause (PG: n = 13, KG: n = 10), die durch einen Abfall des endogenen Östrogenspiegels gekennzeichnet ist, ist

ebenfalls mit einem signifikanten Haupteffekt auf die LF-HRV-Werte assoziiert (F [1] = 4,190; p = 0,045). Dieser Einfluss zeichnet sich durch niedrigere Werte der LF-HRV postmenopausaler Frauen (5,98 ± 0,18 ms^2) im Vergleich zu prämenopausalen Frauen (6,44 ± 0,13 ms^2) aus.

3.5 Assoziation von aktuellem Stresserleben und HRV

In Hypothese 3 nahmen wir an, dass ein verstärktes Belastungserleben von Patienten mit somatoformen Störungen, ermittelt durch den PSQ-20, mit einer Verminderung der Herzratenvariabilität assoziiert ist.

Zur Prüfung dieser Hypothese führten wir zunächst in beiden Gruppen getrennt Spearman-Korrelationen zwischen HRV-Parametern und PSQ-Skalen in Erwartung eines negativen Zusammenhangs durch (ausgenommen die Skala Freude).

Es ergeben sich keine signifikant negativen Korrelationen zwischen den Skalen Sorge, Anspannung, Anforderungen und Summenscore und den HRV-Werten des Belastungstests. Ebenso sehen wir keine signifikant positiven Korrelationen zwischen der Skala Freude und den HRV-Parametern.

Folglich verzichteten wir auf weiterführende Analysen.

3.6 Interkorrelation der HRV-Parameter

Im Folgenden testeten wir mit Hilfe einer Pearson-Korrelation unsere Hypothese H4, in der wir annahmen, dass die Messwerte der HRV-Parameter SDNN, RMSSD, HF und LF in den jeweiligen Phasen des Belastungstestes für jede Gruppe einzeln betrachtet miteinander korreliert sind.

Aus *Tabelle 7 und 8* geht hervor, dass alle HRV-Parameter in allen Phasen und in beiden Gruppen signifikant positiv miteinander korrelieren.

4. Diskussion

Zusammenfassend haben wir in der vorliegenden Arbeit das subjektive Stresserleben und die HRV während einer kombinierten mentalen Stressbelastung bei Patienten mit somatoformen Störungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht. In Bestätigung unserer Haupthypothesen zeigen die Patienten a) eine signifikant höhere subjektive Stresswahrnehmung und b) in allen erfassten HRV-Parametern über alle Testphasen hinweg signifikant niedrigere HRV-Werte. Die Gruppenunterschiede von HRV und Summenscore des PSQ-20 sind weitgehend unabhängig vom Einfluss der erfassten Kontrollvariablen, lediglich das Geschlecht scheint einen bedeutsamen Effekt auf die HRV-Unterschiede zwischen den Probandengruppen und den Verlauf der HRV im Belastungstest zu haben. Konform mit diesen Befunden einer erhöhten subjektiven Stressbelastung lässt sich für Patienten auch eine veränderte kardiale autonome Aktivität nachweisen, charakterisiert durch die Verminderung der HRV-Werte. Entgegen unserer dritten Hypothese liegt keine signifikant negative Korrelation zwischen den HRV-Werten der Testphasen und dem Summenscore des PSQ-20 vor. Interkorrelationen zwischen HRV-Parametern ergaben entsprechend unserer vierten Hypothese signifikant positive Korrelationen zwischen allen Parametern in allen Testphasen und in beiden Probandengruppen.

4.1 Hypothese 1: Die PG leidet unter größerer subjektiver Stressbelastung

Unsere Messwerte des PSQ-20-Summenscores für PG und KG entsprechen denen der psychosomatischen Patienten und Studenten aus der deutschen Validierungsstichprobe des PSQ-20 (46). Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist ein Hinweis für die Validität des PSQ-20 in der Evaluierung subjektiven Stressempfindens.

Die von uns beobachtete Assoziation von subjektivem Stressempfinden und körperlichen Symptomen steht im Einklang mit der aktuellen Datenlage. Mehrere Arbeiten weisen einen Zusammenhang zwischen Angespanntheit während mentaler Belastungstests und dem Erleben von körperlichen Symptomen nach (42, 158, 159). Auch unter nicht-experimentellen Bedingungen wurde an einer bevölkerungs-repräsentativen Stichprobe von über 70-jährigen gezeigt, dass subjektive Stressbelastung die Wahrscheinlichkeit Schmerzen zu empfinden erhöht (160). Bei schwerer Stressbelastung war die Wahrscheinlichkeit unter mittleren bis schweren

Schmerzen zu leiden um das 3,47-fache erhöht, unabhängig von körperlichen und psychiatrischen Komorbiditäten. Eine Mediatoranalyse an gesunden Jugendlichen wies ebenfalls einen direkten Zusammenhang von chronischer Stressbelastung und körperlichen Beschwerden mit einem Pfadkoeffizienten von 0,23 nach (41).

Das vermehrte Stresserleben der PG ist laut der Ergebnisse der PSQ-Subskalen nicht auf eine subjektiv empfundene Mehrbelastung durch externe Stressoren zurückzuführen. Patienten zeigten in der Skala Anforderungen mit den Kontrollprobanden vergleichbare Werte. Möglicherweise ist das vermehrte Stresserleben der Patienten, entsprechend dem transaktionalem Stressmodell, in kognitiven Bewertungs- und Bewältigungsprozessen zu suchen, die ihrerseits u.a. von persönlichen Ressourcen und Persönlichkeitseigenschaften abhängig sind (48). Entsprechende Hinweise liefert die Konstruktvalidierung des PSQ von Kocalevent und Kollegen, die in Regressionsanalysen sowohl einen positiven Zusammenhang von Neurotizismus und Summenscore des PSQ als auch einen negativen Zusammenhang von Optimismus und Selbstwirksamkeit mit dem Summenscore feststellen konnten (161). Auch die oben genannte Studie von Kokonyei und Kollegen an gesunden Jugendlichen wies einen direkten Zusammenhang von negativer Affektivität und perseverativen Kognitionen mit der chronischen Stressbelastung nach (41). Mangelnde Ressourcen, negative Affektivität und dysfunktionale Bewertungs- und Bewältigungsprozessen könnten also möglicherweise einen Anteil an der hohen Stressbelastung von Patienten mit somatoformen Störungen haben. Dabei fungieren möglicherweise nicht nur psychosoziale Belastungsfaktoren als Stressoren, sondern auch die körperlichen Symptome selbst, was zu einer Chronifizierung der Stressbelastung beitragen könnte.

Unsere Ergebnisse einer gesteigerten subjektiven Stressbelastung bei Patienten mit somatoformen Störungen unterstützen folglich die psychobiologischen Erklärungsmodelle zur Entstehung somatoformer Beschwerden, wie das Filtermodell von Rief und Barsky (30) oder die *Cognitive Activation Theory of Stress* von Ursin und Eriksen (34). Diesen Modellen zufolge führt Stressbelastung zur physiologischen und psychologischen Erregung und damit zur vermehrten Reizentstehung und zu vermehrtem Symptom-Erleben durch gesteigerte Aufmerksamkeit bzw. verminderte kognitive Filterprozesse.

4.2 Hypothese 2: Die PG zeigt niedrigere HRV-Werte im mentalen Belastungstest

Die Ergebnisse unserer HRV-Messung sind eine weitere Bestätigung der oben genannten Modelle. Entsprechend unserer zweiten Hypothese belegen sie das Bestehen einer autonomen Dysregulation, im Sinne einer verminderten kardialen vagalen Aktivität, bei Patienten mit somatoformen Störungen im Vergleich zu Gesunden. Auffallend an unserer Studie sind die hohe Signifikanz der Gruppenunterschiede für alle erfassten HRV-Parameter, bei weitgehender Unabhängigkeit der Ergebnisse von Störvariablen, abgesehen von Geschlechtereffekten. Hiernach zeigen die Patientinnen höhere HRV-Werte als die männlichen Patienten, die weiblichen Kontrollprobandinnen weisen hingegen niedrigere HRV-Werte als die männlichen Kontrollprobanden auf. Die detaillierte Untersuchung dieser differenzierten Gender-spezifischen Effekte, die über die Kovariaten-Auswertung deutlich wurde, bleibt jedoch einer zukünftigen Studie vorbehalten, da sie den Rahmen der aktuellen Fragestellung überschreitet (Weber, Kalckhoff, Thayer et al. In Vorbereitung).

Diverse Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen insbesondere im Bereich der Schmerzstörungen unterstützen die Ergebnisse dieser Studie. Pollatos und Kollegen wiesen beispielsweise eine erniedrigte HF-HRV bei Patienten mit *Multisomatoform Disorder* sowohl in Ruhe als auch unter experimenteller Schmerzinduktion nach (57). Cohen und Kollegen erhielten ähnliche Ergebnisse für die HF-HRV bei einer Ruhemessung von Fibromyalgie-Patientinnen (43). In einer Meta-Analyse wurde dieser Trend einer HRV-Verminderung durch den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Fibromyalgie, chronischem Kopfschmerz und chronischen Schmerzstörungen unterschiedlicher Ätiologie und erniedrigter HF-HRV und RMSSD bestätigt (124).

Dennoch weisen andere Forschungsarbeiten auch gegenteilige Ergebnisse nach. Beispielsweise ließ sich der Trend einer verminderten HRV in der oben genannten Meta-Analyse von König und Kollegen für das Reizdarm-Syndrom nicht bestätigen (124). Eine Verminderung der LF-, nicht jedoch der HF-HRV, stellte eine Studie an Patienten mit somatischer Belastungsstörung nach DSM-5 im Vergleich zu Gesunden fest (123). Eine Studie an Kopfschmerzpatienten wiederum konnte nur eine Verminderung der zeitbezogenen Parameter NN50 und pNN50 feststellen, nicht jedoch von RMSSD, SDNN oder frequenzbezogenen Parametern (162). Zu den Studien, die keinen Nachweis an HRV-Reduktionen im Vergleich zu Gesunden erbringen konnten,

gehört eine Ruhemessung an Patienten mit Somatisierungsstörung nach ICD-10 (56). Das gleiche negative Ergebnis liegt für die Assoziation von HF-HRV und funktionellen Symptome bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor (42). Ältere Erwachsene zeigten in einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe derselben Arbeitsgruppe sogar eine positive Korrelation zwischen funktionellen Symptomen und HF-HRV (59).

Gründe für die uneinheitliche Ergebnislage liegen möglicherweise in der Heterogenität der Stichproben. Die Studienpopulationen der zitierten Studien unterscheiden sich einerseits erheblich bezüglich wichtiger Confounder der ANS-Aktivität, wie der Alters- und Geschlechtsstruktur sowie der Komorbiditäten. Andererseits unterscheiden sie sich bezüglich der untersuchten Störungsbilder (chronischer Schmerz, funktionelle Symptome, Multisomatoform Disorder etc.), was möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf die Höhe der HRV ausübt (124). Schmerzbetonte Beschwerden scheinen laut Übersichtsarbeiten zu homogeneren Ergebnissen, im Sinne einer HRV-Erniedrigung zu führen (121, 125, 126). Da in unserer Untersuchung die anhaltende Schmerzstörung zwei Drittel der Diagnosen in der PG ausmacht, könnte dies einen Einfluss auf unsere Ergebnisse gehabt haben. Weiterhin ist es denkbar, dass die HRV von Dauer und Schweregrad des Störungsbildes abhängt (125), da sich die Merkmale und pathogenetischen Mechanismen der somatoformen Störung womöglich im Krankheitsverlauf verändern (125). Die negativen Untersuchungsergebnisse der Studien zu funktionellen Symptomen, bei denen noch kein manifestes Krankheitsbild untersucht wird, könnten auf diesen Umstand zurückzuführen sein. Dahingegen ist der Schweregrad des somatoformen Syndroms in unserer Untersuchung, laut Skalen von ISR und PHQ-D, relativ ausgeprägt. Weiterhin ist bei der Hälfte der Patienten, da sie zu therapeutischen Zwecken stationär aufgenommen wurde, von einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium auszugehen. Es ist also möglich, dass die Schwere und Dauer der Erkrankung in unserer Stichprobe die eindeutig niedrigen HRV-Werte im Vergleich zu Gesunden bedingt haben.

4.2.1 Effekte der Kontrollvariablen

Eine Stärke dieser Arbeit ist die sorgfältige Kontrolle, Erfassung und Auswertung von Kontrollvariablen der HRV. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse dieser Analysen erläutert.

Trotz teilweise differierender Angaben in der Literatur (106, 107, 163) zeigten Alter, Angstsyndrom und Depressivität, die Einnahme von Antidepressiva und Betablockern, der BMI und der Alkohol-, Zigaretten- und Kaffeekonsum keine Effekte auf die Gruppenunterschiede oder den Verlauf der HRV-Parameter.

Insbesondere für das Alter weichen die Ergebnisse dieser Studie von denen anderer Untersuchungen ab. So weisen einige Studien mit vergleichbarer Altersstruktur in Ruhemessungen einen Abfall der HRV mit steigendem Alter nach (107, 164). Physiologische Grundlage dieses Effektes ist vermutlich eine altersabhängige Veränderung der autonomen Balance am Herzen im Sinne einer Zunahme sympathischer Aktivität. Die kardiale NA-Ausschüttung ist im Alter bei gleichzeitiger Abnahme der muskarinergen Rezeptordichte am Vorhof erhöht (61).

Die Effekte der Menopause und der Östrogeneinnahme auf weibliche Gruppenunterschiede der LF-HRV und des RMSSD bestätigen weitgehend bestehende Forschungsergebnisse, die einen Einfluss des Östrogenhaushaltes auf die HRV in dem Sinne beobachten, dass mit der Menopause bzw. abnehmenden Östrogeneinfluss die HRV sinkt (165-167). Die geringe Fallzahl der betroffenen Frauen (s. *Tabelle 3*) sowie die Beschränkung des Effekts auf einzelne Parameter limitieren jedoch die Aussagekraft unserer Befunde.

Schließlich lässt sich im Falle der HF-HRV ein Interaktionseffekt von Zeitpunkt x sportlicher Aktivität nachweisen, der sich für den zeitlichen Verlauf zwischen S2 und R2 spezifizieren lässt. Dieser Befund könnte dahingehend interpretiert werden, dass körperliches Training die autonome Anpassungsfähigkeit an mentale Belastung positiv beeinflusst. Physiologische Grundlage dieser Annahme ist, dass regelmäßiges körperliches Training zu einer Steigerung der parasympathischen Aktivität am Sinusknoten führt (168, S.683). Folglich ist eine Zunahme der HRV durch körperliches Training in Studien häufig nachweisbar (118, 163, 169), wobei dies insbesondere für die HF-HRV zutrifft (170). Allerdings zeigten Analysen in Zusammenschau mit anderen Moderatorvariablen, dass die Effekte des Trainings auf die HRV eher gering sind (106, 163). Das könnte erklären, warum in unserer Untersuchung trotz signifikant unterschiedlichem Trainingszustand der Gruppen kein Effekt des Trainingszustandes auf den Gruppenunterschied zu beobachten ist, sondern lediglich ein Effekt auf den zeitlichen Verlauf in einem einzelnen Parameter.

4.2.2 Hypothese 4: Interkorrelation der HRV-Parameter

Die signifikante Interkorrelation aller HRV-Parameter in beiden Probandengruppen bestätigt unsere vierte Hypothese und repliziert einen früheren Befund unserer Arbeitsgruppe (109). Die positive Korrelation der Parameter deutet darauf hin, dass die HRV-Parameter RMSSD, SDNN, HF-HRV und LF-HRV möglicherweise vagal determiniert sind und keine unterschiedlichen Dimensionen autonomer Kontrolle des Sinusknoten abbilden.

Die Korrelation von HF-HRV und RMSSD ist unter anderem von der Task Force, vorbeschrieben, die RMSSD und HF-HRV als äquivalent bezeichnet, da sie beide auf die vagal bestimmte respiratorische Sinusarrhythmie zurückzuführen sind (82). Der SDNN wird von der Task Force als zeitbezogenes Äquivalent der *total power* genannt, die die gesamte Varianz der Herzfrequenz durch zyklische Einflüsse physiologischer Größen auf den Sinusknoten beschreibt (82). Eine Korrelation von SDNN zu anderen Parametern scheint daher plausibel und wurde auch zum Teil bereits beschrieben. Eine signifikante Korrelation von r = 0,82 zwischen SDNN und HF-HRV konnte beispielsweise von Dishman und Kollegen festgestellt werden (118). Die signifikant positive Korrelation von LF-HRV zu den anderen HRV-Parametern steht allerdings im Widerspruch zu den Angaben einiger Autoren, wonach die LF-HRV die sympathische Kontrolle des Sinusknoten abbildet (144-146, 171, 172). Diese Annahme lässt sich durch unsere Ergebnisse nicht bestätigen.

4.2.3 Neuroviszerale Integration: HRV und CAN

Die Bestätigung unserer zweiten Hypothese, dass Patienten mit somatoformen Störungen eine erniedrigte HRV zeigen, erscheint auf der Grundlage des neuroviszeralen Integrationsmodells nach Thayer und Lane (65) und des psychobiologischen Filtermodells nach Rief und Barsky (30) plausibel.

Die vermehrte Wahrnehmung von körperlichen Symptomen basiert demnach auf einer Zunahme der interozeptiven Reizentstehung durch körperliche Erregung und der gesteigerten Aufmerksamkeit auf diese Reize (30). Gesteigerte physiologische und kognitive Erregung sind nach diesen Theorien auf eine prolongierte Stressreaktion zurückzuführen, die durch zentrale Disinhibition von hemmenden Regelkreisen zur Dysregulation des ANS mit Sympathoexzitation und parasympathischer Hemmung führt (65, 173).

Hinweise für eine Disinhibition zentraler Stressregulation bei somatoformen Störungen finden sich in Untersuchungen mit zentralen bildgebenden Verfahren, die strukturelle und funktionelle Veränderungen der Bestandteile des *Central Autonomic Network (CAN)* bei Patienten mit somatoformen Störungen nachweisen können (174-176). Das *CAN* ist das von Benarroch identifizierte zentrale Regulationssystem des ANS und damit auch der Stressreaktion (177). Es stellt ein Netzwerk aus reziprok verschalteten Regionen dar, in dem viszerale und nozizeptive Informationen konvergieren und das vegetative Reaktionsmuster generiert (177). Bestandteile und Funktionen sind in *Abb. 16* zusammengefasst. Auch die zentrale Schmerzverarbeitung findet in einem Großteil dieser Strukturen statt (178). Strukturelle und funktionelle Veränderungen des CAN sind bei Patienten mit somatoformen Störungen nachweisbar und betreffen den medialen präfrontalen Kortex (BA 9-11) (174, 179), den anterioren (174, 176) und posterioren Gyrus cinguli (174), die Amygdala (179) und die Insula (174, 176, 179). Diese Regionen sind für Bewertungsprozesse, Aufmerksamkeit, Erwartungen und Affekte zuständig *(s. Abb 16).* Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung kognitiver Prozesse in der Entstehung somatoformer Störungen.

Eine der Funktionen des medialen prä- bzw. orbitofrontalen Kortex ist die Evaluation der Bedeutsamkeit eines Stimulus für den Organismus (25, S.387, 180, S.387). Durch seine enge Verknüpfung mit dem limbischen System, besonders dem anterioren Gyrus cinguli (180, S.369) und der Amygdala (66), moduliert er außerdem die emotionale Antwort auf Stimuli (177). Das heißt, er ist, entsprechend Lazarus' kognitiver Stresstheorie, an der Bewertung einer Situation als stressend beteiligt und leitet die Stressreaktion ein. An der Ausführung der Angst- bzw. Fight-or-flight-Reaktion auf emotionaler, vegetativer (180, S.385f.) und behavioraler Ebene ist die Amygdala beteiligt (181). Sie ist in Situationen, die der mPFK als irrelevant oder positiv bewertet, von diesem inhibiert (182, 183). Erst die Hypoaktivität des mPFK, wie sie auch bei Patienten mit somatoformen Störungen festgestellt werden kann (174, 179), führt zu einer Disinhibition der Amygdala und ermöglicht die sympathoexzitatorische Angstreaktion (66). Gundel und Kollegen konnten diese Konstellation aus Hypoaktivität des mPFK und Hyperaktivität der Amygdala bei Patientinnen mit somatoformer Schmerzstörung nachweisen (179). Interessanterweise konnten Seminowicz und Kollegen an Gesunden in einer fMRI-Studie eine negative Korrelation zwischen der Aktivität des mPFK während moderater Schmerzzustände und der Katastrophalisierung von Schmerzen

feststellen (184). Eine Hypoaktivität des mPFK ist also mit der Katastrophalisierung von Schmerzen assoziiert, einem für somatoforme Störungen typischen Bewertungsmuster.

Diesen Befunden zufolge ist es also denkbar, dass das ANS als zwischen ZNS und Peripherie bidirektional agierender Teil des Stressregulationssystems eine Rolle in der Vermittlung zwischen kognitiv-emotionaler Stressreaktion und körperlichen Symptomen spielt.

4.3. Hypothese 3: Korrelation von HRV und PSQ-20

Die Annahme, dass das ANS eine Rolle in der Vermittlung zwischen kognitiv-emotionaler Stressreaktion und körperlichen Symptomen spielt, bestätigt sich dahingehend, dass die Patienten laut unseren Untersuchungen im Vergleich zu Kontrollprobanden vermehrtes subjektives Stresserleben in Kombination mit einer autonomen Imbalance aufweisen (H1 und H2). Dennoch ergibt sich im Widerspruch zu unserer dritten Hypothese kein negativer korrelativer Zusammenhang zwischen chronischer subjektiver Stressbelastung gemessen vor dem Belastungstest und den HRV-Werten während des Belastungstests.

Unsere dritte Hypothese basierte auf der Annahme der Kohärenz der Stressantwort (*Response Coherence)*, die besagt, dass alle Systeme, die an der Stressantwort beteiligt sind, d.h. Emotionen, Physiologie, Kognitionen und Verhalten, eine koordinierte Reaktion auf einen Stimulus zeigen (185). Erst eine Koordination der Reaktionssysteme ermöglicht, der *Response Coherence* zufolge, eine erfolgreiche Anpassung an die Anforderungen der Umwelt (186). Die empirische Evidenz allerdings, die die Kohärenz von subjektiver Stressbelastung und physiologischer Aktivierung untersucht, ist rar und liefert bisher keine eindeutigen Ergebnisse (187). Laut einer Literaturübersicht bezüglich des Zusammenhangs von aktueller emotionaler Stressantwort und der Veränderung von physiologischen Parametern während eines psychosozialen Belastungstests, konnten nur ca. 25% (n = 3) der Studien einen Zusammenhang zwischen prä-Test-Stresserleben und kardiovaskulären Parametern feststellen (187). Unseren Ergebnissen entsprechend stellte eine ähnliche Studie von Schubert und Kollegen über den Zusammenhang von chronischer versus akuter Stressbelastung mit HRV-Parametern lediglich eine Assoziation zwischen akutem Stress (psychosozialer Belastungstest) und HRV fest (115). Dishman und Kollegen dahingegen beobachteten

einen Einfluss des chronischen Stresserlebens auf die HRV bei sportlichen Männern und Frauen, allerdings lediglich bezogen auf die relative HF-HRV (118).

Als Gründe für die scheinbare Dissoziation von gemessener kognitiv-emotionaler und physiologischer Stressantwort werden in der Literatur hauptsächlich methodologische Ursachen genannt (187, 188). Solche Einschränkungen, die eventuell auch unsere Ergebnisse beeinflussten, sind vermutlich folgende:

1. Das Ausmaß der Kohärenz zwischen den Stressantworten kann von der Art und Intensität des Stressstimulus abhängen (188, 189). Die Charakteristika der Stressantwort sind zum Teil stimulusspezifisch (116, 189) und das Ausmaß der Kohärenz ist von der Intensität der Stressantworten abhängig (188). In unserem Fall ist es wichtig zu betonen, dass wir zwei, hinsichtlich zeitlicher Dimension und Charakter, verschiedene Stressstimuli in Zusammenhang mit der autonomen Aktivität setzen. Im Falle des Belastungstests handelt es sich um eine akute kognitive Herausforderung, deren subjektive Bewertung nicht erfasst wurde. Im Falle des PSQ-20 handelt es sich um die Selbstbeurteilung der kognitiven und emotionalen Stressantwort auf in der Vergangenheit liegende, unspezifische, vermutlich psychosoziale Stressoren. Die fehlende Kongruenz von PSQ-20 und HRV könnte also auf die mangelnde Intensität einer retrospektiv erinnerten Stressbelastung oder auch auf den Charakter der erfassten Stressbelastung zurückzuführen sein.

2. Die Messzeitpunkte und die zeitliche Auflösung der Messinstrumente haben eventuell ebenfalls einen Einfluss auf die Indizes der Kohärenz (187, 188). Die Korrelation zwischen einem kurz- und einem langanhaltenden Ereignis könnte geringer sein, als zwischen Ereignissen vergleichbarer zeitlicher Dauer (189). Es ist, wenn es um die Messung von emotionalen Reaktionen geht, auf Grund ihrer Flüchtigkeit und Veränderlichkeit, ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen emotionaler Reaktion und Messung nötig (187). Außerdem ist es möglich, dass Messungen der kognitiv-emotionalen Stressantwort, wenn sie vor einem Belastungstest erfasst werden, durch einen Erwartungsbias verzerrt sind (187). Es wurde bereits gezeigt, dass das Stressempfinden vor einem mentalen Belastungstest im Gegensatz zum Stressempfinden während des Tests keinen Einfluss auf die HRV-Antwort hatte (190). Weiterhin scheinen aggregierte, erinnerte Emotionen weniger Kohärenz mit physiologischen Systemen zu zeigen, als aktuell

erfasste (191), was zum Beispiel auf einen Erinnerungsbias zurückzuführen sein könnte (187). Da der PSQ-20 das kognitiv-emotionale Stresserleben des letzten Monats erfasst, die HRV-Messung aber eine 20-minütige Jetztaufnahme ist, kann die fehlende Kohärenz zwischen PSQ-20 und HRV aus den oben genannten Gründen entspringen.

3. Innersubjektdesigns detektieren Kohärenz sensitiver als Zwischensubjektdesigns, da sie die interindividuelle Varianz minimieren (188). Untersuchungen legten dar, dass physiologische Reaktionsmuster auf Stressoren individuelle Ausprägungen zeigen und zeitlich stabil sind (64). Die emotional-kognitive Stressreaktion ist individuell und von Persönlichkeitseigenschaften, Bewertungs- und Copingprozessen, Emotionsregulation und diversen anderen psychologischen Faktoren abhängig (187). Die Korrelation von PSQ-20 und HRV entspricht einem Zwischensubjektvergleich.

Die fehlende Assoziation von PSQ-20 und HRV in unserer Untersuchung könnte als auf die oben genannten methodischen Faktoren zurückzuführen sein. Es muss aber auch in Betracht gezogen werden, dass es keinen Zusammenhang zwischen autonomer Dysregulation und subjektivem Stresserleben gibt.

Aus unserer Datenerhebung lässt sich daher der Schluss ziehen, dass erhöhtes subjektives Stresserleben und eine kardiale autonome Aktivitätsveränderung unspezifische Korrelate der somatoformen Störung zu sein scheinen. Kausale Zusammenhänge zwischen einer prolongierten kognitiv-emotionalen und physiologischen Stressreaktion sowie einer gesteigerten Symptomwahrnehmung lassen sich aus unserer Untersuchung nicht ableiten.

4.4 Mögliche Fehlerquellen

Eine Limitation dieser Studie ist die kleine bis mittlere Größe der Probandengruppen. Sie begrenzt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse und bedarf somit der Replikation an größeren Stichproben. Auch die Analyse der Kontrollvariablen ist durch die relativ kleine Stichprobengröße limitiert und unterstreicht den Bedarf an weiteren Untersuchungen mit größeren Kohorten, zum Beispiel im Falle des weiblichen Hormonstatus, zur Klärung der erhobenen Befunde. Die Analyse von Kontrollvariablen erforderte multiples Testen,

das mit dem Risiko einer Alphafehler-Kumulierung einhergeht. Um dies zu vermeiden, verwendeten wir Bonferroni-korrigierte Alpha-Niveauwerte.
Zu benennen ist weiterhin die unterschiedliche Zusammensetzung der Patienten- und Probandengruppe hinsichtlich Alter und sportlicher Aktivität, die sich aus der Rekrutierung der KG über Aushänge auf dem universitären Campus ergab, im Sinne eines starken Anteils von Studenten. Zwar ließen sich in der statistischen Auswertung keine wesentlichen Einflüsse dieser Variablen auf die Höhe der HRV nachweisen, dennoch wäre ein besseres Matching und eine Rekrutierung aus der Normalbevölkerung zum Ausschluss von Störfaktoren wünschenswert gewesen.
Auch die Zusammensetzung der PG weist hinsichtlich Schwere und Art des Erkrankungsbildes Heterogenitäten auf. Diese unterschiedlichen Symptombilder sind jedoch nach dem neusten DSM-5 Manual unter der Diagnosegruppe der somatischen Belastungsstörung zusammenzufassen.
Eine weitere Limitation der Studie ist die fehlende Verblindung der Untersucher, die einen Einfluss auf den Umgang und die Erwartungen an die Probanden gehabt haben könnte (125). Bezüglich der Berechnung der HRV ist zu beachten, dass Atemfrequenz und Atemtiefe erfasst, aber hier bisher nicht als Kofaktoren einbezogen wurden. Zu der Relevanz des Einflusses der Atmung existieren unter Experten divergierende Haltungen (108, 192). Weitere potentielle und hier nicht dezidiert kontrollierte Einflussfaktoren der HRV sind die Blasenfüllung sowie die Wasser- und Nahrungsaufnahme (108). Bezüglich des PSQ-20 ist zu beachten, dass es sich um ein retrospektives Instrument der Selbsteinschätzung handelt. Eine Erinnerungsverzerrung ist daher nicht auszuschließen.

4.5 Ausblick

Rief und Barsky machen im psychobiologischen Filtermodell eine vermehrte Reizentstehung bei gleichzeitig gesteigerter Reizwahrnehmung für das Symptomerleben bei somatoformen Störungen verantwortlich (30). Als ursächlich für beide Phänomene benennen sie unter anderem die chronische Stressbelastung. Um jedoch kausale Zusammenhänge zwischen Stressbelastung und somatoformen Symptomen festzustellen, ist ein longitudinales Studiendesign notwendig (60). Entsprechend den Kriterien von Kramer und Kollegen für kausale Risikofaktoren müssen diese dem untersuchten Zustand vorausgehen, veränderlich sein und die

Veränderung des Risikofaktors muss einen Einfluss auf den untersuchten Zustand haben (193). Das erste Kriterium wäre durch eine Erfassung der Prävalenz von somatoformen Störungen nach einer Langzeitbeobachtung von Probanden mit niedriger HRV und hoher subjektiver Stressbelastung zu erfüllen. Das zweite Kriterium ist theoretisch erfüllt, da die HRV durch Biofeedback (112, 130) und der PSQ durch Psychotherapie veränderlich sind (69). Das dritte Kriterium wäre durch eine Interventionsstudie nachweisbar, in der die Verminderung von Stressbelastung und die Erhöhung der HRV in ihrem Einfluss auf Anzahl und Schwere der körperlichen Symptome begutachtet werden müssten. Letzteres ist Teil dieses Forschungsprojektes, da 3-4 Wochen nach Erstmessung bei allen Probanden (Kontrollprobanden ohne Intervention, Patienten mit somatoformen Störungen ohne stationäre Verhaltenstherapie und Patienten mit erfolgter stationärer Verhaltenstherapie) psychophysiologische Zweitmessungen erfolgten. Diese sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ausgewertet.

Eine Klärung, ob eine vermehrte emotionale und physiologische Stressreaktion eine Rolle in der Genese von somatoformen Störungen spielt, wäre aus therapeutischer und diagnostischer Sicht wünschenswert. So könnte das Ausmaß der gesteigerten Stressreaktion bei Patienten mit somatoformen Störungen, operationalisiert anhand von HRV und Stresserleben, als Prädiktor für Therapieerfolge dienen oder selbst ein Therapiefokus sein. Um der Entstehung von körperlichen Symptomen vorzubeugen, könnte beispielsweise das Erlernen von HRV-Biofeedback zur Steigerung der HRV und damit möglicherweise zur Normalisierung der ANS-Aktivität angewendet werden. Psychotherapeutische Interventionen andererseits könnten auf zentraler Ebene durch Veränderung der kognitiven Bewertungsmuster und der Stärkung von Bewältigungsstrategien zu einer Reduktion der Stressreaktion beitragen und einen Angriffspunkt in der Therapie der somatoformen Störungen darstellen.

5. Literaturverzeichnis

1. Berntson GG, Cacioppo JT. Heart rate variability: Stress and psychiatric conditions. Dynamic electrocardiography. 2004:57-64.
2. Rief W. Die somatoformen Störungen - Großes unbekanntes Land zwischen Psychologie und Medizin. Z Klin Psychol. 1996(25):173–89.
3. WHO. Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10, Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien. 9. ed. Bern: Huber; 2014.
4. Association AP. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – DSM-5®. 1 ed. Göttingen: Hogrefe; 2014.
5. Association AP. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen -Textrevision DSM-IV-TR. 1. ed. Göttingen: Hogrefe; 2003.
6. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Hofler M, Pfister H, Muller N, Lieb R. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). Psychological medicine. 2004;34(4):597-611.
7. Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, Rumpf HJ, Freyberger HJ, Dilling H, John U. Specific somatoform disorder in the general population. Psychosomatics. 2003;44(4):304-11.
8. Steinbrecher N, Koerber S, Frieser D, Hiller W. The prevalence of medically unexplained symptoms in primary care. Psychosomatics. 2011;52(3):263-71.
9. Creed F, Barsky A. A systematic review of the epidemiology of somatisation disorder and hypochondriasis. Journal of psychosomatic research. 2004;56(4):391-408.
10. Leiknes KA, Finset A, Moum T, Sandanger I. Current somatoform disorders in Norway: prevalence, risk factors and comorbidity with anxiety, depression and musculoskeletal disorders. Social psychiatry and psychiatric epidemiology. 2007;42(9):698-710.
11. Leiknes KA, Finset A, Moum T, Sandanger I. Course and predictors of medically unexplained pain symptoms in the general population. Journal of psychosomatic research. 2007;62(2):119-28.
12. De Waal MWM, Arnold IA, Eekhof JAH, Van Hemert AM. Somatoform disorders in general practice. Prevalence, functional impairment and comorbidity with

anxiety and depressive disorders. British Journal of Psychiatry. 2004;184(6):470-6.

13. Morschitzky H. Somatoforme Störungen: Diagnostik, Konzepte und Therapie Bei Körpersymptomen Ohne Organbefund. 2 ed: Springer; 2007.
14. Lowe B, Spitzer RL, Williams JB, Mussell M, Schellberg D, Kroenke K. Depression, anxiety and somatization in primary care: syndrome overlap and functional impairment. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30(3):191-9.
15. Pieh C, Lahmann C, Heymann FV, Tritt K, Loew T, Busch V, Probst T. [Prevalence and comorbidity of somatoform disorder in psychosomatic inpatients: a multicentre study]. Z Psychosom Med Psychother. 2011;57(3):244-50.
16. Association AP. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.: DSM 5 2013.
17. Sharma MP, Manjula M. Behavioural and psychological management of somatic symptom disorders: an overview. International review of psychiatry (Abingdon, England). 2013;25(1):116-24.
18. olde Hartman TC, Borghuis MS, Lucassen PL, van de Laar FA, Speckens AE, van Weel C. Medically unexplained symptoms, somatisation disorder and hypochondriasis: course and prognosis. A systematic review. Journal of psychosomatic research. 2009;66(5):363-77.
19. van Noorden MS, van Fenema EM, van der Wee NJ, van Rood YR, Carlier IV, Zitman FG, Giltay EJ. Predicting outcomes of mood, anxiety and somatoform disorders: the Leiden routine outcome monitoring study. J Affect Disord. 2012;142(1-3):122-31.
20. Steinbrecher N, Hiller W. Course and prediction of somatoform disorder and medically unexplained symptoms in primary care. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33(4):318-26.
21. Wittchen HU, Muller N, Pfister H, Winter S, Schmidtkunz B. [Affective, somatoform and anxiety disorders in Germany--initial results of an additional federal survey of "psychiatric disorders"]. Gesundheitswesen. 1999;61 Spec No:S216-22.
22. Bundesamt S. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung Bonn: Statistisches Bundesamt; 2010 [cited 2015 7.5.]. Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-

install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_104/53/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_132/D.946/14322.

23. Kleinstäuber M, Thomas, P, Witthöft, M, Hiller, W. Kognitive Verhaltenstherapie bei medizinisch unerklärten Körperbeschwerden und somatoformen Störungen. 1 ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
24. Stekel W. Nervöse Angstzustände und ihre Behandlung. 1 ed. Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg; 1908.
25. Birbaumer NS, R. F. Wachen, Aufmerksamkeit und Schlafen. In: Schmidt RF, Schaible, H.-G., editor. Neuro- und Sinnesphysiologie. 5 ed. Heidelberg: Springer; 2006. p. 374-99.
26. Müller H. Funktionen und Modelle der selektiven Aufmerksamkeit. In: Karnath H-O, Thier, P., editor. Neuropsychologie. 1 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2003. p. 239-53.
27. Pennebaker JW. The Psychology of Physical Symptoms. 1 ed. New York Springer; 1982.
28. Barsky AJ. Amplification, somatization, and the somatoform disorders. Psychosomatics. 1992;33(1):28-34.
29. Rief W, Broadbent E. Explaining medically unexplained symptoms-models and mechanisms. Clinical psychology review. 2007;27(7):821-41.
30. Rief W, Barsky AJ. Psychobiological perspectives on somatoform disorders. Psychoneuroendocrinology. 2005;30(10):996-1002.
31. Brosschot JF, Gerin W, Thayer JF. The perseverative cognition hypothesis: A review of worry, prolonged stress-related physiological activation, and health. Journal of psychosomatic research. 2006;60(2):113-24.
32. Watson D, Pennebaker JW. Health complaints, stress, and distress: exploring the central role of negative affectivity. Psychological review. 1989;96(2):234-54.
33. Ursin H, Eriksen HR. The cognitive activation theory of stress. Psychoneuroendocrinology. 2004;29(5):567-92.
34. Ursin H, Eriksen H. Cognitive activation theory of stress, sensitization, and common health complaints. Annals of the New York Academy of Sciences. 2007;1113:304-10.
35. Hallman DM, Ekman AH, Lyskov E. Changes in physical activity and heart rate variability in chronic neck-shoulder pain: monitoring during work and leisure time. International archives of occupational and environmental health. 2013.

36. Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, Coutinho SV. V. Stress and irritable bowel syndrome. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2001;280(4):G519-24.
37. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. Psychoneuroendocrinology. 2000;25(1):1-35.
38. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. Jama. 1992;267(9):1244-52.
39. Buijs RM, Van Eden CG. The integration of stress by the hypothalamus, amygdala and prefrontal cortex: balance between the autonomic nervous system and the neuroendocrine system. Progress in brain research. 2000;126:117-32.
40. Melin B, Lundberg U. A biopsychosocial approach to work-stress and musculosketal disorders. Journal of Psychophysiology. 1997;11(3):238-47.
41. Kokonyei G, Jozan A, Morgan A, Szemenyei E, Urban R, Reinhardt M, Demetrovics Z. Perseverative thoughts and subjective health complaints in adolescence: Mediating effects of perceived stress and negative affects. Psychology & health. 2015;30(8):969-86.
42. Janssens KA, Riese H, Van Roon AM, Hunfeld JA, Groot PF, Oldehinkel AJ, Rosmalen JG. Are Cardiac Autonomic Nervous System Activity and Perceived Stress Related to Functional Somatic Symptoms in Adolescents? The TRAILS Study. PloS one. 2016;11(4):e0153318.
43. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. Seminars in arthritis and rheumatism. 2000;29(4):217-27.
44. Kapfhammer HP. [Somatization--somatoform disorders--etiopathological models]. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. 2001;69(2):58-77.
45. Sharpe M, Bass C. Pathophysiological mechanisms in somatization. International Review of Psychiatry. 1992;4(1):81-97.
46. Fliege H, Rose M, Arck P, Walter OB, Kocalevent RD, Weber C, Klapp BF. The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. Psychosomatic medicine. 2005;67(1):78-88.

47. Andrews J, Ali N, Pruessner JC. Reflections on the interaction of psychogenic stress systems in humans: the stress coherence/compensation model. Psychoneuroendocrinology. 2013;38(7):947-61.
48. Lazarus RS, Folkman S. Stress, Appraisal, and Coping. 1 ed: Springer Publishing Company; 1984.
49. Jerusalem M. Persönliche Ressourcen, Vulnerabilität und Stresserleben. 1 ed: Verlag für Psychologie C.J. Hogrefe; 1990.
50. McCrae RR, John OP. An introduction to the five-factor model and its applications. Journal of personality. 1992;60(2):175-215.
51. Hensch T, Strobel, A. Differentiellpsychologische Aspekte und ihr Nutzen für die klinische Psychologie. In: Wittchen HU, Hoyer J, editors. Klinische Psychologie & Psychotherapie 2ed. Berlin Heidelberg: Springer 2011. p. 170-91.
52. Thomsen DK, Mehlsen MY, Olesen F, Hokland M, Viidik A, Avlund K, Zachariae R. Is there an association between rumination and self-reported physical health? A one-year follow-up in a young and an elderly sample. Journal of behavioral medicine. 2004;27(3):215-31.
53. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual: mechanisms leading to disease. Archives of internal medicine. 1993;153(18):2093-101.
54. Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. Stress (Amsterdam, Netherlands). 2007;10(2):109-20.
55. Houtveen JH, van Doornen LJ. Medically unexplained symptoms and between-group differences in 24-h ambulatory recording of stress physiology. Biological psychology. 2007;76(3):239-49.
56. Laederach-Hofmann K, Ruddel H, Mussgay L. Pathological baroreceptor sensitivity in patients suffering from somatization disorders: do they correlate with symptoms? Biological psychology. 2008;79(2):243-9.
57. Pollatos O, Dietel A, Herbert BM, Wankner S, Wachsmuth C, Henningsen P, Sack M. Blunted autonomic reactivity and increased pain tolerance in somatoform patients. Pain. 2011;152(9):2157-64.
58. Puzanovova M, Arbogast PG, Smith CA, Anderson J, Diedrich A, Walker LS. Autonomic activity and somatic symptoms in response to success vs. failure on a cognitive task: A comparison of chronic abdominal pain patients and well children. Journal of psychosomatic research. 2009;67(3):235-43.

59. Tak LM, Janssens KA, Dietrich A, Slaets JP, Rosmalen JG. Age-specific associations between cardiac vagal activity and functional somatic symptoms: a population-based study. Psychotherapy and psychosomatics. 2010;79(3):179-87.
60. Tak LM, Rosmalen JG. Dysfunction of stress responsive systems as a risk factor for functional somatic syndromes. Journal of psychosomatic research. 2010;68(5):461-8.
61. Persson PB, Persson, A. B. Neurovegetative Regulation. In: Pape H-C, Kurtz, A., Silbernagl, S., editor. Physiologie. 7. ed. Stuttgart New York: Thieme; 2014. p. 865-82.
62. Neuhuber W. Autonomes Nervensystem. In: Benninghof D, editor. Anatomie. 2. 16. ed. München: Elsevier; 2004. p. 595-614.
63. Ziegler MG. 50 - Psychological Stress and the Autonomic Nervous System. In: Robertson D, editor. Primer on the Autonomic Nervous System. 2 ed. San Diego: Academic Press; 2004. p. 189-90.
64. Berntson GG, Cacioppo JT, Binkley PF, Uchino BN, Quigley KS, Fieldstone A. Autonomic cardiac control. III. Psychological stress and cardiac response in autonomic space as revealed by pharmacological blockades. Psychophysiology. 1994;31(6):599-608.
65. Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. Journal of Affective Disorders. 2000;61(3):201-16.
66. Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers Iii JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2012;36(2):747-56.
67. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Luzi C, Andreoli A. Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. Journal of psychosomatic research. 1993;37(1):19-32.
68. Nater UM, Ditzen, B., Ehlert, U. Stressabhängige körperliche Beschwerden. In: Wittchen HU, Hoyer, J., editor. Klinische Psychologie und Psychotherapie. 2 ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. p. 1040-52.
69. Fliege H, Rose M, Arck P, Levenstein S, Klapp BF. Validierung des “Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. Diagnostica. 2001;47(3):142-52.

70. Kocalevent RD, Hinz A, Brahler E, Klapp BF. [Regional and individual factors of stress experience in Germany: results of a representative survey with the perceived stress questionnaire (PSQ)]. Gesundheitswesen. 2011;73(12):829-34.
71. Schulz P, Schlotz W. Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Streß (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung. Diagnostica. 1999;45(1):8-19.
72. Satow L. Stress- und Coping-Inventar (SCI): Test- und Skalendokumentation 2012 [cited 2016 07.09.]. Available from: http://www.drsatow.de/tests/stress-und-coping-inventar.html.
73. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. Journal of hypertension. 1999;17(6):719-34.
74. DeCaro JA. Beyond catecholamines: Measuring autonomic responses to psychosocial context. American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council. 2016;28(3):309-17.
75. Macefield VG. Sympathetic microneurography. Handbook of clinical neurology. 2013;117:353-64.
76. Kingston L, Claydon L, Tumilty S. The effects of spinal mobilizations on the sympathetic nervous system: a systematic review. Manual therapy. 2014;19(4):281-7.
77. Kelsey RM. Beta-adrenergic cardiovascular reactivity and adaptation to stress: the cardiac pre-ejection period as an index of effort. In: Wright RA, Gendolla, G.H.E., editor. How motivation affects cardiovascular response: mechanisms and applications. Washington, DC: American Psychological Association; 2012. p. 43–60.
78. Malhotra S, Fernandez SF, Fallavollita JA, Canty JM, Jr. Prognostic Significance of Imaging Myocardial Sympathetic Innervation. Current cardiology reports. 2015;17(8):62.
79. Nagy T, van Lien R, Willemsen G, Proctor G, Efting M, Fulop M, Bardos G, Veerman EC, Bosch JA. A fluid response: Alpha-amylase reactions to acute laboratory stress are related to sample timing and saliva flow rate. Biological psychology. 2015;109:111-9.
80. Robertson D. 56 - Clinical Assessment of Autonomic Failure. In: Robertson D, editor. Primer on the Autonomic Nervous System 2ed. San Diego: Academic Press; 2004. p. 213-6.

81. Franchini KG, Cowley Jr AW. 34 - Autonomic Control of Cardiac Function. In: Robertson D, editor. Primer on the Autonomic Nervous System. 2 ed. San Diego: Academic Press; 2004. p. 134-8.
82. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. European Heart Journal. 1996;17(3):354-81.
83. Berntson GG, Cacioppo JT, Grossman P. Whither vagal tone. Biological psychology. 2007;74(2):295-300.
84. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. The American journal of cardiology. 1993;72(11):821-2.
85. Thayer JF, Sternberg E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006;1088:361-72.
86. Schrader J, Gödecke, A., Kelm, M. . Das Herz. In: Pape H-C, Kurtz, A., Silbernagl, S., editor. Physiologie. 7 ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2014. p. 171-211.
87. Berntson GG, Thomas Bigger J, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Van Der Molen MW. Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. Psychophysiology. 1997;34(6):623-48.
88. Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. Psychophysiology. 1993;30(2):183-96.
89. Hottenrott K. Grundlagen zur Herzfrequenzvariabilität und Anwendungsmöglichkeiten im Sport. In: Hottenrott K, editor. Herzfrequenzvariabilität im Sport - Prävention, Rehabilitation und Training. 1 ed. Hamburg: Czwalina; 2002. p. 9-26.
90. Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. Biological psychology. 2007;74(2):263-85.
91. Gilbey MP. 27 - Entrainment of Sympathetic Rhythms. In: Robertson D, editor. Primer on the Autonomic Nervous System 2ed. San Diego: Academic Press; 2004. p. 114-5.

92. Heponiemi T, Elovainio M, Pulkki L, Puttonen S, Raitakari O, Keltikangas-Jarvinen L. Cardiac autonomic reactivity and recovery in predicting carotid atherosclerosis: the cardiovascular risk in young Finns study. Health Psychol. 2007;26(1):13-21.
93. Huikuri HV, Jokinen V, Syvanne M, Nieminen MS, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Koistinen JM, Kauma H, Kesaniemi AY, Majahalme S, Niemela KO, Frick MH. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1999;19(8):1979-85.
94. Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification: a study in type 1 diabetic patients and the general population. Diabetes care. 2001;24(6):1108-14.
95. Guidi G, Pollonini L, Dacso CC, Iadanza E. A multi-layer monitoring system for clinical management of Congestive Heart Failure. BMC medical informatics and decision making. 2015;15 Suppl 3:S5.
96. Lin YC, Lin YH, Lo MT, Peng CK, Huang NE, Yang CC, Kuo TB. Novel application of multi dynamic trend analysis as a sensitive tool for detecting the effects of aging and congestive heart failure on heart rate variability. Chaos (Woodbury, NY). 2016;26(2):023109.
97. Piccirillo G, Magri D, Naso C, di Carlo S, Mois EA, De Laurentis T, Torrini A, Matera S, Nocco M. Factors influencing heart rate variability power spectral analysis during controlled breathing in patients with chronic heart failure or hypertension and in healthy normotensive subjects. Clinical science (London, England : 1979). 2004;107(2):183-90.
98. Jarczok MN, Koenig J, Li J, Mauss D, Hoffmann K, Schmidt B, Fischer JE, Thayer JF. The Association of Work Stress and Glycemic Status Is Partially Mediated by Autonomic Nervous System Function: Cross-Sectional Results from the Mannheim Industrial Cohort Study (MICS). PloS one. 2016;11(8):e0160743.
99. Franca da Silva AK, Penachini da Costa de Rezende Barbosa M, Marques Vanderlei F, Destro Christofaro DG, Marques Vanderlei LC. Application of Heart Rate Variability in Diagnosis and Prognosis of Individuals with Diabetes Mellitus: Systematic Review. Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc. 2016;21(3):223-35.

100. Ong ME, Lee Ng CH, Goh K, Liu N, Koh ZX, Shahidah N, Zhang TT, Fook-Chong S, Lin Z. Prediction of cardiac arrest in critically ill patients presenting to the emergency department using a machine learning score incorporating heart rate variability compared with the modified early warning score. Critical care (London, England). 2012;16(3):R108.
101. Kapfhammer HP. [The relationship between depression, anxiety and heart disease - a psychosomatic challenge]. Psychiatria Danubina. 2011;23(4):412-24.
102. Yeh TC, Kao LC, Tzeng NS, Kuo TB, Huang SY, Chang CC, Chang HA. Heart rate variability in major depressive disorder and after antidepressant treatment with agomelatine and paroxetine: Findings from the Taiwan Study of Depression and Anxiety (TAISDA). Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2016;64:60-7.
103. Cohen H, Benjamin J, Geva AB, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. Psychiatry Res. 2000;96(1):1-13.
104. Kemp AH, Quintana DS. The relationship between mental and physical health: insights from the study of heart rate variability. International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology. 2013;89(3):288-96.
105. Koenig J, Kemp AH, Feeling NR, Thayer JF, Kaess M. Resting state vagal tone in borderline personality disorder: A meta-analysis. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2016;64:18-26.
106. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. Journal of hypertension. 1999;17(11):1589-99.
107. Stolarz K, Staessen JA, Kuznetsova T, Tikhonoff V, State D, Babeanu S, Casiglia E, Fagard RH, Kawecka-Jaszcz K, Nikitin Y, European Project on Genes in Hypertension I. Host and environmental determinants of heart rate and heart rate variability in four European populations. Journal of hypertension. 2003;21(3):525-35.
108. Quintana DS, Heathers JA. Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. Frontiers in psychology. 2014;5:805.

109. Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Wirtz PH, Zimmermann-Viehoff F, Thomas A, Perschel FH, Arck PC, Deter HC. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. European journal of applied physiology. 2010;109(2):201-11.
110. Hynynen E, Konttinen N, Kinnunen U, Kyrolainen H, Rusko H. The incidence of stress symptoms and heart rate variability during sleep and orthostatic test. European journal of applied physiology. 2011;111(5):733-41.
111. Lucini D, Di Fede G, Parati G, Pagani M. Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects. Hypertension. 2005;46(5):1201-6.
112. Nolan RP, Kamath MV, Floras JS, Stanley J, Pang C, Picton P, Young QR. Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. American heart journal. 2005;149(6):1137.
113. Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, Boni SM, Paik M, Bigger Jr JT, Steinman RC, Gorman JM. Effect of mental stress throughout the day on cardiac autonomic control. Biological psychology. 1994;37(2):89-99.
114. Goldstein DS, Bentho O, Park MY, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. Experimental physiology. 2011;96(12):1255-61.
115. Schubert C, Lambertz M, Nelesen RA, Bardwell W, Choi JB, Dimsdale JE. Effects of stress on heart rate complexity--a comparison between short-term and chronic stress. Biological psychology. 2009;80(3):325-32.
116. Berntson GG, Cacioppo JT, Fieldstone A. Illusions, arithmetic, and the bidirectional modulation of vagal control of the heart. Biological psychology. 1996;44(1):1-17.
117. Feeney J, Kenny RA. The impact of prior exposure to stressful life events and current perceived stress on heart rate variability in older adults: Results from the Irish longitudinal study on ageing. Psychoneuroendocrinology. 2015;61:51.
118. Dishman RK, Nakamura Y, Garcia ME, Thompson RW, Dunn AL, Blair SN. Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology. 2000;37(2):121-33.

119. Evans S, Seidman LC, Tsao JC, Lung KC, Zeltzer LK, Naliboff BD. Heart rate variability as a biomarker for autonomic nervous system response differences between children with chronic pain and healthy control children. Journal of pain research. 2013;6:449-57.
120. Hipwell AE, Keenan K, Marsland A. Exploring psychophysiological markers of vulnerability to somatic illnesses in females. Journal of pediatric psychology. 2009;34(9):1030-9.
121. Koenig J, Jarczok MN, Ellis RJ, Hillecke TK, Thayer JF. Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: A systematic review. European journal of pain. 2013.
122. Koenig J, Jarczok MN, Ellis RJ, Warth M, Hillecke TK, Thayer JF. Lowered Parasympathetic Activity in Apparently Healthy Subjects with Self-Reported Symptoms of Pain: Preliminary Results from a Pilot Study. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain. 2014.
123. Huang WL, Liao SC, Yang CC, Kuo TB, Chen TT, Chen IM, Gau SS. Measures of Heart Rate Variability in Individuals With Somatic Symptom Disorder. Psychosomatic medicine. 2016.
124. Koenig J, Falvay D, Clamor A, Wagner J, Jarczok MN, Ellis RJ, Weber C, Thayer JF. Pneumogastric (Vagus) Nerve Activity Indexed by Heart Rate Variability in Chronic Pain Patients Compared to Healthy Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pain physician. 2016;19(1):E55-78.
125. Tak LM, Riese H, de Bock GH, Manoharan A, Kok IC, Rosmalen JG. As good as it gets? A meta-analysis and systematic review of methodological quality of heart rate variability studies in functional somatic disorders. Biological psychology. 2009;82(2):101-10.
126. Tracy LM, Ioannou L, Baker KS, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Giummarra MJ. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. Pain. 2016;157(1):7-29.
127. Kroenke K, Spitzer RL, deGruy FV, 3rd, Hahn SR, Linzer M, Williams JB, Brody D, Davies M. Multisomatoform disorder. An alternative to undifferentiated somatoform disorder for the somatizing patient in primary care. Archives of general psychiatry. 1997;54(4):352-8.

128. Angelovski A, Sattel H, Henningsen P, Sack M. Heart rate variability predicts therapy outcome in pain-predominant multisomatoform disorder. Journal of psychosomatic research. 2016;83:16-21.
129. Mostoufi SM, Afari N, Ahumada SM, Reis V, Wetherell JL. Health and distress predictors of heart rate variability in fibromyalgia and other forms of chronic pain. Journal of psychosomatic research. 2012;72(1):39-44.
130. Hallman DM, Olsson EM, von Scheele B, Melin L, Lyskov E. Effects of heart rate variability biofeedback in subjects with stress-related chronic neck pain: a pilot study. Applied psychophysiology and biofeedback. 2011;36(2):71-80.
131. Buchholz K. Psychophysiologische Reagibilität und psychologische Merkmale von jungen salzsensitiven Normotonikern eine Studie zur Ätiopathogenese der essentiellen Hypertonie [Dissertation]. Berlin: Freie Universität 1998.
132. Asmundson GJ, Stein MB. Vagal attenuation in panic disorder: an assessment of parasympathetic nervous system function and subjective reactivity to respiratory manipulations. Psychosomatic medicine. 1994;56(3):187-93.
133. Ritz T, Bosquet Enlow M, Schulz SM, Kitts R, Staudenmayer J, Wright RJ. Respiratory sinus arrhythmia as an index of vagal activity during stress in infants: respiratory influences and their control. PloS one. 2012;7(12):e52729.
134. Buchholz K, Schachinger H, Wagner M, Sharma AM, Deter HC. Reduced vagal activity in salt-sensitive subjects during mental challenge. American journal of hypertension. 2003;16(7):531-6.
135. Zimmermann-Viehoff F, Weber CS, Merswolken M, Rudat M, Deter HC. Low anxiety males display higher degree of salt sensitivity, increased autonomic reactivity, and higher defensiveness. American journal of hypertension. 2008;21(12):1292-7.
136. Kotani K, Takamasu K, Tachibana M. Respiratory-phase domain analysis of heart rate variability can accurately estimate cardiac vagal activity during a mental arithmetic task. Methods of information in medicine. 2007;46(3):376-85.
137. Moriguchi A, Otsuka A, Kohara K, Mikami H, Katahira K, Tsunetoshi T, Higashimori K, Ohishi M, Yo Y, Ogihara T. Spectral change in heart rate variability in response to mental arithmetic before and after the beta-adrenoceptor blocker, carteolol. Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society. 1992;2(4):267-70.

138. Sharpley CF, Kamen P, Galatsis M, Heppel R, Veivers C, Claus K. An examination of the relationship between resting heart rate variability and heart rate reactivity to a mental arithmetic stressor. Applied psychophysiology and biofeedback. 2000;25(3):143-53.
139. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science. 1981;213(4504):220-2.
140. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? Journal of the American College of Cardiology. 1989;14(5):1139-48.
141. Heathers JA. Everything Hertz: methodological issues in short-term frequency-domain HRV. Front Physiol. 2014;5:177.
142. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. The American journal of physiology. 1985;248(1 Pt 2):H151-3.
143. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Neurovegetative regulation and cardiovascular diseases. Annali italiani di medicina interna : organo ufficiale della Societa italiana di medicina interna. 1991;6(4 Pt 2):460-9.
144. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circulation research. 1986;59(2):178-93.
145. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Sandrone G, Rimoldi O, Malfatto G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension. 1984;2(3):S383-5.
146. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. The American journal of physiology. 1990;258(4 Pt 2):H967-76.

147. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. The American journal of physiology. 1985;249(4 Pt 2):H867-75.
148. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, Saleem A, Holmes C, Pechnik S, Sharabi Y. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society. 2007;4(12):1523-9.
149. Ahmed MW, Kadish AH, Parker MA, Goldberger JJ. Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. Journal of the American College of Cardiology. 1994;24(4):1082-90.
150. Hopf HB, Skyschally A, Heusch G, Peters J. Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. Anesthesiology. 1995;82(3):609-19.
151. Kemp AH, Quintana DS. The relationship between mental and physical health: Insights from the study of heart rate variability. International Journal of Psychophysiology. 2013;89(3):288-96.
152. Fischer HF, Tritt K, Klapp BF, Fliege H. Faktorstruktur und psychometrische Eigenschaften des ICD-10–Symptom-Rating (ISR) an Stichproben psychosomatischer Patienten. Psychother Psych Med. 2010;60(08):307-15.
153. Löwe B, Spitzer, R., Zipfel, S., Herzog, W. Manual Komplettversion und Kurzform Autorisierte deutsche Version des „Prime MD Patient Health Questionnaire (PHQ)“. 2 ed. Karlsruhe: Pfitzer; 2002.
154. Tritt K, von Heymann F, Zaudig M, Zacharias I, Söllner W, Loew T. Entwicklung des Fragebogens »ICD-10-Symptom-Rating« (ISR). Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie. 2008;54(4):409-18.
155. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, Van den Bergh P, van Os J, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J, Group CD. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol. 2011;21(10):718-79.

156. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. Psychosomatic medicine. 2002;64(2):258-66.

157. Tritt K, Von Heymann, F., Zaudig, M., Söllner, W., Klapp, B., Loew, T., Bühner, M. Der Fragebogen ICD-10-Symptom-Rating (ISR). Kurzdarstellung der Normierung. Institut für Qualitätsentwicklung in der Psychotherapie und Psychosomatik. 2010.

158. Rief W, Auer C. Is somatization a habituation disorder? Physiological reactivity in somatization syndrome. Psychiatry Research. 2001;101(1):63-74.

159. Houtveen JH, Rietveld S, de Geus EJ. Exaggerated perception of normal physiological responses to stress and hypercapnia in young women with numerous functional somatic symptoms. Journal of psychosomatic research. 2003;55(6):481-90.

160. White RS, Jiang J, Hall CB, Katz MJ, Zimmerman ME, Sliwinski M, Lipton RB. Higher Perceived Stress Scale scores are associated with higher pain intensity and pain interference levels in older adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2014;62(12):2350-6.

161. Kocalevent RD, Levenstein S, Fliege H, Schmid G, Hinz A, Brahler E, Klapp BF. Contribution to the construct validity of the Perceived Stress Questionnaire from a population-based survey. Journal of psychosomatic research. 2007;63(1):71-81.

162. Gass JJ, Glaros AG. Autonomic dysregulation in headache patients. Applied psychophysiology and biofeedback. 2013;38(4):257-63.

163. Felber Dietrich D, Schindler C, Schwartz J, Barthelemy JC, Tschopp JM, Roche F, von Eckardstein A, Brandli O, Leuenberger P, Gold DR, Gaspoz JM, Ackermann-Liebrich U, Team S. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2006;8(7):521-9.

164. Park SB, Lee BC, Jeong KS. Standardized tests of heart rate variability for autonomic function tests in healthy Koreans. The International journal of neuroscience. 2007;117(12):1707-17.

165. von Holzen JJ, Capaldo G, Wilhelm M, Stute P. Impact of endo- and exogenous estrogens on heart rate variability in women: a review. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2016;19(3):222-8.
166. Weissman A, Lowenstein L, Tal J, Ohel G, Calderon I, Lightman A. Modulation of heart rate variability by estrogen in young women undergoing induction of ovulation. European journal of applied physiology. 2009;105(3):381-6.
167. Yang SG, Mlcek M, Kittnar O. Estrogen can modulate menopausal women's heart rate variability. Physiological research. 2013;62 Suppl 1:S165-71.
168. Mairbäurl H. Leistungsphysiologie. In: Kurtz A, Pape, H.-C., Silbernagl, S., editor. Physiologie. 7 ed. Stuttgart: Thime Verlag; 2014. p. 672-99.
169. Furholz M, Radtke T, Roten L, Tanner H, Wilhelm I, Schmid JP, Saner H, Wilhelm M. Training-related modulations of the autonomic nervous system in endurance athletes: is female gender cardioprotective? European journal of applied physiology. 2013;113(3):631-40.
170. Sandercock GRH, Bromley, P. D., Brodie, D. A. Effects of Exercise on Heart Rate Variability: Inferences from Meta-Analysis. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2005;37(3):433-9.
171. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. Critical reviews in biomedical engineering. 1993;21(3):245-311.
172. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation. 1991;84(2):482-92.
173. Brosschot JF, Gerin W, Thayer JF. The perseverative cognition hypothesis: a review of worry, prolonged stress-related physiological activation, and health. Journal of psychosomatic research. 2006;60(2):113-24.
174. Boeckle M, Schrimpf M, Liegl G, Pieh C. Neural correlates of somatoform disorders from a meta-analytic perspective on neuroimaging studies. NeuroImage Clinical. 2016;11:606-13.
175. Petzke F. CNS processing of pain in functional somatic syndromes. Der Schmerz. 2010;24(2):146-55.
176. Browning M, Fletcher P, Sharpe M. Can neuroimaging help us to understand and classify somatoform disorders? A systematic and critical review. Psychosomatic medicine. 2011;73(2):173-84.

177. Benarroch EE. 4 - Central Autonomic Control. In: Robertson D, editor. Primer on the Autonomic Nervous System. 2 ed. San Diego: Academic Press; 2004. p. 17-9.
178. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. European journal of pain. 2005;9(4):463-.
179. Gundel H, Valet M, Sorg C, Huber D, Zimmer C, Sprenger T, Tolle TR. Altered cerebral response to noxious heat stimulation in patients with somatoform pain disorder. Pain. 2008;137(2):413-21.
180. Ward J. The student's guide to cognitive neuroscience. 3 ed. New York: Psychology Press; 2015.
181. LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 1988;8(7):2517-29.
182. Sotres-Bayon F, Bush DE, LeDoux JE. Emotional perseveration: an update on prefrontal-amygdala interactions in fear extinction. Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY). 2004;11(5):525-35.
183. Thayer JF, Siegle GJ. Neurovisceral integration in cardiac and emotional regulation. IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society. 2002;21(4):24-9.
184. Seminowicz DA, Davis KD. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. Pain. 2006;120(3):297-306.
185. Ekman P. An argument for basic emotions. Cognition and Emotion. 1992;6(3-4):169-200.
186. Lazarus RS. Emotion and Adaptation. 1 ed: Oxford University Press; 1991.
187. Campbell J, Ehlert U. Acute psychosocial stress: does the emotional stress response correspond with physiological responses? Psychoneuroendocrinology. 2012;37(8):1111-34.
188. Mauss IB, Levenson RW, McCarter L, Wilhelm FH, Gross JJ. The tie that binds? Coherence among emotion experience, behavior, and physiology. Emotion (Washington, DC). 2005;5(2):175-90.
189. Whitehead WE. Assessing the effects of stress on physical symptoms. Health Psychol. 1994;13(2):99-102.

190. Oldehinkel AJ, Ormel J, Bosch NM, Bouma EM, Van Roon AM, Rosmalen JG, Riese H. Stressed out? Associations between perceived and physiological stress responses in adolescents: the TRAILS study. Psychophysiology. 2011;48(4):441-52.

191. Denson TF, Spanovic M, Miller N. Cognitive appraisals and emotions predict cortisol and immune responses: a meta-analysis of acute laboratory social stressors and emotion inductions. Psychol Bull. 2009;135(6):823-53.

192. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2016;64:288-310.

193. Kraemer HC, Kazdin AE, Offord DR, Kessler RC, Jensen PS, Kupfer DJ. Coming to terms with the terms of risk. Archives of general psychiatry. 1997;54(4):337-43.

194. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. The American journal of physiology. 1999;277(6 Pt 2):H2233-9.

195. Ritz T, Dahme B. Implementation and interpretation of respiratory sinus arrhythmia measures in psychosomatic medicine: practice against better evidence? Psychosomatic medicine. 2006;68(4):617-27.

196. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. Biological psychiatry. 2010;67(11):1067-74.

6. Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle 1 Einflussfaktoren der HRV

Einflussfaktor	Veränderung der HRV
Alter	Abnahme mit zunehmendem Alter (97, 106, 107, 164)
Geschlecht	Frauen zeigen höhere HRV-Werte als Männer (107, 164), wobei es Hinweise gibt, dass sich die Werte ab dem 50. Lebensjahr angleichen (106, 194)
Sportliche Aktivität	Regelmäßige körperliche Aktivität steigert die HRV (106, 107, 163)
Atmung	Atemfrequenz (107, 195) und Tidalvolumen korrelieren negativ mit der HRV(195)
BMI	Senkt die HRV (106, 107, 163)
Chronischer Alkoholkonsum	Senkt die HRV (106, 107, 163)
Kaffeekonsum	Senkt die HRV (107)
Rauchen	Senkt die HRV (106, 107, 163)
Tricyclische Antidepressiva	Senken die HRV (196)
Vegetativ regulierte Prozesse	Wasseraufnahme steigert die HRV (108)

Tabelle 2 Rekrutierte Probanden und Ausschlussursachen

Probanden	Ausschlussursachen	Anzahl
Eingeschlossene		138
davon Ausgeschlossene		12
Davon wegen	Unzureichender Deutschkenntnisse	1
	Vorhofflimmern	1
	Technischer Probleme (fehlerhafte Messung, Programmfehler)	6
	Unvollständiger Fragebögen	4

Tabelle 3 Stichprobencharakterisierung der Studienteilnehmer im Vergleich zwischen Patientengruppe (PG) und Kontrollgruppe (KG): Verteilung der Diagnosen nach F45.-, Demographie, Bildungsniveau, Gesundheitsverhalten, weiblicher Hormonstatus, Komorbiditäten, Medikation

	PG n=64	**KG** n=62	**p**
Diagnosen nach F45.-			
Anhaltende Schmerzstörung (n; %)	41 (64,1%)	-	-
Somatoforme autonome Funktionsstörung (n; %)	15 (23,4%)	-	-
Somatisierungsstörung, (n; %)	8 (12,5%)	-	-
Alter (Jahre)	47	32	**
Geschlecht (w., n; %)	34 (53%)	37 (60%)	n.s.
Bildungsniveau			***
Noch in der Berufsausbildung (n; %)	2 (3,1%)	19 (30,6%)	
Lehre, Fachschule (n; %)	43 (67,2%)	13 (21%)	
Meister (n; %)	1 (1,6%)	2 (3,2%)	
Fachhochschule, Universität (n; %)	15 (23,4%)	28 (45,2%)	
Ohne Berufsabschluss (n; %)	3 (4,7%)	0 (0%)	
Body-Mass-Index (kg/m^2)	23,71	22,22	*
Sportliche Aktivität (min/Woche)	30,0	150,0	***
kein Sport (n; %)	30 (46,9%)	11 (17,7%)	***
keine Angabe (n; %)	0	1 (1,6%)	n.s.
Raucher (n; %)	29 (45,3%)	14 (22,6%)	**
Alkoholkonsum			***
Keiner (n; %)	36 (56,3%)	15 (24,2%)	
ca. 1-2 Bier/1-2 Gläser Wein pro Woche (n; %)	17 (26,6%)	24 (38,7%)	
ca. 3-7 Bier/3-7 Gläser Wein pro Woche (n; %)	9 (14,1%)	18 (29,0%)	
mehr als 1 Bier/Wein am Tag (n; %)	2 (3,1%)	3 (4,8%)	
keine Angabe (n; %)	0	2 (3,2%)	
Kaffeekonsum (Tassen/d)	2	2,25	n.s.
Weiblicher Hormonstatus			
Einnahme von Östrogenpräparaten (n; % der Frauen)	5 (14,7%)	7 (18,9%)	n.s
Menopause (n; % der Frauen)	13 (38,2%)	10 (27,0%)	n.s.
Komorbiditäten			
Depressive Episode/Anpassungsstörung (n; %)	36 (56,3%)	-	-
Angst-/Panikstörung (n; %)	8 (12,5%)	-	-
Arterieller Hypertonus (n; %)	10 (15,6%)	4 (6,5%)	n.s.
Koronare Herzerkrankung (n; %)	2 (3,1%)	0	n.s.
Diabetes mellitus (n; %)	2 (3,1%)	1 (1,6%)	n.s.
Medikation			
Antidepressiva (n; %)	26 (41,3%)	3 (4,8%)	***
Betablocker (n; %)	12 (18,8%)	0	***

Chi-Quadrat bzw. Mann-Whitney-U-Test zur Darstellung von Gruppenunterschieden vor der Untersuchung. Werte sind, wenn nicht anders indiziert, als Median angegeben. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, n.s. $p>0.05$

Tabelle 4 Ergebnisse des ISR, PHQ-D und PSQ-20 im Vergleich zwischen Patientengruppe (PG) und Kontrollgruppe (KG)

Skalen ISR	**PG** n=63		**KG** n=60		**p**
	MW±SD	Median	MW±SD	Median	
somatoformes Syndrom	1,46±1,04	1,33	0,10±0,28	0,00	***
depressives Syndrom	1,85±1,13	1,75	0,49±0,64	0,25	***
Angstsyndrom	1,57±1,14	1,50	0,32±0,57	0,00	***
Skalen PHQ-D	**PG**		**KG**		**p**
	MW±SD	Median	MW±SD	Median	
somatische Symptome	13,31±5,44	13 (n= 42)	2,83±2,84	2 (n= 57)	***
Depressivität	11,16±6,76	10 (n= 62)	2,77±3,65	2 (n= 60)	***
Stress	7,37±4,47	6 (n= 27)	2,77±2,69	2 (n= 57)	***
Skalen PSQ-20	**PG** n=64		**KG** n=62		**p**
	MW±SD	Median	MW±SD	Median	
Summe Stresserleben	54,22±22,71	55,83	36,26±17,78	33,33	***
Anspannung	61,98±25,36	63,33	39,86±19,12	36,67	***
Sorgen	48,44±28,89	50,00	26,12±20,94	20,00	***
Freude	39,48±26,96	33,33	66,12±21,64	66,67	***
Anforderungen	45,94±22,57	46,67	44,42±23,53	46,67	n.s.

Mann-Whitney-U-Test bzw. T-Test zur Darstellung von Gruppenunterschieden. ISR ICD-10-Symptom-Rating, PHQ-D deutsche Version Patient Health Questionnaire, PSQ-20 Perceived Stress Questionnaire 20, MW±SD Mittelwert±Standardabweichung. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, n.s. $p>0.05$

Tabelle 5 HRV-Werte (SDNN, RMSSD, LF-HRV, HF-HRV) der Patienten- und Kontrollgruppe in den fünf Phasen des Belastungstests

	Atmung	Ruhe 1	Manometer Test	Rechentest	Ruhe 2	Zeiteffekt	Gruppeneffekt	Zeit x Gruppe
SDNN [ms]						***	**	n.s.
PG (n=64)	3,65±0,34	3,87±0,34	3,78±0,36	3,82±0,33	3,84±0,40			
KG (n=62)	3,86±0,37	4,05±0,40	3,92±0,34	4,03±0,39	4,07±0,39			
RMSSD [ms]						*	**	n.s.
PG (n=64)	3,56±0,47	3,66±0,39	3,68±0,38	3,61±0,42	3,64±0,44			
KG (n=62)	3,78±0,45	3,84±0,45	3,81±0,41	3,83±0,45	3,86±0,42			
LF-HRV [ms^2]						***	**	n.s.
PG (n=64)	5,58±0,91	6,25±0,94	6,07±0,98	6,16±0,96	6,26±1,11			
KG (n=62)	6,14±1,01	6,82±1,01	6,29±0,94	6,56±0,95	6,80±1,08			
HF-HRV [ms^2]						**	**	n.s.
PG (n=64)	5,51±1,12	5,81±0,96	5,67±1,03	5,66±0,97	5,79±1,13			
KG (n=62)	6,02±1,16	6,25±1,03	6,09±1,00	6,19±1,10	6,19±1,06			

Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung zur Darstellung von Zeit- und Gruppeneffekten. Werte als Mittelwert±Standardabweichung angegeben. PG Patientengruppe, KG Kontrollgruppe, SDNN Standart Deviation of NN Intervals, RMSSD Root Mean Square of Successive Differences, HF high frequency, LF low frequency.* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, n.s. $p>0.05$

Tabelle 6 HRV-Werte (SDNN, RMSSD, LF-HRV, HF-HRV) der Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern

	Männer (n=55)	Frauen (n=71)	Geschlechtereffekt	Gruppe x Geschlecht	Zeit x Geschlecht	Zeit x Gruppe x Geschlecht
SDNN [ms]			n.s.	*	**	n.s.
PG (n=64)	3,73±0,60	3,85±0,06				
KG (n=62)	4,07±0,07	3,93±0,05				
RMSSD [ms]			n.s.	*	*	n.s.
PG (n=64)	3,55±0,07	3,70±0,06				
KG (n=62)	3,92±0,07	3,76±0,06				
LF-HRV [ms^2]			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PG (n=64)	5,92±0,16	6,19±0,15				
KG (n=62)	6,69±0,17	6,41±0,14				
HF-HRV [ms^2]			n.s.	*	n.s.	n.s.
PG (n=64)	5,46±0,17	5,89±0,16				
KG (n=62)	6,38±0,18	5,99±0,15				

Dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung zur Darstellung eines moderierenden Einflusses des Geschlechts. Werte als Mittelwert±Standardabweichung angegeben. PG Patientengruppe, KG Kontrollgruppe, SDNN Standart Deviation of NN Intervals, RMSSD Root Mean Square of Successive Differences, HF high frequency, LF low frequency.* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, n.s. $p>0.05$

Tabelle 7 Interkorrelation der HRV-Werte (SDNN, RMSSD, LF-HRV, HF-HRV) der Patientengruppe in den fünf Testphasen

	SDNN-A	**RMSSD-A**	**LF-A**	**HF-A**
SDNN-A	1,00	0,81*	0,77*	0,80*
RMSSD-A		1,00	0,56*	0,85*
LF-A			1,00	0,76*
HF-A				1,00
	SDNN-R1	**RMSSD-R1**	**LF-R1**	**HF-R1**
SDNN-R1	1,00	0,72*	0,82*	0,78*
RMSSD-R1		1,00	0,45*	0,78*
LF-R1			1,00	0,69*
HF-R1				1,00
	SDNN-R2	**RMSSD-R2**	**LF-R2**	**HF-R2**
SDNN-R2	1,00	0,82*	0,88*	0,88*
RMSSD-R2		1,00	0,56*	0,85*
LF-R2			1,00	0,76*
HF-R2				1,00
	SDNN-S1	**RMSSD-S1**	**LF-S1**	**HF-S1**
SDNN-S1	1,00	0,77*	0,80*	0,79*
RMSSD-S1		1,00	0,41*	0,73*
LF-S1			1,00	0,70*
HF-S1				1,00
	SDNN-S2	**RMSSD-S2**	**LF-S2**	**HF-S2**
SDNN-S2	1,00	0,63*	0,78*	0,74*
RMSSD-S2		1,00	0,56*	0,78*
LF-S2			1,00	0,77*
HF-S2				1,00

Pearson-Korrelationskoeffizient mit zweiseitiger Signifikanz. SDNN Standart Deviation of NN Intervals, RMSSD Root Mean Square of Successive Differences, HF high frequency, LF low frequency. A Atemphase, R1 Ruhephase 1, R2 Ruhephase 2, S1 Manometertest, S2 Kopfrechnen. * $p<0.01$

Tabelle 8 Interkorrelation der HRV-Werte (SDNN, RMSSD, LF-HRV, HF-HRV) der Kontrollgruppe in den fünf Testphasen

	SDNN-A	**RMSSD-A**	**LF-A**	**HF-A**
SDNN-A	1,00	0,83*	0,81*	0,85*
RMSSD-A		1,00	0,56*	0,93*
LF-A			1,00	0,72*
HF-A				1,00
	SDNN-R1	**RMSSD-R1**	**LF-R1**	**HF-R1**
SDNN-R1	1,00	0,84*	0,88*	0,79*
RMSSD-R1		1,00	0,63*	0,88*
LF-R1			1,00	0,67*
HF-R1				1,00
	SDNN-R2	**RMSSD-R2**	**LF-R2**	**HF-R2**
SDNN-R2	1,00	0,87*	0,85*	0,81*
RMSSD-R2		1,00	0,62*	0,85*
LF-R2			1,00	0,66*
HF-R2				1,00
	SDNN-S1	**RMSSD-S1**	**LF-S1**	**HF-S1**
SDNN-S1	1,00	0,79*	0,81*	0,83*
RMSSD-S1		1,00	0,52*	0,83*
LF-S1			1,00	0,71*
HF-S1				1,00
	SDNN-S2	**RMSSD-S2**	**LF-S2**	**HF-S2**
SDNN-S2	1,00	0,75*	0,83*	0,82*
RMSSD-S2		1,00	0,63*	0,78*
LF-S2			1,00	0,85*
HF-S2				1,00

Pearson-Korrelationskoeffizient mit zweiseitiger Signifikanz. SDNN Standart Deviation of NN Intervals, RMSSD Root Mean Square of Successive Differences, HF high frequency, LF low frequency. A Atemphase, R1 Ruhephase 1, R2 Ruhephase 2, S1 Manometertest, S2 Kopfrechnen. * $p<0.01$

6.2 Abbildungen

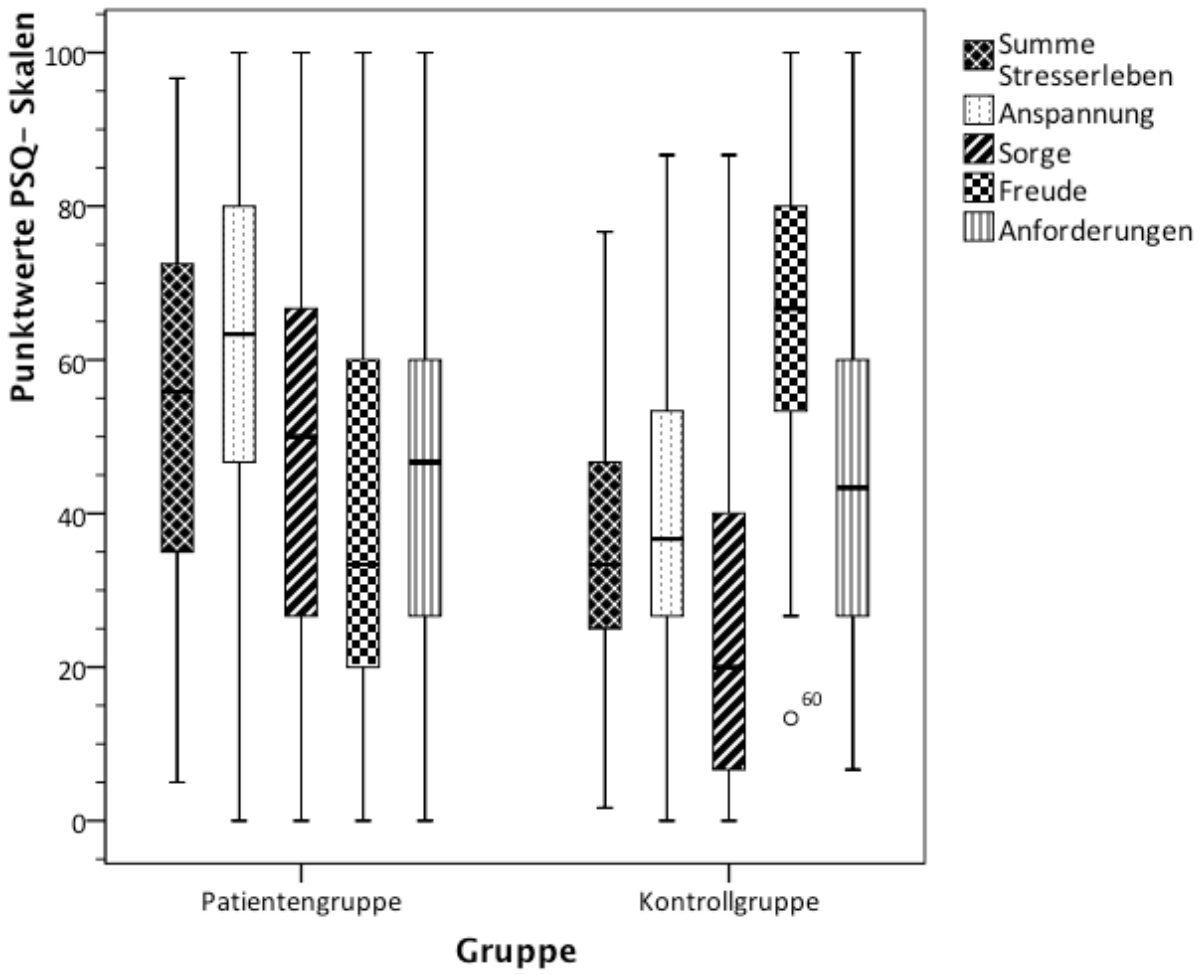

Abb. 9 Boxplot-Diagramm der Skalen Summe Stresserleben, Anspannung, Sorge, Freude und Anforderungen des PSQ-20 in der Patientengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe.

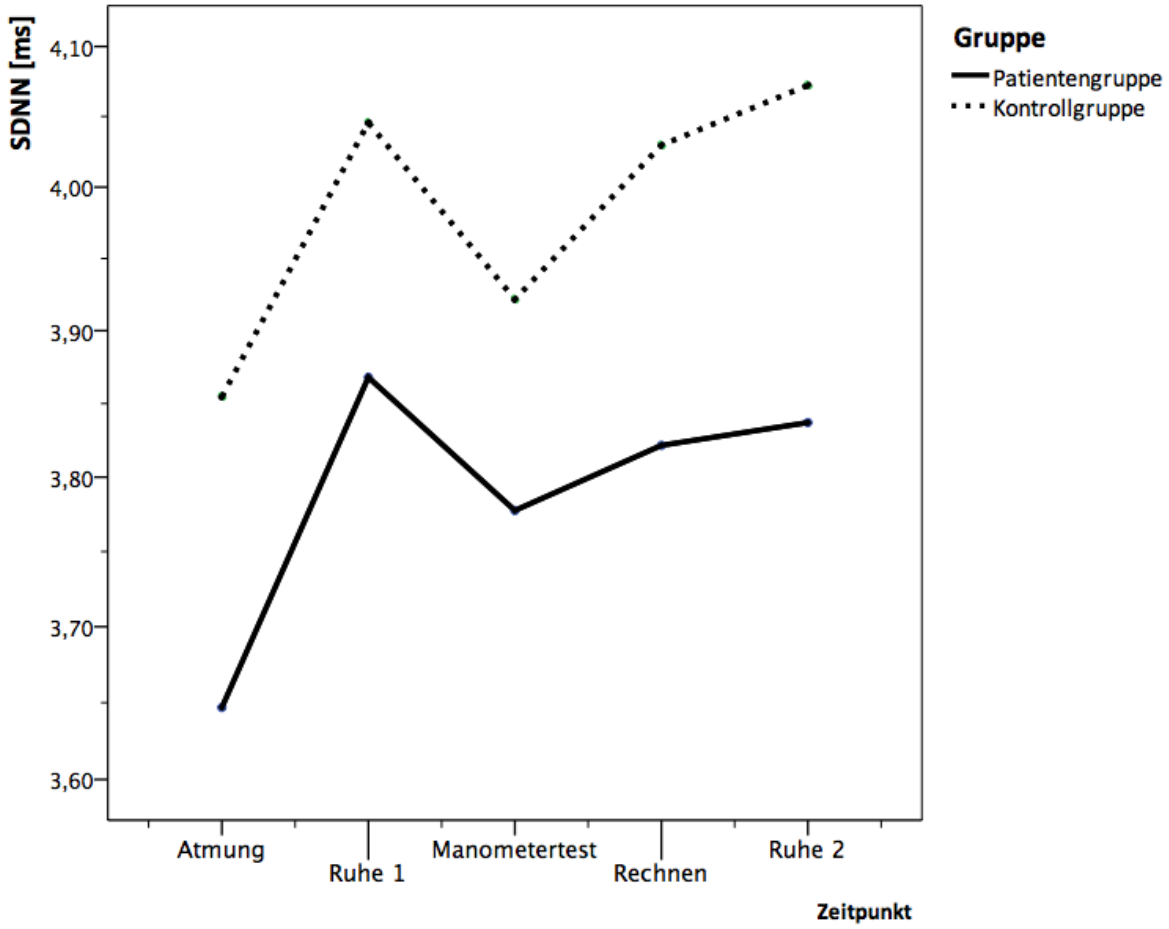

Abb. 10 SDNN der Patienten- und Kontrollgruppe während des Belastungstests. Abgebildet sind die Mittelwerte aus fünfminütigen Phasen (Atmung, Ruhe 1, Manometertest, Rechnen, Ruhe 2) im Zeitverlauf. Beide Gruppen zeigen eine signifikante stress-assoziierte Modulation des HRV-Parameters (F [3,602] = 31,125; $p < 0,001$), wobei die Kontrollgruppe signifikant höhere SDNN-Werte als die Patientengruppe (F [1] = 10,952; $p = 0,001$) aufweist.

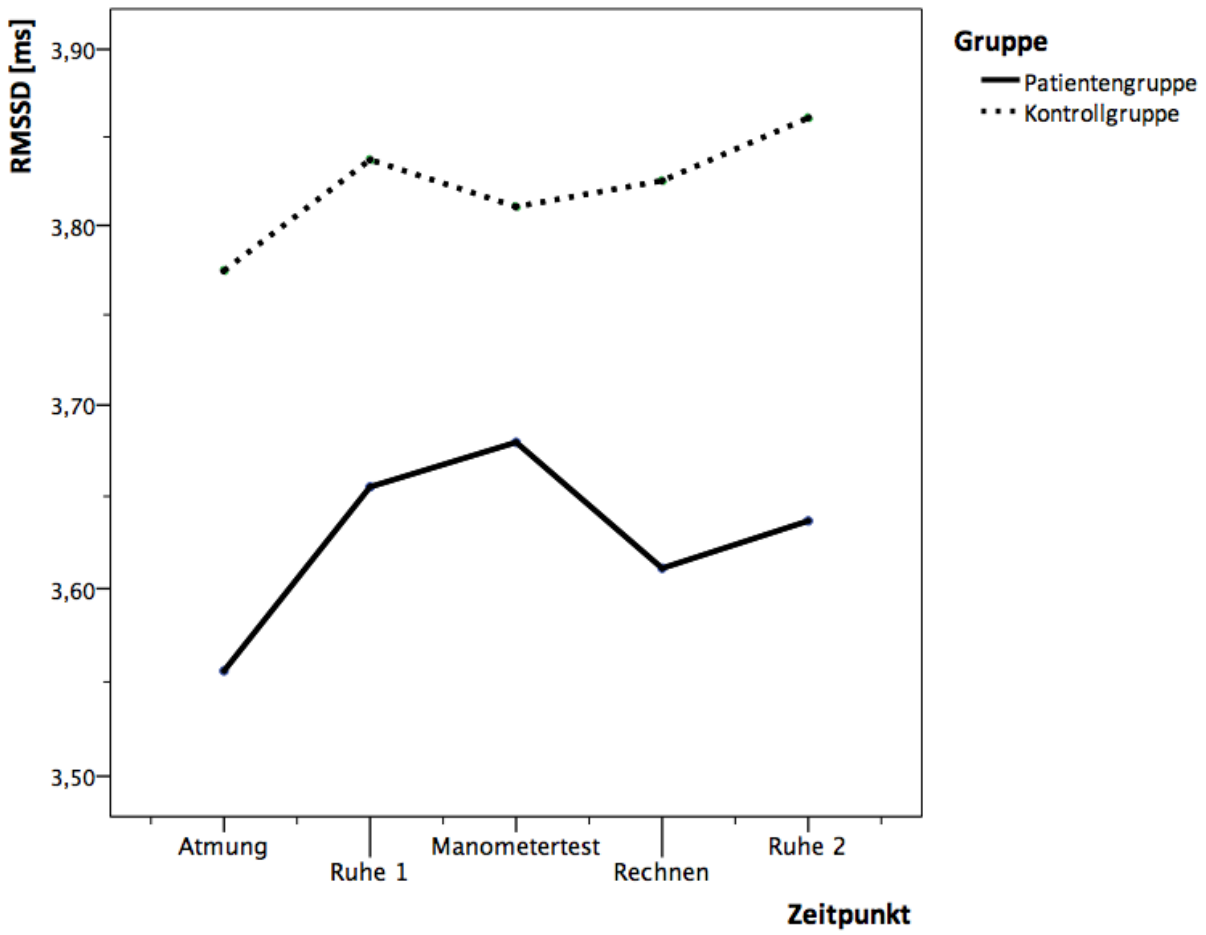

Abb. 11 RMSSD der Patienten- und Kontrollgruppe während des Belastungstests. Abgebildet sind die Mittelwerte aus fünfminütigen Phasen (Atmung, Ruhe 1, Manometertest, Rechnen, Ruhe 2) im Zeitverlauf. Beide Gruppen zeigen eine signifikante stress-assoziierte Modulation des HRV-Parameters (F [3,613] = 3,126; p = 0,018), wobei die Kontrollgruppe signifikant höhere RMSSD-Werte als die Patientengruppe (F [1] = 8,325; p = 0,005) aufweist.

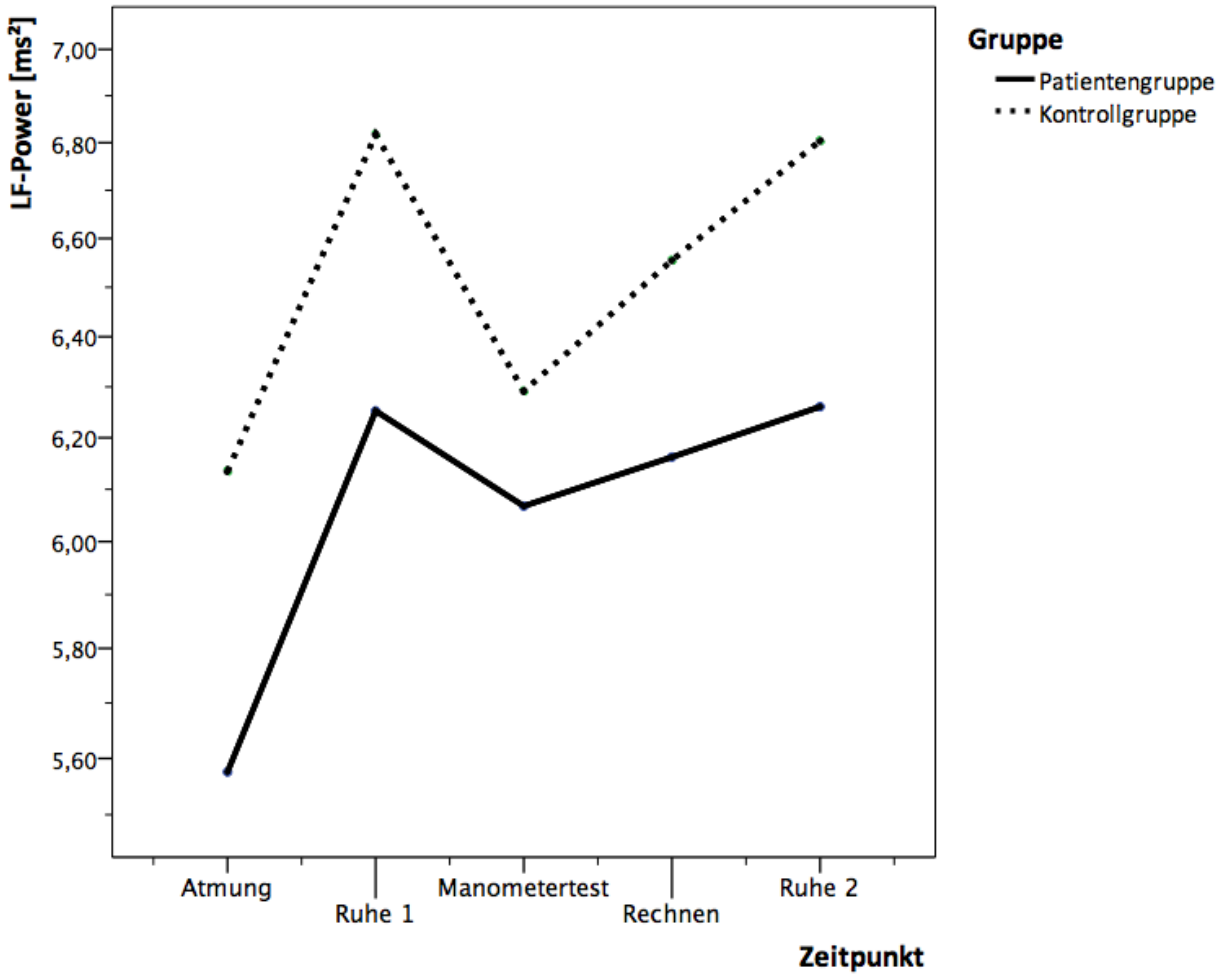

Abb. 12 LF-HRV der Patienten- und Kontrollgruppe während des Belastungstests. Abgebildet sind die Mittelwerte aus fünfminütigen Phasen (Atmung, Ruhe 1, Manometertest, Rechnen, Ruhe 2) im Zeitverlauf. Beide Gruppen zeigen eine signifikante stress-assoziierte Modulation des HRV-Parameters ($F\ [3,584] = 30,898$; $p < 0,001$), wobei die Kontrollgruppe signifikant höhere LF-HRV-Werte als die Patientengruppe ($F\ [1] = 8,963$; $p = 0,003$) aufweist.

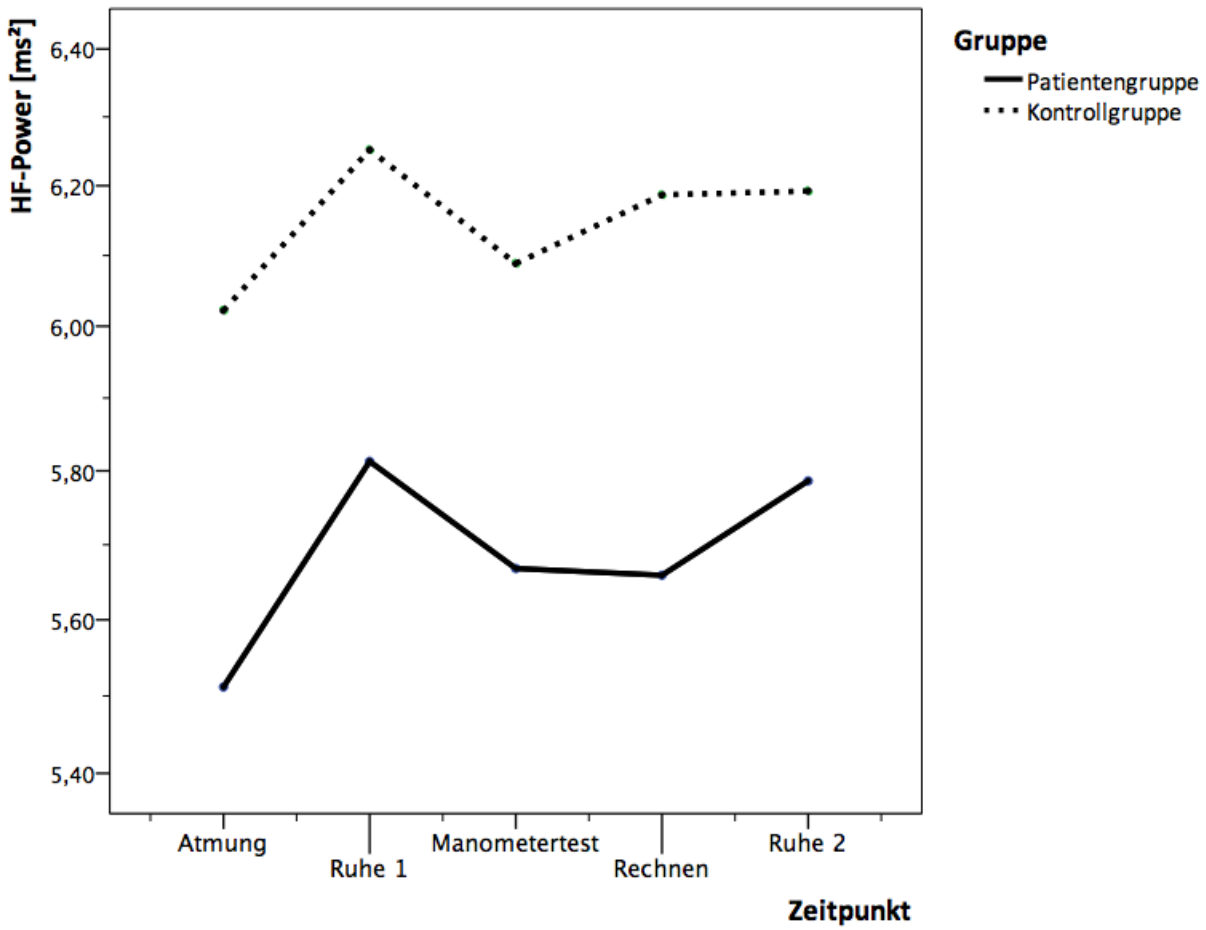

Abb. 13 HF-HRV der Patienten- und Kontrollgruppe während des Belastungstests. Abgebildet sind die Mittelwerte aus fünfminütigen Phasen (Atmung, Ruhe 1, Manometertest, Rechnen, Ruhe 2) im Zeitverlauf. Beide Gruppen zeigen eine signifikante stress-assoziierte Modulation des HRV-Parameters (F [3,60] = 4,170; p = 0,004), wobei die Kontrollgruppe signifikant höhere HF-HRV-Werte als die Patientengruppe (F [1] = 7,780; p = 0,006) aufweist.

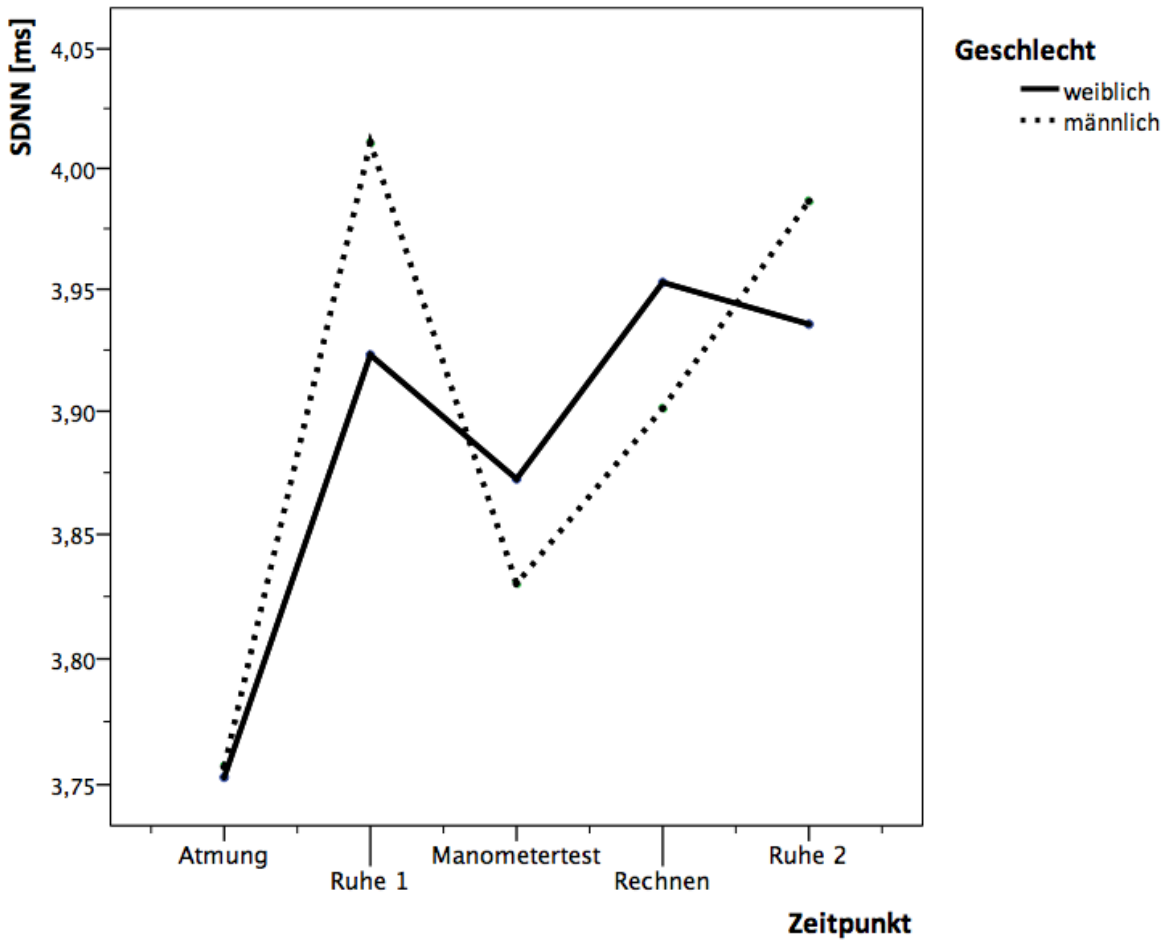

Abb. 14 SDNN männlicher und weiblicher Probanden während des Belastungstests. Abgebildet sind die Mittelwerte aus fünfminütigen Phasen (Atmung, Ruhe 1, Manometertest, Rechentest, Ruhe 2) im Zeitverlauf. Bei signifikantem Zeit- (F [3,611] = 32,07; $p < 0,001$) und nicht signifikantem Geschlechtereffekt tritt ein Interaktionseffekt von Zeit und Geschlecht auf (F [3,611] = 3,576; $p = 0,009$).

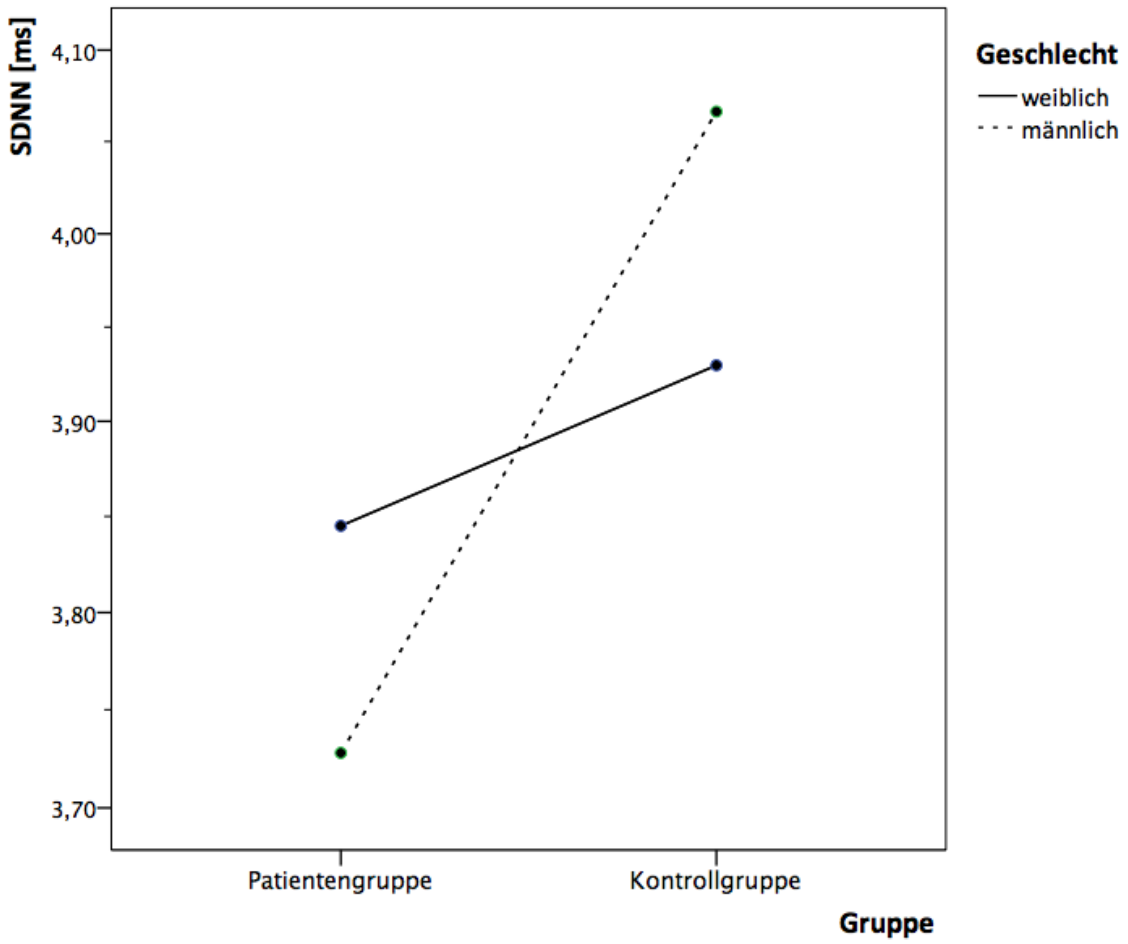

Abb. 15 SDNN männlicher und weiblicher Probanden im Gruppenvergleich. Abgebildet sind die Mittelwerte der gesamten Testungszeit. Bei signifikantem Gruppen- (F [1] = 12,933; p < 0,001) und nicht signifikantem Geschlechtereffekt tritt ein Interaktionseffekt von Gruppe und Geschlecht auf (F [1] = 4,657; p = 0,033), wobei männliche Probanden in der KG höhere und in der PG niedrigere SDNN-Werte im Vergleich zu weiblichen Probanden aufweisen.

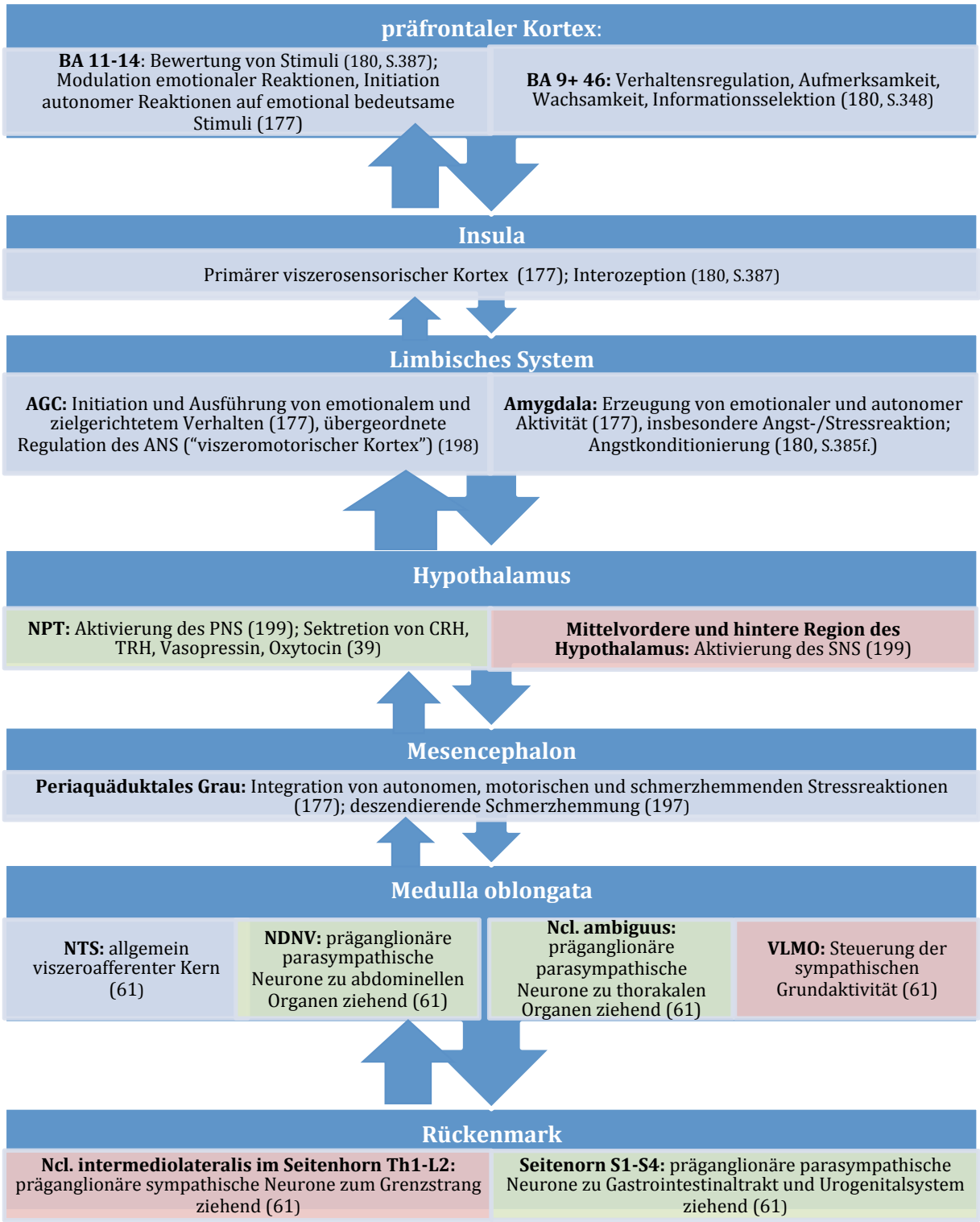

Abb. 16 Bestandteile des CAN. BA Brodmann-Areal, AGC anteriorer Gyrus cinguli, NPT Nucleus paravetricularis thalami, CRH Corticotropin-releasing hormone, TRH Thyreotropin-releasing hormone, SNS sympathisches Nervensystem, PNS parasympathisches Nervensystem, NTS Ncl. tractus solitarii, NDNV Ncl. dorsalis nervus vagi, VLMO ventrolaterale Medulla oblongata

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nora Kalckhoff versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wahrgenommener Stress und Herzratenvariabilität bei Patienten mit somatoformen Störungen im Verlauf eines standardisierten mentalen Belastungstests“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.
Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -*www.**icmje**.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.
Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

keine

8. Lebenslauf

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

9. Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle zunächst meiner Betreuerin PD Dr. med. Cora S. Weber für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende Betreuung danken. Ihr verdanke ich die Einführung in wissenschaftliches Arbeiten, Schreiben und Denken.

Weiterhin danke ich Klinikdirektor Professor Matthias Rose für die institutionelle Unterstützung der Medizinischen Klinik m. S. Psychosomatik.

Ganz besonderer Dank geht an meine Mitstreiter im psychophysiologischen Labor Katja Ehinger und Jan Böhme, die mit mir zusammen die Daten akquiriert und aufgearbeitet haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke auch Laurence Erdur für ihre geduldige und erhellende Einführung in Geheimnisse der Statistik und des SPSS.

Ich danke auch den Mitarbeitern der psychosomatischen Station des CBF für ihre Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten, insbesondere Dr. med. Maria Goedecker und den Psychologiepraktikanten.

Dr. Immo Curio danke ich für die freundliche Hilfe beim Lösen der technischen Probleme im Stresslabor.

Besonderer Dank gilt allen Probanden, die sich bereit erklärt haben, entgeltlos unser Projekt in ihrer Freizeit zu unterstützen.

Ich danke auch Florian Mieves für das geduldige Zuhören und Lesen dieser Arbeit.

Zuletzt danke ich für das Korrigieren der Arbeit Leonora Kutscha, meinem Vater Dr. Andreas Kalckhoff, Andreas Kühn, Richard Golnik und weiterhin meinem Bruder Tilman Kalckhoff für die Korrektur des englischen Abstracts.