

**Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie**

**Tübingen**

**Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie im Kindes- und**

**Jugendalter mit Poliklinik**

**Komm. Leiter: Professor Dr. M. Günter**

**Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität bei  
Jugendlichen mit Psychotischer Störung**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät der  
Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Melanie Mayer**

**aus**

**Filderstadt**

**2010**

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Klosinski
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Gawaz

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1	Psychotische Störung.....	6
1.1.1	Allgemeines .....	6
1.1.2	Leitsymptome.....	7
1.1.3	Häufigkeit .....	9
1.1.4	Verlauf.....	9
1.2	Klassifikation.....	10
1.2.1	ICD-10.....	10
1.2.2	DSM-IV .....	11
1.2.3	Subtypen nach ICD-10 und DSM-IV .....	11
1.3	Diagnostik.....	12
1.3.1	Diagnostische Verfahren.....	12
1.3.2	Ausschlussdiagnostik.....	13
1.4	Therapie .....	13
1.5	Ätiologie.....	16
1.6	Das autonome Nervensystem (ANS).....	16
1.6.1	Lokalisation von Emotion und Aufmerksamkeit.....	17
1.6.2	Verknüpfung von Affekten mit dem ANS.....	19
1.7	Was ist HRV? Definition, Parameter und klinische Bedeutung von HRV .....	21
1.7.1	Autonome Funktionsdiagnostik und HRV.....	21
1.7.2	HRV-Parameter .....	23
1.7.3	Einflussgrößen auf die HRV.....	26
1.7.4	HRV in der Klinik.....	26
1.8	HRV bei Psychotischer Störung und Fragestellung.....	28
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>30</b>
2.1	Patientenkollektiv.....	30
2.2	Datenerhebung.....	30

2.3	Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	31
2.3.1	Einteilung der Patienten in Fall- und Kontrollgruppe .....	31
2.3.2	Altersverteilung .....	32
2.3.3	Geschlechterverteilung .....	33
2.3.4	Medikamente .....	34
2.3.5	Beschreibung der Fallgruppe Jugendliche mit klinisch gesicherter Psychotischer Störung .....	37
2.3.6	Kontrollgruppe.....	38
2.4	EKG-Analyse .....	40
2.5	Datenweiterverarbeitung.....	40
2.6	Statistische Analyse.....	40
2.6.1	t-Test.....	41
2.6.2	Tukey-Kramer-Test HSD.....	41
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
3.1	Geschlecht, Alter und Medikamenteneinnahme der Patienten .....	43
3.1.1	Geschlecht .....	43
3.1.2	Alter.....	46
3.1.3	Medikamente .....	48
3.2	HRV-Parameter der Patienten.....	51
3.2.1	HRV-Parameter der Fall- und Kontrollgruppe im Vergleich .....	51
3.2.2	Signifikanzen der einzelnen Parameter.....	54
3.2.3	Ohne Medikamenteneinnahme .....	62
3.2.4	HRV-Parameter nach Geschlecht.....	63
3.2.5	HRV-Parameter nach Medikamenteneinnahme undifferenziert .....	70
3.2.6	HRV-Parameter nach Medikamenteneinnahme differenziert .....	72
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	82

3.3.1	Homogenität der Gruppen bezüglich Medikamenteneinnahme, Alter und Geschlecht.....	82
3.3.2	Fall- und Kontrollgruppe im Vergleich .....	83
3.3.3	Kollektiv.....	84
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>85</b>
4.1	Fragestellung.....	85
4.2	Darstellung und Aussage der Ergebnisse.....	85
4.2.1	HRV zwischen den Geschlechtern.....	87
4.2.2	HRV bei Jugendlichen mit unterschiedlicher medikamentöser Therapie .....	88
4.2.3	HRV bei Jugendlichen mit Psychose im Vergleich zu Jugendlichen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen.....	90
4.2.4	Alter.....	91
4.2.5	Schizophrenie / Psychose.....	91
4.3	Vor- und Nachteile im Vergleich zu anderen Studien und Methoden.....	92
4.4	Vergleich der Ergebnisse mit Ergebnissen in der Literatur .....	94
4.4.1	HRV bei Jugendlichen mit Psychose .....	94
4.4.2	Neuroleptika-Medikamenteneinnahme.....	95
4.4.3	Geschlecht .....	96
4.5	Schlussfolgerung .....	97
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>99</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>101</b>
	Abkürzungsverzeichnis .....	101
	Abbildungsverzeichnis.....	103
	Tabellenverzeichnis.....	106
	Literaturverzeichnis .....	107

## 1 EINLEITUNG

### 1.1 Psychotische Störung

#### 1.1.1 Allgemeines

Seit Eugen Bleuler wird unter dem Begriff der Schizophrenie, im Sinne der so genannten Grundsymptome, eine Störung des Denkens, der Affektivität und des Antriebs verstanden<sup>18</sup>. Den sich in Zerfahrenheit, Ambivalenz und Autismus äußernden Grundsymptomen hat Bleuler als akzessorische, nicht obligate Symptome Wahn, Halluzinationen und katatone Störungen nachgeordnet.<sup>119</sup>

Als Psychotische Störung werden im Folgenden, unabhängig von der Ätiologie, psychopathologische Syndrome mit folgenden Merkmalen bezeichnet:

1. einer tiefgreifenden Störung der Realitätsbeziehung,
2. Auftreten produktiver Symptome wie Wahn und Halluzinationen,
3. einem zeitlich intermittierenden Verlauf, der die Krankheit als Einbruch in die Kontinuität der Entwicklung, des Erlebens und Verhaltens erscheinen lässt.<sup>104</sup>

Es ist eine psychische Störung mit grundlegendem Wandel des eigenen Erlebens und des Außenbezuges; entweder im Rahmen einer organisch fassbaren Störung oder im Rahmen von Veränderungen des Gehirnstoffwechsels.<sup>85</sup>

Der Begriff Psychose wird oft unkorrekt mit Schizophrenie gleichgesetzt. So wenig die Ursache dieser Störungen bis heute bekannt ist, so heftig wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert, ob es sich um eine organisch ausgelöste, zum Beispiel genetisch bedingte Krankheit handelt, oder aber um eine auf Probleme zurückzuführende Störung, deren Wurzeln schon in frühester Kindheit zu suchen seien. Aktuell wird üblicherweise davon ausgegangen, dass bei bestehender Anfälligkeit psychodynamische Stressfaktoren (familiäre oder sonstige zwischenmenschliche Probleme, Trennungen, Verlust) zum Ausbruch der Krankheit führen können. Auch bei diesem "Vulnerabilitäts-Stress-Modell"

handelt es sich lediglich um eine Arbeitshypothese, die aber beim gegenwärtigen Wissensstand brauchbar erscheint<sup>81</sup>.

Eine Sondergruppe bilden drogeninduzierte Psychosen, die über den Wegfall der ursprünglich auslösenden Drogen hinweg andauern und vom Erscheinungsbild eher den schizophrenen als den organischen Psychosen entsprechen.

In dieser Studie hier handelt es sich hauptsächlich um schizophrene Psychosen bei Jugendlichen im Alter von 15-18 Jahren, die größtenteils auch als Erstmanifestation einer Schizophrenie gewertet werden können.

### **1.1.2 Leitsymptome**

Symptome: Wahnvorstellungen, Halluzinationen - üblicherweise akustische Halluzinationen in Form von miteinander sprechenden, Befehle erteilenden, schimpfenden oder die Handlungen des Erkrankten kommentierenden Stimmen, seltener Körperhalluzinationen, die auch als leibnahe oder coenästhetische Halluzinationen bezeichnet werden oder Geschmacks-/Geruchshalluzinationen (olfaktorische Halluzinationen).

Ich-Störungen bezeichnen eine Gruppe von Symptomen, die mit einem Verlust der Ich-Grenzen einhergehen. Beispielsweise ist der Kranke davon überzeugt, dass eigene Gedanken laut werden und von anderen gehört werden können, oder er vertritt die Vorstellung, fremde Gedanken lesen zu können. Häufig werden zufällige Ereignisse, zum Beispiel bedeutungslose Gesten zufällig getroffener Personen oder normale Radiomeldungen, mit einer Bedeutung für die eigene Person versehen. In diesen Gesten und Meldungen werden dann verschlüsselte Botschaften erkannt (zum Beispiel vom Geheimdienst), durch die einem etwas mitgeteilt werden soll. Man bezeichnet sie als Wahnwahrnehmungen. Der Wahn selbst ist durch eine objektive Falschheit, die subjektive Gewissheit und die Unverrückbarkeit gekennzeichnet. Das bedeutet, der Kranke ist keinerlei Argumenten zugänglich und wird unter keinen Umständen von seiner Vorstellungswelt abrücken, und sei sie von außen betrachtet noch so offensichtlich falsch (ver-rückte Sicht der Welt). Viele Betroffene halten sich für "Auserwählte", im positiven wie im negativen Sinne, je

nach Art der Stimmen oder Botschaften, so dass es für sie schlüssig ist, dass nur sie die Stimmen bzw. Botschaften hören können.

Eine Systematik erfolgte durch Kurt Schneider<sup>112</sup>, der das Vorhandensein mehrerer der genannten Symptome forderte, um von einer Schizophrenie sprechen zu können, wobei er Symptome ersten und zweiten Ranges unterschied, von denen jeweils eine unterschiedliche Zahl vorhanden sein musste. Heutige Diagnosemanuale (DSM-IV - in den angelsächsischen Ländern gebräuchlich - oder ICD-10 von der WHO) gehen ähnlich vor. Von der geschilderten Symptomatik, die oft als produktive oder positive Symptomatik bezeichnet wird, werden Negativsymptome unterschieden, die sich in Antriebs- und Kommunikationsarmut und teilweise kognitiven Defiziten äußern.

Negativsymptome schließen sich häufig an eine akute psychotische Phase an und sind schlechter behandelbar als produktive Symptome.

Da sich die Studie vor allem mit der Psychose im Jugendalter auseinandersetzt, wird hier noch einmal die spezielle Symptomatik dargestellt:

- Angstsymptome  
im Inhalt noch verschiedenartiger, betreffen eigene Gesundheit, sind „leibnah“  
speziell: Dymorphophobie, d.h. Vorstellungen über angebliche körperliche Fehler, die zu Beziehungsideen und wahnhafter Verarbeitung führen können
- Derealisationerscheinungen  
Einbeziehung der Außenwelt („Daseinswelt“) und entsprechender Personen in die Entfremdungssituation
- Denkstörungen  
Zerfahrenheit, Inkohärenz, Blockierung (Gefühl der Leere und Starrheit im Denken)
- Phantastische Wahnbildungen  
mit Verfolgungs- und Beeinflussungsideen (z.B. „kosmische“ Inhalte)

- Halluzinationen  
optische, akustische (taktile), mit motorischer Unruhe, unmotiviertem Weglaufen <sup>119</sup>
- Fakultative Symptome:  
Zwangsideen, Zwangsimpulse, Zwangshandlungen (Waschzwang, Laufzwang, Grübeln); motorische Stereotypen; Rituale

### **1.1.3 Häufigkeit**

Die schizophrenen Psychosen haben in der Kindheit eine äußerst niedrige Prävalenz: 4% der Gesamterkrankungen beginnen vor dem 14. Lebensjahr und nur 1% vor dem 10. Lebensjahr. Für die Erkrankungen vor der Adoleszenz ist die Prognose noch ungünstiger als bei Erkrankungen im Erwachsenenalter: Etwa 25% Totalremission und 25% Besserungen stehen 50% Chronifizierungen gegenüber.

Weltweit erkrankt rund 1% der Menschen an einer Psychose. Dabei sind zwischen den verschiedenen Kulturen keine oder nur geringe Unterschiede in der Häufigkeit bekannt. Die Ausformung der Symptome dagegen scheint häufig durch äußere Faktoren beeinflusst. Schizophrene (und möglicherweise auch andere psychische) Störungen in der Familie steigern die Wahrscheinlichkeit, selber eine schizophrene Psychose zu erleiden. Wenn ein Zwilling betroffen ist, beträgt die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung ca. 50%.

### **1.1.4 Verlauf**

In rund 25% bleibt es bei einer einmaligen psychotischen Episode. In allen anderen Fällen tendieren Psychosen ohne Behandlung zu einem phasischen Verlauf mit wiederkehrenden erneuten Ausbrüchen oder zu einer dauerhaften Störung.

Der Verlauf der Schizophrenien ist außerordentlich vielfältig.

Das Lebensalter bei der Erkrankung dient als prognostischer Faktor, wobei ein Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter günstigere Aussichten als der Erkrankungsbeginn vor und im Jugendalter aufweist.

## 1.2 Klassifikation

Im Kindes- und Jugendalter werden schizophrene, schizoaffektive, affektive und organische Psychosen<sup>119</sup> unterschieden.

### 1.2.1 ICD-10

Bemerkenswerterweise enthält die ICD-10 im Unterschied zur ICD-9 keine gesonderte Gruppe der für die Kindheit und Jugend typischen Psychosen. Dies dürfte zum Teil damit zusammenhängen, dass die nosologische Gültigkeit von Psychosen vor dem Schulalter mehr als zweifelhaft ist.

Tabelle 1 Schizophreniesymptome im Jugendalter aus Steinhausen<sup>119</sup>

MAS (ICD-9)	ICD-10	DSM-III-R
Schizophrene Psychosen (295)	Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (F2)	Schizophrenie (295)
Schizophrenia simplex (295.0)	Schizophrenia (F20)	Desorganisierter Typus (295.1)
Hebephrene Form (295.1)	Paranoide Schizophrenie (F20.0)	Katatoner Typus (295.2)
Katatone Form (295.2)	Hebephrene Schizophrenie (F20.1)	Paranoider Typus (295.3)
Paranoide Form (295.3)	Katatone Schizophrenie (F20.2)	Undifferenzierter Typus (295.9)
Akute schizophrene Episode (295.4)	Undifferenzierte Schizophrenie (F20.3)	Residualer Typus (295.6)
Latente Schizophrenie (295.5)	Postschizophrene Depression (F20.4)	
Schizophrene Rest- und Defektzustände (295.6)	Schizophrenes Residuum (F20.5)	
Schizoaffektive	Schizophrenia simplex	

Psychose (295.7)	(F20.6)	
Andere Schizophrenieformen (295.8)	Andere Schizophrenie (F20.8)	
Nicht näher bezeichnete Schizophrenieformen (295.9)	Nicht näher bezeichnete Schizophrenie (F20.9)	
	<i>Schizotype Störung (F21)</i>	
	<i>Anhaltende wahnhaftige Störungen (F22)</i>	
	<i>Vorübergehende akute psychotische Störungen (F23)</i>	
	<i>Induzierte wahnhaftige Störung (Folie à deux) (F24)</i>	
	<i>Schizoaffektive Störungen (F25)</i>	

### 1.2.2 DSM-IV

Die psychotische Störung fasst eine Gruppe von Störungen zusammen, bei denen mindestens eines der folgenden Symptome vorhanden sein muss:

1. Wahn
2. Halluzinationen
3. desorganisierte Sprechweise (z.B. häufiges Entgleisen oder Inkohärenz)
4. grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten<sup>110</sup>

Über die genaue Unterform der Psychose entscheiden dann der Zeitfaktor, die Pathogenese und die Kombination der Symptome.

### 1.2.3 Subtypen nach ICD-10 und DSM-IV

Nach DSM-IV wird die Psychotische Störung in folgende Subtypen aufgeteilt:

1. Schizophrenie
  - a) Paranoider Typus
  - b) Desorganisierter Typus
  - c) Katatoner Typus
  - d) Undifferenzierter Typus
  - e) Residualer Typus
2. Schizophreniforme Störung
3. Schizoaffektive Störung
4. Wahnhafte Störung
5. Kurze psychotische Störung
6. Gemeinsame Psychotische Störung
7. Substanzinduzierte Psychotische Störung
8. Nicht näher bezeichnete Psychotische Störung<sup>110</sup>

### **1.3 Diagnostik**

#### **1.3.1 Diagnostische Verfahren**

Die klassische Psychiatrie liefert bis zum heutigen Tage die Grundlagen für moderne Diagnosesysteme.<sup>121</sup> Sowohl für die Forschung als auch für die internationale Verständigung sind Skalen mit möglichst operational definierbaren Merkmalen eine Notwendigkeit.

Man bedient sich dabei freien, strukturierten und standardisierten Interviews<sup>82</sup>. Während bei der freien Interviewform es dem Interviewer überlassen bleibt, in welcher Reihenfolge er fragt und auf welche Weise er zu seinen Informationen kommt, werden beim strukturierten Interview hingegen die Reihenfolge der Fragen, ein Teil der Frageformulierungen und gewisse Bewertungsregeln für die Antworten des Patienten vorgegeben. Bei der standardisierten Form ist dies alles vollständig festgelegt. Anhand internationaler Diagnosen-Checklisten für DSM-IV und ICD-10-Diagnostik können die Kriterien, die für eine Psychose sprechen, überprüft werden.<sup>82</sup>

### **1.3.2 Ausschlussdiagnostik**

Bei einer Diagnosestellung einer Psychose muss man differentialdiagnostisch organische Ursachen ausschließen und in die verschiedenen Psychoseunterformen aufschlüsseln. Da es sich bei Kindern und Jugendlichen mit Psychose auch um eine Erstmanifestation einer Schizophrenie handeln kann, behandelt man dies zwar wie eine, nimmt als Diagnose aber Psychotische Störung, da man noch keinen typisch schizophrenen Verlauf aufzeigen kann.

### **1.4 Therapie**

Dem multifaktoriellen ätiopathogenetischen Bedingungsgefüge entspricht ein mehrdimensionaler Therapieansatz, der psychopharmakologische mit psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen verbindet.<sup>85</sup>

In der Akutphase liegt der Schwerpunkt auf der antipsychotischen Medikation, in der Stabilisierungsphase und der Phase der Rezidivprophylaxe bzw.

Symptomsuppression gewinnen auch die Psycho- und Soziotherapie zunehmend an Bedeutung.

Falls zudem Aggressivität, Suizidalität, Angst und psychomotorische Unruhe im Vordergrund stehen, wird eine dosisentsprechende Sedierung durch zusätzliche Gabe von:

Benzodiazepinen, z.B. Lorazepam

Melperon oder Pipamperon

Levomepromazin oder Chlorprothixen erreicht.

Im Vordergrund der psychopharmakologischen Behandlung psychotischer Patienten stehen die Neuroleptika.

Den antipsychotischen Effekt der klassischen Neuroleptika erklärt man sich mit einer Blockade mesolimbischer postsynaptischer Dopamin-D2-Rezeptoren und daran sich anschließenden adaptiven neuronalen Prozessen. In der Regel wird die Behandlung als Monotherapie durchgeführt.

Die Dosierung sollte so gewählt werden, dass ein ausreichender antipsychotischer Effekt und möglichst wenige Nebenwirkungen auftreten. Die

zunehmende Verbreitung der atypischen Neuroleptika mit ihrer guten extrapyramidalen Verträglichkeit wird möglicherweise diese Dosierungsaspekte in den Hintergrund drängen<sup>82</sup>.

Die atypischen Neuroleptika besitzen eine höhere mesolimbische Spezifität und Selektivität und wirken damit auch – im Gegensatz zu den klassischen Neuroleptika – gut bei der sogenannten Negativ-Symptomatik. Sie wirken nicht nur an dopaminergen Kanälen, sondern auch über die 5-HT-Rezeptoren, mit vor allem anticholinergem Nebenwirkung, sowie an den H1-Rezeptoren mit eher sedierender Wirkung, und an den Alpha-1-Rezeptoren mit vermehrt Tachykardien als Nebenwirkung.

Gängige atypische Neuroleptika sind hierbei:

Risperidon, Olanzapin, Ziprasidon, Clozapin, Zotepin, Quetiapin, Amisulprid.

Klassische Neuroleptika:

Benperidol, Haloperidol, Fluphenazin, Flupentixol, Perphenazin, Chlorpromazin, Perazin, Chlorprothixen, Levomepromazin.

Bei akuten Ängsten werden eventuell auch Benzodiazepine gegeben, deren Anwendung wegen der Suchtgefahr jedoch auf kurze Zeit, möglichst unter stationären Behandlungsbedingungen, beschränkt sein sollte.

Außerhalb akuter Phasen versucht man mit dauerhaft gegebenen Neuroleptika erneute Phasen zu verhindern. Begleitend sind soziotherapeutische Maßnahmen (Erhaltung des Arbeitsplatzes, beschützter Arbeitsplatz, betreutes Wohnen usw.), ergotherapeutische Maßnahmen (Aufbau von im Rahmen der Erkrankung verlorengegangenen Arbeitsfähigkeiten, Aufbau von Tagesstruktur, Durchführung einer Belastungserprobung) und Psychotherapie erforderlich.

Die unerwünschten Nebenwirkungen der klassischen Antipsychotika sind die EPS – die sogenannten Extrapyramidalen Störungen, die sich in Hyperkinesien (eingeteilt in Früh- und Spätdyskinesien), parkinsonähnlichen Bewegungsabläufen und Akathasien äußern. Unter atypischen Neuroleptika ist dieses Risiko nicht so hoch bzw. dosisabhängig, bei den typischen Neuroleptika ist dies die häufigste Nebenwirkung.

Im besonderen Fokus dieser Studie stehen die kardialen Nebenwirkungen der Neuroleptika:

- das Risiko für einen plötzlichen Herztod ist unter AP-Therapie insgesamt selten, gegenüber der Normalpopulation jedoch etwa 2fach erhöht.
- EKG-Veränderungen: QT-Verlängerung, Abflachung der T-Welle, und ST-Streckensenkung. Unter Clozapin sind in Einzelfällen Myokarditiden und eine Polyserositis beschrieben worden.
- QT-Verlängerung  
können durch eine Vielzahl von Medikamenten geschehen, darunter auch Antidepressiva und Antipsychotika. Medikamenteninduzierte Verlängerungen um >60 ms erhöhen das Risiko für Arrhythmien deutlich, auffällig sind bei derzeitigem Kenntnisstand QT-Werte >440 ms für Männer und >450 ms für Frauen.
- Die Verlängerung der QT-Zeit ist per se nicht als Risiko zu werten, ab QT >500 ms und insbesondere QT >600 ms steigt jedoch das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod deutlich an.
- Ein Auftreten der verlängerten QT-Zeit wurde beispielsweise unter Thioridazin, Chlorpromazin, Pimozid, Ziprasidon, Amisulprid und Olanzapin beobachtet.<sup>105</sup>
- Bei Neuroleptikagabe wurden auch allgemeine Herz-Rhythmusstörungen, wie z.B. Sinustachykardien, supraventrikuläre Tachykardien, Sinus-Bradykardien, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen sowie Kammerflimmern beobachtet. Die Störungen treten vor allem bei vorbestehenden organischen Herzerkrankungen auf.<sup>105</sup>

Über die Auswirkungen auf die Herzfrequenzvariabilität und somit das vegetative Nervensystem ist in den gängigen Lehrbüchern der psychiatrischen Pharmakotherapie noch wenig beschrieben. Erste Studien zeigen, dass atypische Neuroleptika wie z.B. Clozapin eine Verringerung der HRV bewirken.<sup>142</sup>

Es besteht die Vermutung, dass atypische Neuroleptika insgesamt eine Verminderung der HRV verursachen, bedingt durch die anticholinerge Wirkung,

die eine Verminderung des Parasympathikus bzw. Erhöhung des Sympathikus bewirkt. Eine sehr berühmte Nebenwirkung atypischer Neuroleptika ist z.B. die Mundtrockenheit, durch Verminderung des Speichelflusses, die besonders durch den Parasympathikus beeinflusst wird.

### **1.5 Ätiologie**

Auch für die Verursachung der Schizophrenie gilt angesichts einer noch nicht erfolgten allgemeingültigen und vollständigen Aufklärung die Annahme einer multifaktoriellen Genese, wobei allerdings biologische Faktoren im Vordergrund stehen.

Hierbei stehen vor allem

- genetische Disposition
- biochemische Faktoren
- neuroanatomische Hirnfunktionsstörungen
- psychosoziale Faktoren

im Vordergrund.<sup>119</sup>

### **1.6 Das autonome Nervensystem (ANS)**

Das vegetative, autonome Nervensystem steuert unwillkürlich und unbewusst die Tätigkeit der inneren Organe. Das innere Milieu des Körpers wird von ihm konstant (Homöostase) gehalten und an die jeweiligen Anforderungen angepasst. Es ist verantwortlich für lebenswichtige Funktionen wie Kreislauf, Atmung und Verdauung. Topografisch besteht das ANS aus einem zentralen und einem peripheren Anteil. Steuerungszentren wie der Hypothalamus und Bahnen in Hirnstamm und Rückenmark bilden den zentralen Anteil, afferente und efferente Nervenfasern den peripheren Teil.

Der efferente Anteil des ANS gliedert sich in Sympathikus und Parasympathikus. Diese wirken in einigen Organen wie dem Herzen antagonistisch, können sich aber auch gegenseitig verstärken oder über den anderen Teil dominieren.

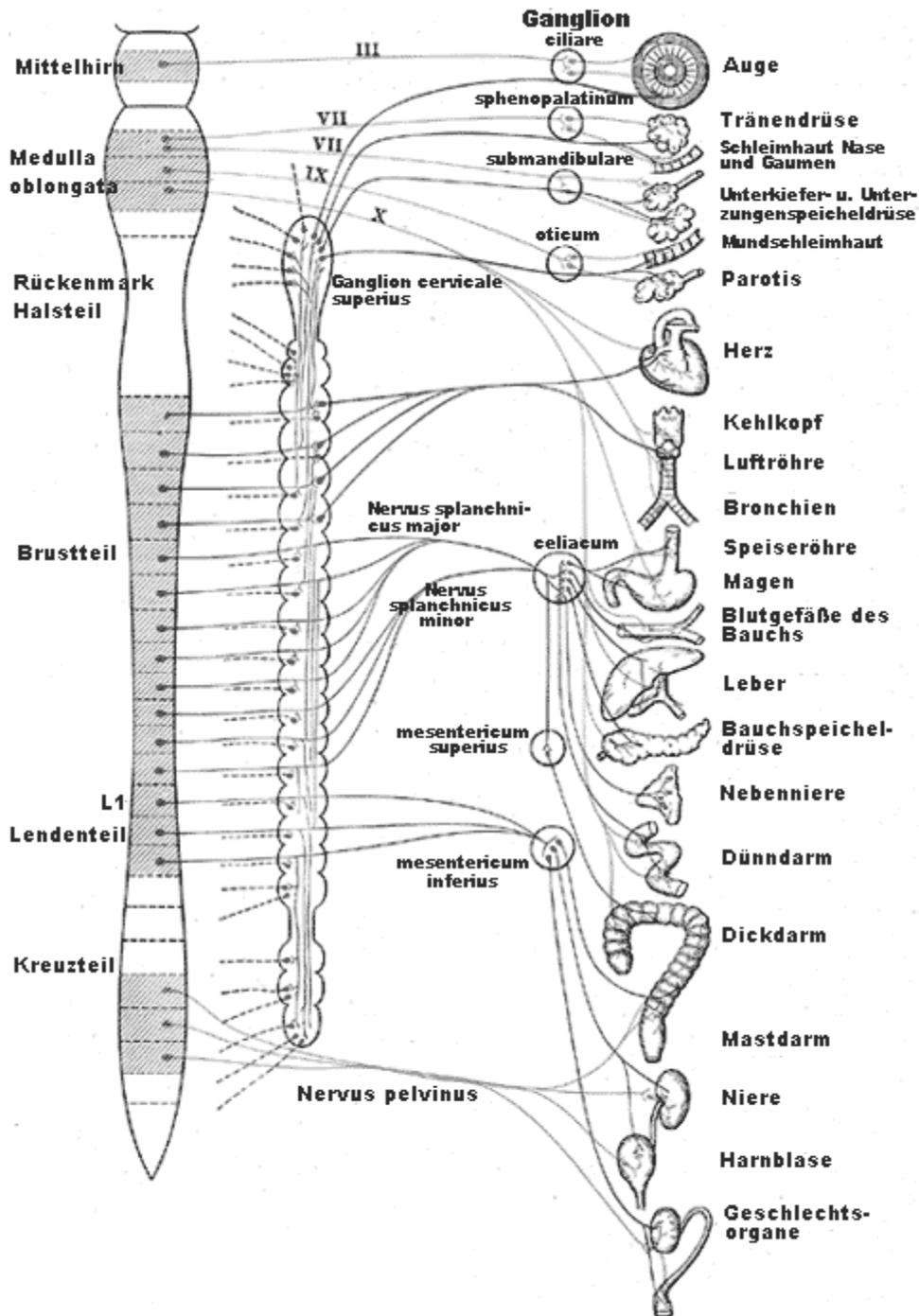


Abbildung 1 Das vegetative Nervensystem.

Henry Gray (1825–1861). Anatomy of the Human Body. 1918.

### 1.6.1 Lokalisation von Emotion und Aufmerksamkeit

Die Entstehung und Wahrnehmung von Emotionen findet im ZNS innerhalb komplexer Netzwerke statt, zu denen der präfrontale Kortex, die Amygdala, das

ventrale Striatum, der anteriore cinguläre Kortex (ACC), die Insel, der Hippokampus und andere limbische Regionen gehören.<sup>33</sup>

Der mediale präfrontale Kortex spielt bei der Verarbeitung von Emotionen eine wichtige Rolle. Zum Teil lassen sich spezifische Emotionen bestimmten Regionen zuordnen: so führt Angst in der Amygdala und Trauer im Bereich des subkallosen cingulären Kortex zu einer Aktivierung.<sup>95</sup>

Nach dem Modell eines emotionalen Netzwerks besteht emotionales Erleben aus den drei Komponenten Wertigkeit der Emotion (positiv oder negativ), Erregung und motorische Aktivierung. Diese finden sich in verschiedenen Regionen.

Der Kortex ist für die Regulation der Aktivität des limbischen Systems, der Basalganglien und des retikulären Systems zuständig. Für die Bewertung der erlebten Emotionen ist der frontale Lappen wichtig, der linke für positive, der rechte für negative Emotionen. Hauptaufgabe der rechten Hemisphäre, v.a. der parietalen Lappen, ist, erregende Systeme zu aktivieren; Hauptaufgabe der linken Hemisphäre ist, diese zu hemmen. Außerdem beteiligt sich die rechte Hemisphäre an der motorischen Aktivität. Vermeidende Verhaltensweisen werden von dem frontalen Lappen, besonders von dem orbitofrontalen Teil, vermittelt; Annäherung wird von den parietalen Lappen gesteuert.

Für die Aufmerksamkeit lassen sich neben den Emotionen auch spezielle zerebrale Strukturen finden. In einer Theorie wird beschrieben, dass für die Aufmerksamkeit anatomisch und funktionell eine neuronale Schaltung mit zwei Systemen besteht. Es gibt neben einem anterioren, dopaminergen System, das in Verbindung mit der präfrontalen Region und ihrer subkortikalen Verknüpfung (zuständig für die Hemmung von Impulsen und ausführenden Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis) steht, ein posteriores System, das vor allem noradrenerg ist (zuständig für die selektive Aufmerksamkeit). Diese beiden werden durch ein präfrontal-parietales Netzwerk verbunden und durch das Arbeitsgedächtnis unterstützt.<sup>71</sup>

Bei einem Aufmerksamkeitstest wurden dorsale Anteile des präfrontalen Kortex, der mittlere frontale Gyrus, der posteriore parietale Kortex und der posteriore cinguläre Gyrus aktiviert.<sup>138</sup> Emotionale Funktionen sind regional

getrennt in ventralen Bereichen zu finden und überschneiden sich bei durch emotionale Stimuli hervorgerufener Aufmerksamkeit nur im anterioren cingulären Kortex.<sup>23</sup>

### 1.6.2 Verknüpfung von Affekten mit dem ANS

Seelische Vorgänge bewirken Veränderungen in vegetativen Funktionen. In der Sprache findet man einige Redewendungen, die dies beschreiben, z.B. vor Schreck oder Angst „stehen die Haare zu Berge“, dastehen „wie vom Blitz getroffen“, „was ich nicht weiß, macht mich nicht heiß“, „es ist ihm eine Laus über die Leber gelaufen“, „Schmetterlinge im Bauch haben“. Bei empfindsamen Personen kann es nach längerer Einwirkung emotionaler Reize auf das Vegetativum zu Befindungsstörungen kommen. Diese können in der Folge in psychosomatischen Störungen münden.

Die folgende Tabelle zeigt einige Veränderungen des Erscheinungsbildes, die auf eine Aktivierung des ANS durch Emotionen zurückgeführt werden können.

<b>Veränderung</b>		<b>ANS-Wirkung</b>	<b>Emotion</b>
Hautfarbe	Erröten	Vasodilatation	Wut, Verlegenheit
	Erbleichen	Vasokonstriktion	Angst
Sekretion	Schwitzen	Schweißdrüsen	Angst
	Speichelfluss	Speicheldrüsen	Ekel
	Schäumen	Speicheldrüsen	Wut
	Weinen	Tränendrüse	Trauer
Augen	Konstriktion	Pupillen	Wut
	Dilatation	Pupillen	Angst
	Hervortreten	Augenmuskeln	Wut, Angst
	Blinzeln	Tränendrüse und Kontraktion des M. orbicularis oculi	Freude

Sonstiges	Piloerektion	Muskelfasern am Grund der Haarfollikel	Angst, Wut
	Füllen der Blutgefäße	Vasodilatation	Wut

Tabelle 2 Veränderungen des Erscheinungsbilds durch ANS-Aktivitätsveränderungen bei Emotionen.<sup>70</sup>

Bei der Aktivierung physiologischer Systeme durch Emotionen spielt das ANS eine wichtige Rolle. Es muss den Körper auf vielfältige Aktionen wie Kämpfen, Fliehen, Frieren und Beruhigen vorbereiten, die alle das physiologische System unterschiedlich beanspruchen. Dabei muss die Reaktion des ANS nicht nur quantitativ ausreichend, sondern auch schnell sein und zur richtigen Zeit aktivieren und deaktivieren können.

Der Vorgang emotionaler Aktivierung beginnt mit einem externen oder internen Stimulus, weiter werden die Empfindungen verarbeitet und Prototypen angepasst und schließlich aktivieren sich verschiedene Systeme wie das ANS, die eine faziale, vokale, motorische oder autonome Antwort hervorrufen.<sup>70</sup>

Es fand sich eine spezifische Aktivität des ANS, gemessen an Hautleitfähigkeit, Blutdruck und EKG, bei verschiedenen bewussten Emotionen wie Vergnügen, Wut, Zufriedenheit, Widerwille, Angst und Trauer.<sup>26</sup> Anhand eines Musters von verschiedenen ANS-Parametern (Hautleitfähigkeit, -potential, -widerstand, -blutfluss, -temperatur und gleichzeitige Respirationsfrequenz) lassen sich diese Basisemotionen unterscheiden.<sup>30</sup>

Während Angst über eine Aktivierung des Sympathikus eine Herzfrequenzsteigerung verursacht,<sup>78</sup> erhöhen positive Gefühle<sup>78</sup> und Entspannung<sup>88</sup> den Parasympathikus und führen so zu einer günstigen Veränderung des ANS und damit zur Verbesserung des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit.<sup>50</sup>

Durch die Messung vegetativer Erregungsmuster könnte so nicht nur zu bewussten Emotionen, sondern auch zu den sonst nicht erfassbaren

unbewussten Affekten, welche wichtig bei unserem Denken und Handeln sind, ein objektiver Zugang ermöglicht werden.

Man nimmt an, dass eine eingeschränkte Fähigkeit zur Umwandlung von unbewussten Affekten in bewusste Gefühle mit einer eingeschränkten parasympathischen Aktivität und damit mit einer reduzierten HRV einhergeht. So können Gefühle wie Angst und innere Anspannung, wie man sie beim Krankheitsbild der Psychose häufig findet, sich im autonomen Nervensystem widerspiegeln und zu einem herabgesetzten parasympathischen Tonus und somit zu einer verminderten HRV führen.<sup>50,54</sup>

## **1.7 Was ist HRV? Definition, Parameter und klinische Bedeutung von HRV**

### **1.7.1 Autonome Funktionsdiagnostik und HRV**

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität charakterisiert den Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus auf die Herzfrequenzregulation.<sup>37</sup>

Bei der Messung wird der zeitliche Abstand aufeinanderfolgender R-Zacken des EKG über 24 h vermessen, mit statistischen Methoden ausgewertet<sup>45 37 46 118</sup> oder einer Spektralanalyse mit Fourier-Transformation oder autoregressiven Methoden zugeführt.<sup>11</sup>

Methodisch ist die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität noch nicht standardisiert. Zudem unterliegt sie einer Vielzahl von Faktoren wie Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Medikamenten ( $\beta$ -Rezeptorenblocker, Antiarrhythmika), was den klinischen Einsatz zum jetzigen Zeitpunkt noch erschwert.<sup>37</sup>

Die Herzfrequenzvariabilität, gemessen entweder als „time-domain analysis“ oder „frequency-domain analysis“, kann diagnostisch verwendet werden, um Informationen über die sympathische/parasympathische Balance zu geben. Bei Formen der autonomen Dysfunktion kann die Analyse der Herzfrequenzvariabilität zur Differenzierung der sympathischen und parasympathischen Funktionseinschränkungen eingesetzt werden.<sup>37</sup>

Veränderungen des ANS gehen neben somatischen Erkrankungen auch

Affekte, der emotionale Zustand und psychische Krankheiten einher. Eine autonome Funktionsmessung erlaubt daher neue Erkenntnisse zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie vieler Erkrankungen.

Am Anfang wurden zur Untersuchung des ANS Methoden entwickelt wie Nervenbiopsien, z.B. des Nervus suralis, Szintigrafie des Herzens,<sup>117</sup> Messung der sympathischen Hautreaktion (SSR)/elektrodermale Aktivität (EDA),<sup>58</sup> Testung kardiovaskulärer Reflexe<sup>42,66,106</sup> und Blutdruckmessungen<sup>44</sup>. In den letzten Jahren verwendete man zunehmend nichtinvasive Techniken, die auf der Auswertung digitaler EKGs basieren. Zu den verwendeten Markern gehören die Baroreflexsensitivität (BRS), das QT-Intervall,<sup>140</sup> die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA)<sup>49</sup> und die HRV.<sup>122,133</sup>

HRV definiert man als feinste Schwankungen der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag innerhalb weniger Sekunden bis Minuten. Herzfrequenz und -rhythmus unterliegen weitgehend dem autonomen Nervensystem, obwohl das Herz intrinsische Schrittmacher besitzt. Der Parasympathikus setzt Acetylcholin über den Nervus vagus frei und beeinflusst somit die Herzfrequenz. Er überträgt dabei überwiegend reflektorische Veränderungen der Herzfrequenz auf entsprechende afferente Signale der arteriellen Barorezeptoren und des respiratorischen Systems. Der Sympathikus verantwortet Veränderungen der Herzfrequenz bei physischem und mentalem Stress durch Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin. Die parasympathische und sympathische Aktivität beeinflussen sich gegenseitig. Der vagale Tonus überwiegt unter Ruhebedingungen und bestimmt die HRV weitgehend.<sup>122</sup>

Mit ihrer Analyse können Rückschlüsse auf Zustand und Funktion der zentralen Oszillatoren (vasomotorische und respiratorische Zentren des Hirnstamms), der sympathischen und parasympathischen Efferenz, der humoralen Faktoren und des Sinusknotens gezogen werden.<sup>1220</sup>

Als gesundheitlich günstig wird eine hohe Variabilität gesehen, die einen hohen parasympathischen Tonus bedeutet. Eine geringe HRV korreliert mit einer erhöhten Aktivität des Sympathikus und einer verminderten Aktivität des Parasympathikus. Sie tritt bei Stress und starker gefühlsmäßiger Belastung auf.

### **1.7.2 HRV-Parameter**

Zur Bestimmung der HRV existieren verschiedene Auswertungsverfahren. In der Zeitbereichsanalyse (time domain) misst man die Veränderungen der Herzfrequenz über eine bestimmte Zeitspanne oder die Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Zyklen und erhebt daraus Mittelwerte, Standardabweichung und weitere Parameter.<sup>65,122</sup>

<b>Parameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Erläuterung</b>	<b>Formel</b>
HR	1/min	Ruhefrequenz (heart rate)	
mean RR=NN	ms	Mittlerer RR-Abstand (Abstand zwei aufeinanderfolgender R-Zacken), entspricht NN (normal to normal)	$\frac{\sum_{i=1}^n R - R_i}{n}$
SDRR= SDNN	ms	Standardabweichung aller RR-Intervalle	$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n [(R - R_i) - \overline{RR}]^2}{n-1}}$
CV	%	Variationskoeffizient in Ruhe	$\frac{SDRR}{meanRR} = \sqrt{\frac{\sum (RR_i - \overline{RR})^2}{n-1}}$
RMSSD-Z RMSSD-R	ms	Root mean square of successive differences nach Ziegler oder Rechlin, Mittelwert der RR-Zeitintervalldifferenzen, Maß der schnellen Veränderungen der RR-Abstände	$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k [(R - R_{i+1}) - (R - R_i)]^2}{n}}$
SD1 SD2		Shape of distribution im Poincaré-Plot-Streumaß, Grafik jeweils aufeinanderfolgender RR-Differenzen mit den Achsenmaßen $x = RR_n$ und $y = RR_{n+1}$	
pNNxx	%	Prozentsatz der NN-Intervalle mit einer Abweichung von mindestens xx ms vom vorhergehenden Intervall	

$R - R_i$  = Dauer des i-ten RR-Intervalls in ms, n=Anzahl der RR-Intervalle

Tabelle 3 Zeitbezogene Parameter der HRV-Analyse.<sup>99</sup>

Die Frequenzbereichsanalyse (frequency domain) beschreibt die periodischen Oszillationen der Herzfrequenz, aufgespalten in verschiedene Frequenzbereiche und Amplituden.<sup>74,90,122</sup>

Aus den RR-Abständen berechnet man mit der Fast Fourier Transformation (FFT), einem mathematischen Verfahren zur Signalverarbeitung, Frequenzbereiche und daraus abgeleitete Größen.

Bei der Spektralanalyse unterscheidet man die drei Bereiche mit hoher, mittlerer und niedriger Frequenz.

<b>Parameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Frequenzbereich/ Formel</b>
Total Power	ms <sup>2</sup>	Varianz aller RR-Intervalle	< 0,5234 Hz
LF	ms <sup>2</sup>	Low Frequency	0,0078-0,0547 Hz
MF		Mid Frequency	0,0547-0,1641 Hz
HF		High Frequency	0,1641-0,5234 Hz
LFpowersum	ms <sup>2</sup>	Power Summation in den Frequenzbereichen	
MFpowersum			
HFpowersum			
LFnorm	keine	Normalisation in den Frequenzbereichen	$\frac{XF(ms^2) \times 100}{totalpower(ms^2) - VLF(ms^2)}$
MFnorm	Einheit		
HFnorm			
LF/HF	keine Einheit	Quotient der LF-HF-Power	

Tabelle 4 Frequenzbezogene Parameter der HRV-Analyse. 99

Bei der Power Summation werden die Intervalle zwischen zwei Herzschlägen quadriert und alle Werte einer Frequenz summiert. Die Summe der Frequenzbänder entspricht der Total Power.

Die zeit- und frequenzbezogenen Parameter stehen in folgendem

Zusammenhang: pNN50 und RMSSD korrelieren untereinander und beide mit HF, SDRR korreliert mit der Total Power.<sup>16,122</sup>

Eine Aktivierung des Parasympathikus verursacht höhere Werte von SDRR, CV, RMSSD, SD1, SD2 und HF. Unter sympathischer Aktivität erhöhen sich die Herzfrequenz, LF und LF/HF-Ratio, ein Maß der sympatho-vagalen Balance.<sup>99,122</sup>

### **1.7.3 Einflussgrößen auf die HRV**

Für vergleichbare, aussagekräftige Ergebnisse ist ein gewisses Maß an Standardisierung erforderlich, da auch bei Gesunden die HRV schwankt. Sie wird durch dieselben Faktoren beeinflusst wie die autonome Funktion:

Körperlage,<sup>43</sup> Alter,<sup>43,127,129</sup> Geschlecht,<sup>127,129</sup> Körpergewicht,<sup>76,132</sup> Trainingszustand,<sup>87,113</sup> Stress,<sup>36,54,79</sup> emotionaler Zustand,<sup>51,53,109</sup> Tages-<sup>31,77</sup> und Jahreszeit<sup>67</sup>, Konsum von Nikotin,<sup>43,127,10</sup> Koffein,<sup>127</sup> Alkohol<sup>136</sup> und Drogen.<sup>21</sup>

Während bei Erwachsenen die HRV mit dem Alter sinkt,<sup>129</sup> steigen bei Kindern die frequenzbezogenen Werte<sup>60</sup> und die zeitbezogenen Indikatoren des Parasympathikus<sup>114</sup> bis zu einem Alter von 10 Jahren an, was durch die Entwicklung des ANS induziert wird. Die HRV ist nicht geschlechtsabhängig.

### **1.7.4 HRV in der Klinik**

#### **1.7.4.1 HRV bei physischen und psychischen Erkrankungen**

Die klinische Bedeutung der HRV wurde erstmals 1965 festgestellt, als Hon und Lee bemerkten, dass fetaler Stress an Veränderungen der RR-Intervalle erkannt werden kann, noch bevor sich die Herzfrequenz selbst nennenswert ändert.<sup>52</sup>

In den folgenden Jahren untersuchte man die HRV bei einer Anzahl von Krankheiten. Die zum Teil voneinander abweichenden Ergebnisse sind zurückzuführen auf den Einsatz verschiedener diagnostischer Kriterien, das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Medikamenten und mögliche Fehler in der Bildung der Kontrollgruppe.

Mit einer Dysfunktion des ANS und einer verminderten HRV korrelieren u.a. kardiale Erkrankungen,<sup>15,64,134</sup> arterielle Hypertonie,<sup>25</sup> Diabetes mellitus,<sup>75</sup> Neuropathien,<sup>68,91,135</sup> und neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose,<sup>83</sup>

Cluster-Kopfschmerz<sup>128</sup> und Chorea Huntington. Unter den psychiatrischen Erkrankungen<sup>100</sup> zeigen u.a. endogene Depressionen,<sup>2</sup> Angst- und Panikstörungen,<sup>47,141</sup> akute Psychosen,<sup>130</sup> posttraumatische Belastungsstörungen<sup>28</sup> und Anorexie<sup>24</sup> einen Zusammenhang mit der HRV. In der Pädiatrie ist eine eingeschränkte HRV bei Adipositas,<sup>76</sup> Asthma,<sup>59</sup> Diabetes, Epilepsie,<sup>139</sup> Hypertonie,<sup>56</sup> Schädel-Hirn-Trauma,<sup>17</sup> Hirntod,<sup>61</sup> spastischer Zerebralparese,<sup>94</sup> vasovagalen<sup>5</sup> und neurokardialen Synkopen<sup>147</sup> bekannt, im psychiatrischen Bereich bei Angststörungen<sup>80</sup>,<sup>84</sup> Enuresis, Delinquenz<sup>96</sup> und dissozialem Verhalten.<sup>80</sup>

#### 1.7.4.2 Medikamenteneinnahme

Auswirkungen auf die HRV haben sowohl die Einnahme von Medikamenten, die das ANS beeinflussen, als auch die zugrunde liegende Erkrankung.

Eine erniedrigte HRV wurde beobachtet bei Therapie mit Beta-Blockern,<sup>127</sup> Diuretika,<sup>127</sup> inhalativen Sympathomimetika,<sup>40</sup> atypischen Neuroleptika,<sup>29,86</sup> trizyklischen Antidepressiva<sup>98</sup> und SSRI,<sup>8</sup> eine Verbesserung der HRV bei L-Dopa-Therapie.<sup>20</sup>

#### 1.7.4.3 Klinische Anwendung

Obwohl die HRV in vielen Studien über ein breites Spektrum von Krankheiten untersucht wurde, gibt es bei nur zwei Krankheitsbildern eine allgemeine Übereinstimmung zur klinischen Anwendung der HRV. Eine eingeschränkte HRV kann als Prädiktor für Mortalität und arrhythmische Komplikationen nach einem akuten Myokardinfarkt eingesetzt werden und gilt als ein frühes Warnsignal für eine autonome Neuropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus.<sup>122</sup>

In psychiatrischen Fragestellungen ist die Messung der HRV noch nicht ausgereift. Es lassen sich aber mit ihrer Hilfe Hinweise auf die Schwere von Erkrankungen wie der endogenen Depression,<sup>2</sup> ein Ansprechen auf die medikamentöse Therapie z.B. bei Schizophrenie,<sup>3</sup> Depression,<sup>63</sup> Panikstörung<sup>115</sup> und posttraumatische Belastungsstörung<sup>27</sup>, sowie Plasmaspiegel von Medikamenten<sup>41</sup> oder ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Therapie<sup>29</sup> finden.

### **1.8 HRV bei Psychotischer Störung und Fragestellung**

Mit einer Prävalenz von 1% ist die Schizophrenie relativ häufig in der Bevölkerung verbreitet. Zu den Hauptsymptomen, die in eine Positiv- und Negativsymptomatik aufgeteilt werden, ist auch bekannt, dass Patienten mit Psychotischer Störung unter inneren Spannungs- und Angstzuständen leiden, bislang ist es jedoch noch nicht möglich gewesen, eine Aussage über die Schwere der Erkrankung zu machen.

Mit folgenden Fragen setzte sich diese Studie auseinander:

- Könnte die Herzfrequenzvariabilität ein Maß für die affektive Belastung des Patienten sein?
- Auswirkung der Krankheit auf das Unterbewusstsein?
- Passt das Instrument gut?
- Wie verhalten sich die verschiedenen Einflussfaktoren auf die HRV?

Während es sich bei sämtlichen Studien, die sich mit der Herzfrequenzvariabilität befassen, um erwachsene Personen handelt, ist im Bereich des Kindes- und Jugendalters wenig dazu bekannt. Entwicklungsbedingt haben Kinder einen höheren Puls, der sich dann im Jugendalter auf das Erwachseneniveau einpendelt; über die Herzfrequenzvariabilität weiß man jedoch nur wenig. Sie wird nun gleich wie im Erwachsenenalter auch von Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst.

Die Diagnostik der Psychose ist anhand ICD-10 und DSM-IV wegen der Subjektivität der Kriterien schwierig. Die Erforschung objektiver Parameter für die Erkrankung ist daher als erweiterte Diagnostik wertvoll und könnte auch über Pathophysiologie, Schwere, Therapiemöglichkeiten und Therapieerfolg der Erkrankung Auskunft geben. Die Analyse der HRV zeigte sich als einfache, nicht invasive und reproduzierbare Methode, mit der sich Veränderungen des

autonomen Nervensystems, die durch die innere Anspannung als Symptom der psychotischen Störung entstehen, zeigen lassen.

Die Studienlage dazu ist allerdings noch nicht gesichert (Horvath, Daniela, Dissertation Tübingen, in Arbeit).

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Wir schlossen in diese retrospektive Studie alle Jugendlichen ein, bei denen ein digitales EEG mit EKG-Kanal in der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Tübingen im Zeitraum von Mai 1999 bis Dezember 2003 abgeleitet wurde, die zu diesem Zeitpunkt zwischen 15 und 18 Jahren alt waren (zwei Probanden dann durch Behandlungsdauer je 19 und 20 Jahre alt) und deren Diagnosen nach ICD-10 und klinisch gesichert sind.

Da einige Patienten während eines Aufenthaltes mehrere EEG-Ableitungen bekamen oder mehrmals in der Klinik behandelt wurden, waren 22 Patienten mit zwei, 9 Patienten mit drei, je 2 Patienten mit vier und fünf und ein Patient mit 7 EKG-Aufzeichnungen vertreten. Es wurde bei diesen Patienten für diese Studie das zeitlich betrachtet erste EKG verwendet, da dies mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden war, dass der Patient bis dahin noch keine Medikamente bekommen hatte. Mehrere EKGs eines gleichen Patienten wurden verwendet, um den Verlauf zu dokumentieren und auch um den Einfluss von Psychopharmaka auf die HRV zu zeigen.

Es ergab sich so von den ursprünglich  $n=237$  EKGs für die weitere Analyse eine Anzahl von  $n=161$  EKGs.

### **2.2 Datenerhebung**

Die EKG-Ableitungen nach Einthoven wurden unter halbstandardisierten Bedingungen am Vormittag oder frühen Nachmittag in entspannter, liegender Position der Patienten durchgeführt. Die Aufzeichnungen entstanden durch eine digitale EEG-Ableitung, die zu den Standarduntersuchungen bei Neuaufnahme eines Patienten (ambulant oder stationär) zählen.

Die Patienten atmeten die ersten fünf Minuten spontan, dann folgten drei Minuten Hyperventilation und anschließend eine Minute Spontanatmung. Die Auswahl für die HRV-Analyse fiel auf 256 Sekunden der fünfminütigen Spontanatmung, möglichst ohne Artefakte oder ventrikuläre Extrasystolen. Eine

Eingrenzung auf einen Abschnitt von 128 oder 64 Sekunden erfolgte bei schwerwiegenden Störungen in der Aufzeichnung.

Die R-Zacken wurden programmgesteuert nach Gradient und Amplitude markiert, anschließend per Hand kontrolliert und bedarfsweise korrigiert.

Um die Diagnose der Patienten mit EKG-Ableitungen sowie mögliche Zusammenhänge und Artefakte der HRV festzustellen, wurden aus den Krankenblättern folgende Daten erhoben: Diagnose nach ICD-10 und klinisch, Datum der EKG-Ableitung, Alter der Patienten, Medikamenteneinnahme, Belastungsfaktoren, schulische, familiäre und soziale Situation, physische Erkrankungen, Erkrankungen der Eltern, Befund des EEGs und des EKGs. Letztlich waren für diese Studie jedoch nur die Diagnose, das Alter und die Medikamenteneinnahme relevant.

## **2.3 Fallgruppe und Kontrollgruppe**

### **2.3.1 Einteilung der Patienten in Fall- und Kontrollgruppe**

- Die 161 Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie im Alter von 15 bis 18 Jahren (mit zwei Ausnahmen im Alter von je 19 und 20 Jahren) von 1999 bis 2003 wurden in folgende Diagnosegruppen eingeteilt:
- 36 Jugendliche mit einer Diagnose aus dem Psychose-Bereich (ICD-10: F2x.x)
- 13 Jugendliche mit einer Diagnose aus dem Bereich der Sucht/Abhängigkeit (F 1x.x)
- 13 Jugendliche mit einer Diagnose der affektiven Störungen (F3x.x)
- 21 Jugendliche mit einer Diagnose aus dem Bereich der Angststörungen (F 4x.x)
- 12 Jugendliche mit einer Diagnose aus dem Bereich der Ess- und Körperwahrnehmungsstörungen (F50)
- 13 Jugendliche mit einer Diagnose aus dem Bereich der Persönlichkeitsstörungen (F6x.x)
- 4 Jugendliche mit einer Intelligenzminderung (F7x.x)
- 3 Jugendliche mit einer Diagnose aus dem Bereich der Entwicklungsstörungen (F8x.x)

- 44 Jugendliche mit einer Diagnose aus dem Bereich der Störungen der Aufmerksamkeit oder des Sozialverhaltens und der Emotionen (F 9x.x)
- 2 Jugendliche mit einer Diagnose aus dem Selbsttötungsbereich (X.61 und X70)

Abbildung 2 stellt das ganze Kollektiv in Aufteilung der unterschiedlichen Gruppen dar.

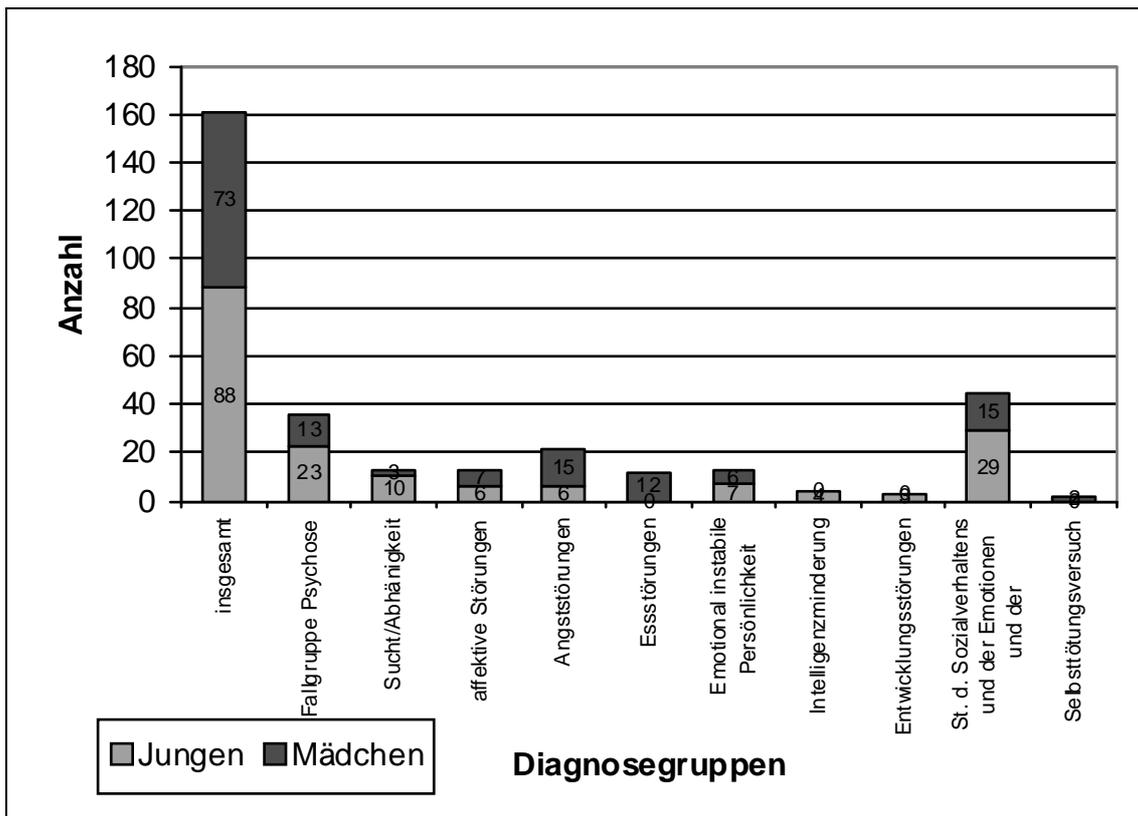


Abbildung 2 Anzahl der Patienten in den nach Diagnosen gebildeten Gruppen.

### 2.3.2 Altersverteilung

Da sich das Patientengut auf Jugendliche zwischen 15 und 18 Jahren, mit zwei Ausnahmen mit je 19 und 20 Jahren, beschränkt, zeigt sich insgesamt keine signifikante Altershäufigkeit.

Jugendliche der Fallgruppe sind im Schnitt 16,39 Jahre und in der Kontrollgruppe 16,56 Jahre alt.

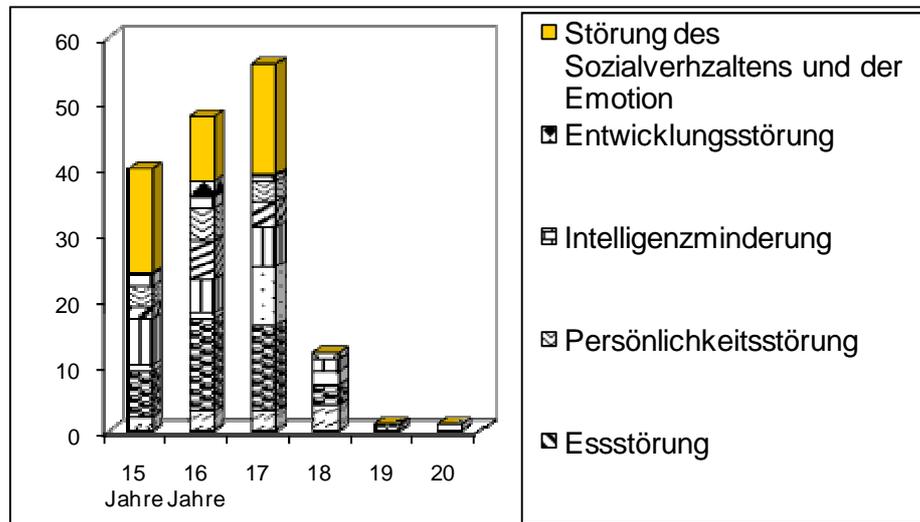


Abbildung 3 Altersverteilung der Fall- und Kontrollgruppe

### 2.3.3 Geschlechterverteilung

In der Fallgruppe Jugendliche mit Psychose überwiegen Jungen mit 65%, 35% der Jugendlichen in der Fallgruppe sind Mädchen.

Abbildung 4 zeigt die Geschlechterverteilung innerhalb der Fall- und Kontrollgruppe.

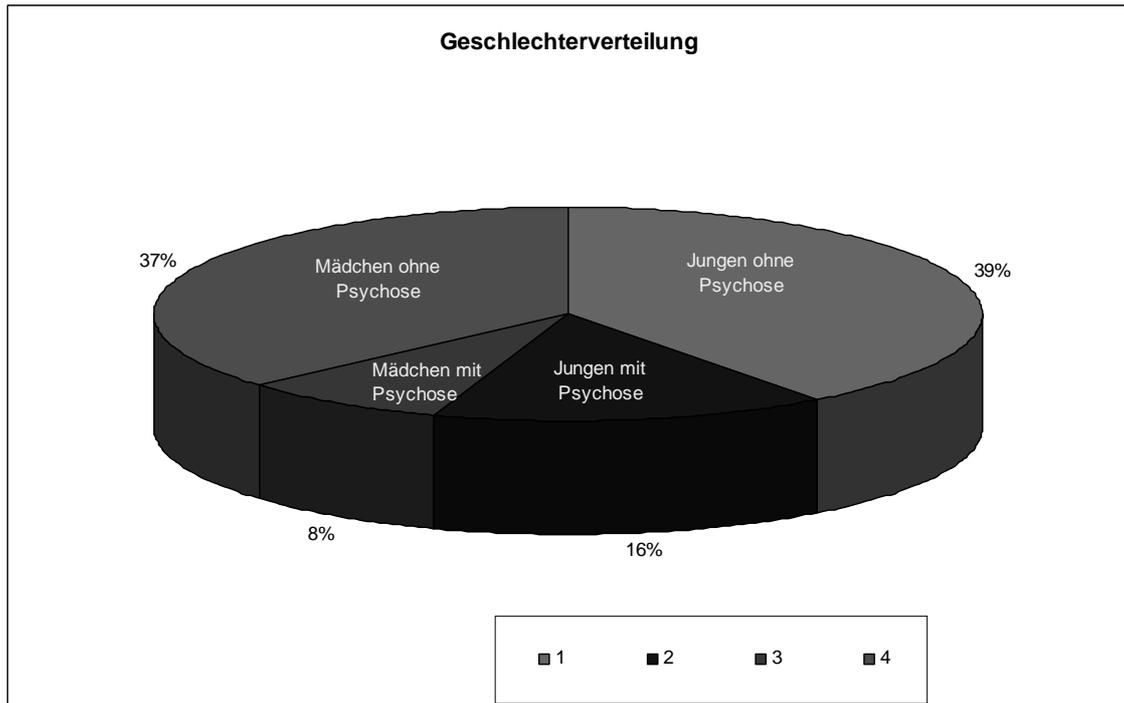


Abbildung 4 Geschlechterverteilung in der Fall- und Kontrollgruppe

### 2.3.4 Medikamente

Eine weitere Einteilung fand im Rahmen der medikamentösen Einflussfaktoren des autonomen Nervensystems und damit auch der HRV statt, wie z.B. Neuroleptika, Antidepressiva etc.

Es war auch besonders schwierig, Patienten mit einer Psychotischen Störung ohne medikamentöse Therapie für diese Studie zu bekommen. Ethisch ist es nicht vertretbar, solchen Patienten die Medikamente für längere Zeit vorzuenthalten und sie stattdessen in ein Studienprogramm aufzunehmen. Deshalb wurden bei der EKG-Aufnahme der Zeitpunkt und die genaue Medikamenteneinnahme festgehalten und folgende Gruppen der Patienten gebildet:

1. Patienten ohne Medikamententherapie oder mit Einnahme von Medikamenten, die das autonome NS nicht beeinflussen.
2. Patienten unter Neuroleptikatherapie mit typischen Neuroleptika.

- Haloperidol (Handelsname z. B. Haldol®)
  - Flupentixol (z. B. *Fluanxol*®)
  - Fluspirilen (z. B. *Imap*®, *Fluspi*®)
  - Chlorprothixen (z. B. *Truxal*®)
  - Prothipendyl (z. B. *Dominal*®)
  - Levomepromazin (z. B. *Neurocil*®)
3. Patienten, die Medikamente mit Auswirkung auf das autonome NS durch die anticholinerge Wirkung einnehmen, in den meisten Fällen atypische Neuroleptika.
- Clozapin (Handelsname z. B. *Leponex*®)
  - Olanzapin (z. B. *Zyprexa*®)
  - Quetiapin (z. B. *Seroquel*®)
  - Risperidon (z. B. *Risperdal*®)
  - Paliperidon (z. B. *Invega*®)
  - Amisulprid (z. B. *Solian*®)
  - Ziprasidon (z. B. *Zeldox*®)
  - Aripiprazol (z. B. *Abilify*®)
  - Sulpirid (z. B. *Dogmatil*®)

Nur knapp 10% (genau 10,52%) der Jugendlichen mit Psychose nahmen zum Zeitpunkt der EKG-Aufnahme keine Medikamente ein; in der Kontrollgruppe hingegen sind es 84,32%.

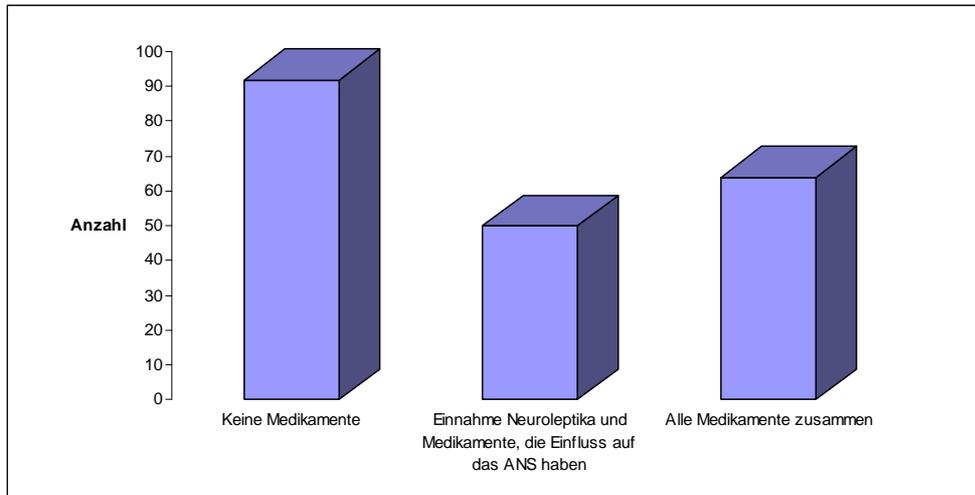
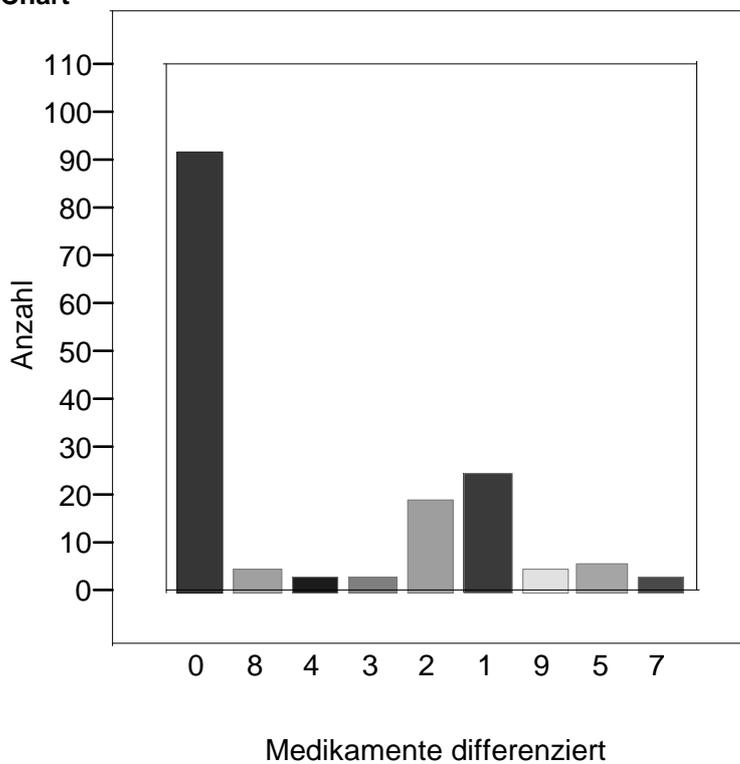


Abbildung 5 Einteilung und Anzahl der Patienten entsprechend der Medikamenteneinnahme im Kollektiv

Chart



Medikamente differenziert  0 8 4 3 2 1 9  
5 7

Abbildung 6 Medikamenteneinnahme nach Diagnosegruppen geordnet.

Dabei handelt es sich um folgende Medikamentengruppen:

0= keine

1= klassische Neuroleptika

2= atypische Neuroleptika

3= klassische + atypische Neuroleptika

4= klassische Antidepressiva

5= SSRI und SNRI

6= andere

7= klassische Neuroleptika + Akineton

8= gemischte Medikation

9= nicht definiert (z.B. fehlende oder unklare Angabe im Krankenblatt)

### **2.3.5 Beschreibung der Fallgruppe Jugendliche mit klinisch gesicherter Psychotischer Störung**

Begleitend hatten manche Jugendliche der Fallgruppe mit Psychose noch relevante psychiatrische Nebendiagnosen, die hier im Einzelnen aufgezählt sind:

- F12.2 Tabakabhängigkeit
- Herboldrogenabusus
- F25.1 Schizoaffektive Störung, schwere Pubertätskrise
- F84.5 V.a. Asperger-Syndrom
- F06.1 Enzephalitis mit organischer Katatonie
- F42.1 Zwangsstörung
- F60.1 schizoide Persönlichkeitsstörung
- F41.0 Panikstörung

- F41.1 Generalisierte Angststörung
- F12.1 Cannabisabusus
- F92 Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen
- F50.0 Anorexia nervosa
- F16.5 Psychotische Syndrome durch Halluzinogene
- F19.5 Drogeninduzierte Psychose
- F63.8 Störung der Impulskontrolle

### **2.3.6 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe bestand aus 123 Patienten mit den in der Abbildung 7 aufgeführten psychiatrischen Erkrankungen aus dem Bereich der neurotischen Störungen, Belastungs- und somatoformen Störungen, Essstörungen, Intelligenzminderungen, Entwicklungsstörungen, Verhaltens- und emotionalen Störungen, Störungen der Aufmerksamkeit und Gesundheitsrisiken aufgrund sozioökonomischer oder psychosozialer Umstände.

Als Hauptkontrollgruppe wurde das Patientenkollektiv aus der Gruppe der Störungen der Emotionen genommen, da hierbei oftmals auch nicht weiter Rücksicht auf etwaige Medikamenteneinnahme genommen werden musste.

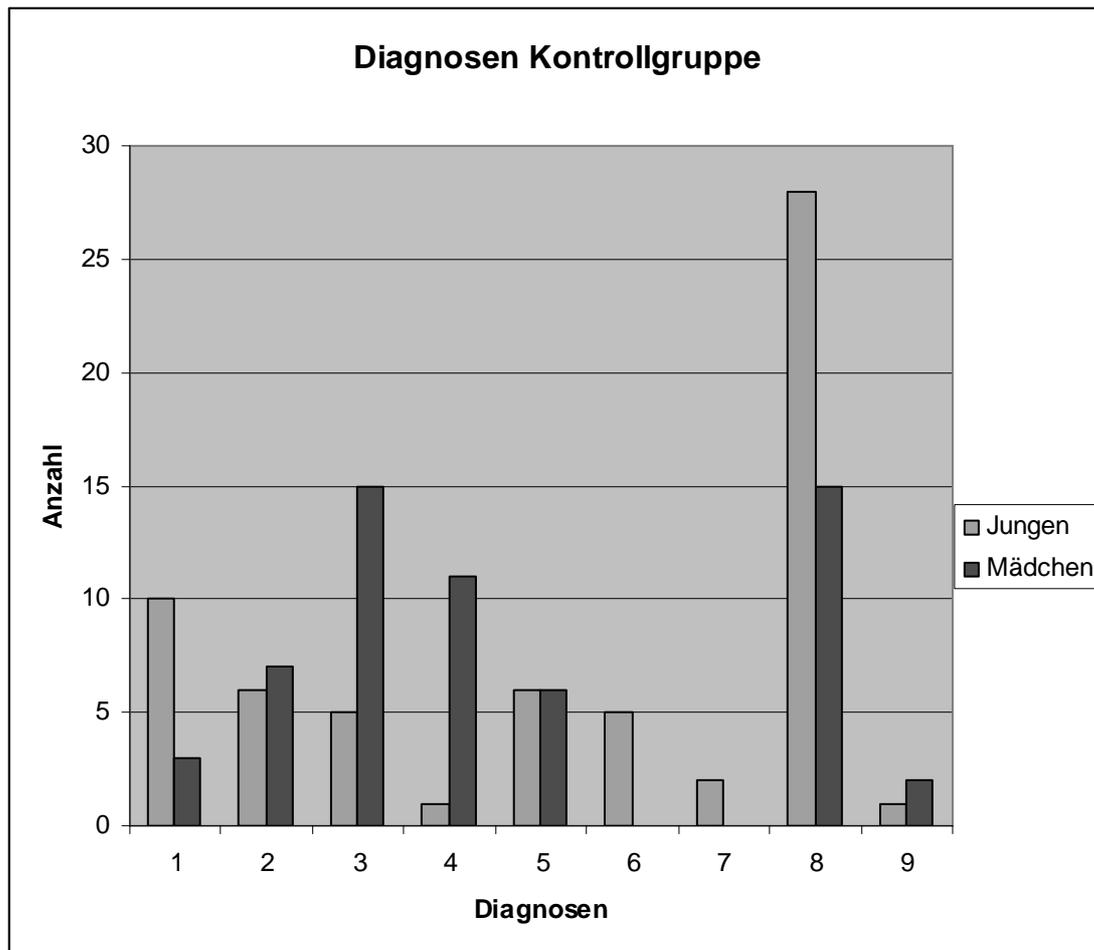


Abbildung 7 Hauptdiagnosen der Kontrollgruppe nach ICD-10.

- 1) Sucht/Abhängigkeit (F 1x.x)
- 2) affektive Störungen (F3x.x)
- 3) Angststörungen (F 4x.x)
- 4) Ess- und Körperwahrnehmungsstörungen (F50)
- 5) Persönlichkeitsstörungen (F6x.x)
- 6) Intelligenzminderung (F7x.x)
- 7) Entwicklungsstörungen (F8x.x)
- 8) Störung der Aufmerksamkeit oder des Sozialverhaltens und der Emotionen (F 9x.x)
- 9) Diagnose aus dem Selbsttötungsbereich (X.61 und X70)

## **2.4 EKG-Analyse**

Anhand eines selbstentwickelten Programms, des HRV-Analyzers 1.3.1.100 (© Matthias Nickola, Tübingen, Deutschland, 2004) wurden die digitalen EKG-Aufzeichnungen nach Einthoven isoliert und analysiert. Das Programm ermittelte die R-Zacken nach Amplitude und Steigung, per Hand wurde kontrolliert und, falls erforderlich, korrigiert. Da schon eine einzige fehlerhaft markierte R-Zacke das Ergebnis gravierend verfälschen kann, muss eine Fehldetektion ausgeschlossen sein. Supraventrikuläre Extrasystolen wurden entfernt und durch eine dem Sinusrhythmus entsprechende R-Zacke ersetzt. Der HRV-Analyser berechnete an dem manuell ausgewählten, möglichst artefaktfreien Abschnitt folgende HRV-Parameter: HR, RR-Abstand, SDRR, RMSSD, CV, LF-/MF-/HF-Powersum, LF-/MF-/HF-Norm, SD1 und SD2 sowie pNN00 bis pNN90.

## **2.5 Datenweiterverarbeitung**

Die Daten der EKG-Auswertung und der Patientenakten führten wir durch die EKG-Nummer in einer Tabelle zusammen. Für die Weiterverarbeitung der Daten mit allen statistischen Tests wurde SPSS® 11.5.1 für Windows® (SSPS Inc., München, Deutschland) und JMP IN® 5.1 (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, NC, USA 27513) verwendet.<sup>57</sup>

## **2.6 Statistische Analyse**

Es wurden an quantitativen Merkmalen die HRV-Parameter und das Alter, an qualitativen das Geschlecht und Medikamente erhoben. Dazu wurden folgende Gruppen gebildet, die wir analysierten und miteinander verglichen:

- Jugendliche der Fallgruppe (mit Psychotischer Störung) und Kontrollgruppe
- Jugendliche nach Geschlecht in der Fall- und Kontrollgruppe
- Jugendliche nach der Medikation in der Fall- und Kontrollgruppe

An statistischen Tests wurde der t-Test sowie der Tukey-Kramer-Test verwendet. Relevante Signifikanzen bestehen nur, wenn beide Tests signifikant sind.

### **2.6.1 t-Test**

Zum Vergleich zweier Mittelwerte normalverteilter Zielgrößen auf Unterschiede wurde der t-Test verwendet. Man ging von einem Konfidenzintervall von 95% aus. Damit zeigten sich Effekte signifikant bei einem p-Wert von  $p < 0,05$  (5%-Signifikanzniveau).

### **2.6.2 Tukey-Kramer-Test HSD**

Der Tukey-Kramer-Test HSD (honestly significant difference) wurde für Mehrfachvergleiche benutzt. Hier wurden alle Mittelwerte auf Differenzen hin untersucht (Tukey 1953, Kramer 1956). Der Test sichert sich gegen fehlerhafte Aussagen über signifikante Differenzen im Vergleich zum t-Test bezüglich einer viel größeren Anzahl von Vergleichen ab. Signifikanzen sind gegeben bei positivem Vorzeichen von Paaren in der LSD (last significant difference)-Threshold-Matrix. Grafisch stellen sich in JMP Signifikanz-Beziehungen auf der Skala der Zielgröße für ungleiche Stichprobenumfänge in Vergleichskreisen (comparison circles) dar. Kreise von sich signifikant unterscheidender Mittelwerte schneiden sich entweder nicht oder in einem so geringen Maß, dass der äußere Winkel der Schnittstelle unter 90 Grad beträgt. Abbildung 8 verdeutlicht dies.

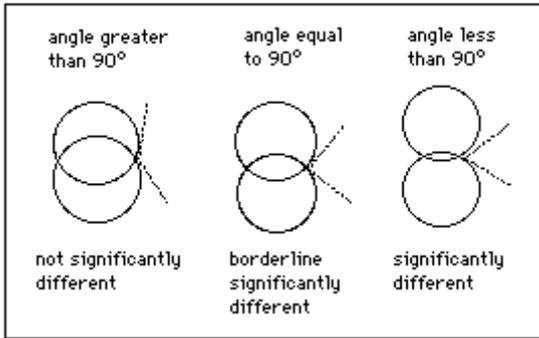


Abbildung 8 Vergleichskreise zur Darstellung der Signifikanz-Darstellung im Tukey-Kramer-Test.<sup>57</sup>

### 3 ERGEBNISSE

Aufgeführt sind hierbei nur die HRV-Parameter, die einen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe aufweisen. Bei den sonst nicht genannten HRV-Parametern bestehen keine Signifikanzen.

#### 3.1 Geschlecht, Alter und Medikamenteneinnahme der Patienten

##### 3.1.1 Geschlecht

Von insgesamt 161 untersuchten Jugendlichen sind 89 (~55,28%) männlichen Geschlechts und 72 (~44,72) weiblichen Geschlechts.

#### Contingency Analysis of Diagnose ICD 1-stellig By GESCHLECHT

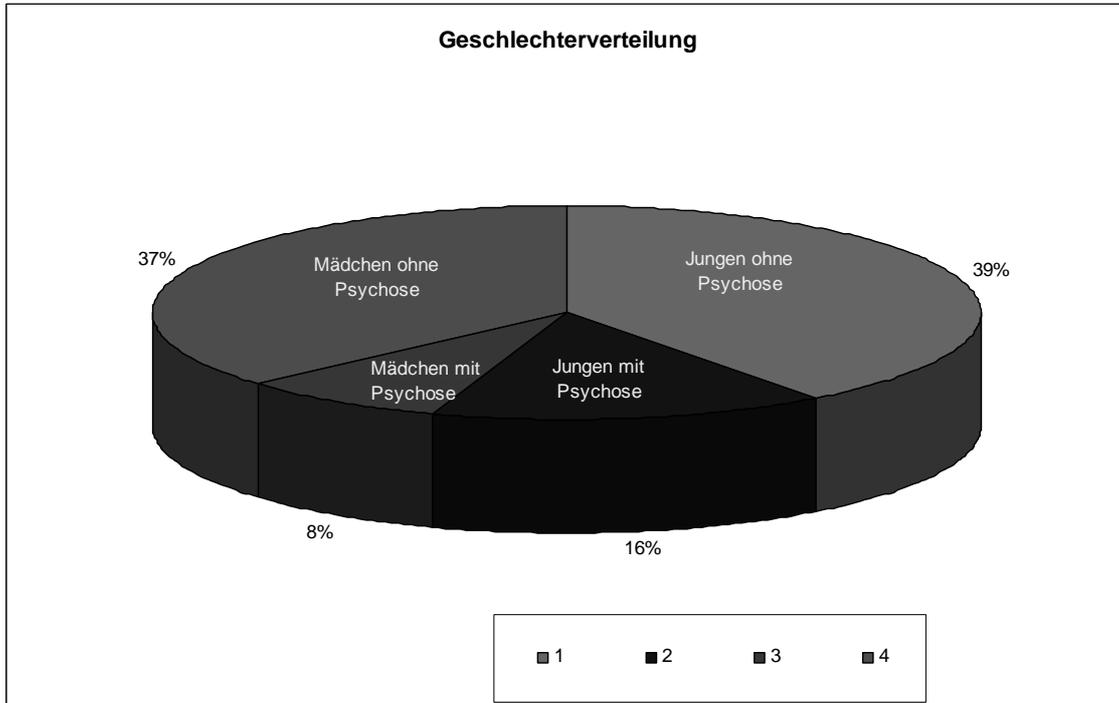
##### Contingency Table

GESCHLECHT By Diagnose ICD 1-stellig

Count	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Total %											
Col %											
Row %											
<b>M</b>	1 0,62 33,33 1,12	10 6,21 76,92 11,24	25 15,53 65,79 28,09	6 3,73 46,15 6,74	5 3,11 25,00 5,62	1 0,62 8,33 1,12	6 3,73 50,00 6,74	5 3,11 100,00 5,62	2 1,24 100,00 2,25	28 17,39 65,12 31,46	89 55,28
<b>W</b>	2 1,24 66,67 2,78	3 1,86 23,08 4,17	13 8,07 34,21 18,06	7 4,35 53,85 9,72	15 9,32 75,00 20,83	11 6,83 91,67 15,28	6 3,73 50,00 8,33	0 0,00 0,00 0,00	0 0,00 0,00 0,00	15 9,32 34,88 20,83	72 44,72
	3 1,86	13 8,07	38 23,60	13 8,07	20 12,42	12 7,45	12 7,45	5 3,11	2 1,24	43 26,71	161

Tabelle 5 Geschlechterverteilung

Von insgesamt 38 Jugendlichen der Fallgruppe Psychose sind 25 (~15,53%) männlichen und 13 (~8,07%) weiblichen Geschlechts.



- 1) männliche Jugendliche ohne Psychose
- 2) männliche Jugendliche mit Psychose
- 3) weibliche Jugendliche mit Psychose
- 4) weibliche Jugendliche ohne Psychose

Abbildung 9 Geschlechterverteilung in Fall- und Kontrollgruppe

**Contingency Analysis of Psychose By GESCHLECHT**

**Contingency Table**

GESCHLECHT By Psychose

Count	1	2	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>M</b>	25 15,53 65,79 28,09	64 39,75 52,03 71,91	89 55,28
<b>W</b>	13 8,07 34,21 18,06	59 36,65 47,97 81,94	72 44,72
	38 23,60	123 76,40	161

Tabelle 6 Geschlechterverteilung in der Fall- und Kontrollgruppe

### 3.1.2 Alter

Bei Jugendlichen der Fallgruppe Psychose sind beim Erkrankungsalter keine signifikanten Unterschiede zu den Jugendlichen der Kontrollgruppe zu verzeichnen. In der Studie sind Jugendliche im Alter von 15 bis 18 Jahren eingeschlossen, mit zwei Ausnahmen je 19 und 20 Jahre; das Durchschnittsalter beträgt 16,28 Jahre.

Abbildung 10 zeigt die Diagnosen auf das Alter verteilt

Abbildung 11 zeigt das Erkrankungsalter im Kollektiv insgesamt

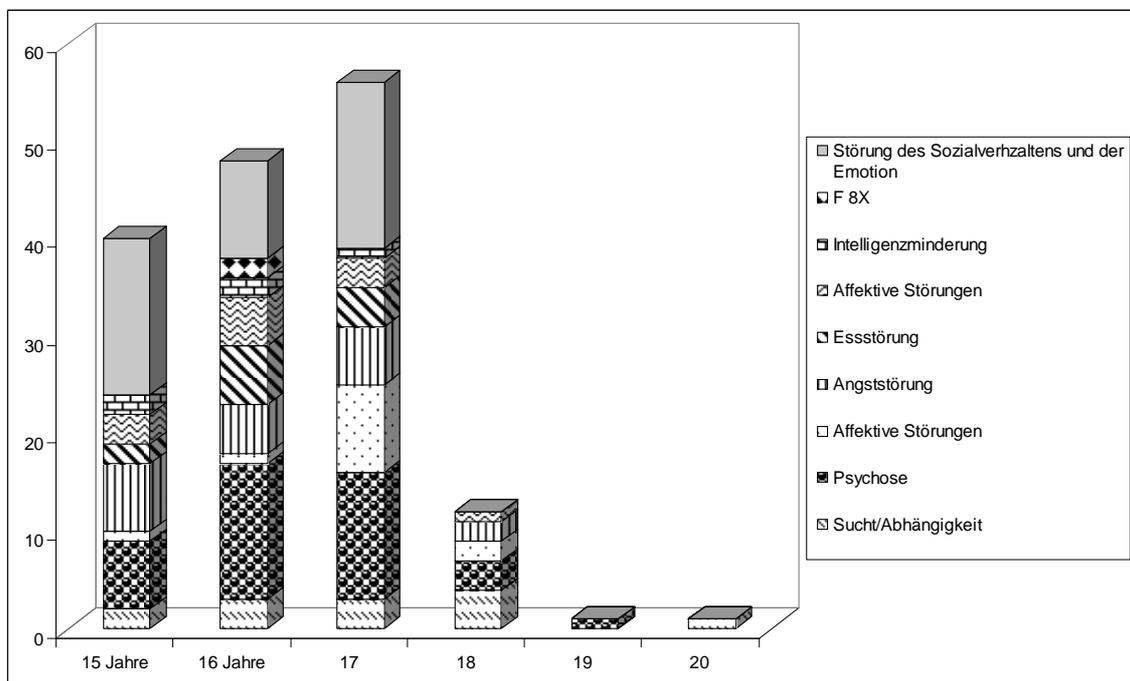


Abbildung 10 Diagnosenverteilung auf das Alter

### ERKRANKUNGSALTER

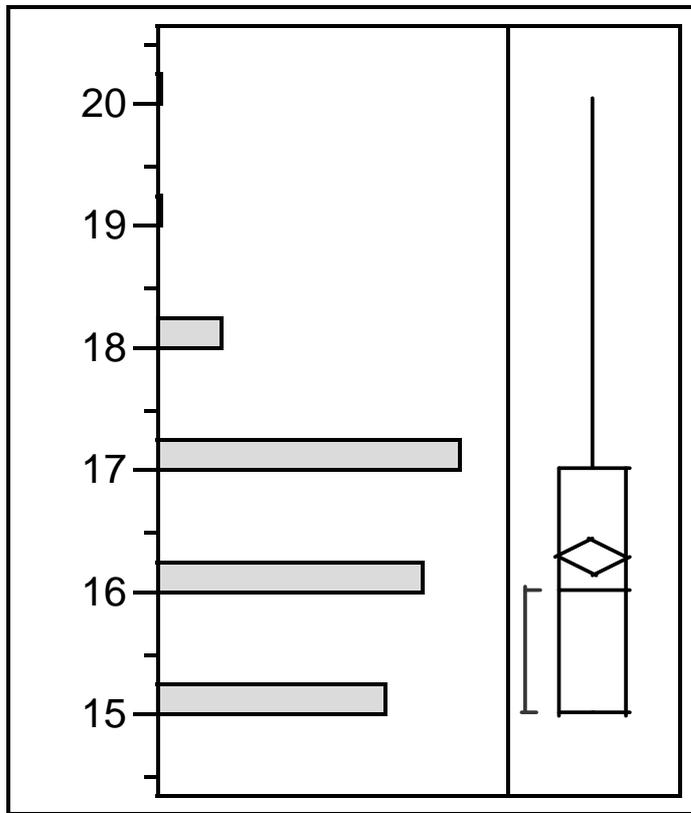


Abbildung 11 Erkrankungsalter im Kollektiv insgesamt

### Quantiles

100.0%	Maximum	20,000
99.5%		20,000
97.5%		18,000
90.0%		17,000
75.0%	Quartile	17,000
50.0%	Median	16,000
25.0%	Quartile	15,000
10.0%		15,000
2.5%		15,000
0.5%		15,000
0.0%	Minimum	15,000

### 3.1.3 Medikamente

In der Fallgruppe Jugendliche mit Psychose (n=38) gibt es folgende Medikamentenverteilung:

#### Contingency Analysis of Psychose By Medikamente differenziert

##### Contingency Table

Medikamente differenziert By Psychose

Count	1	2	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>0</b>	3 1,86 7,89 3,26	89 55,28 72,36 96,74	92 57,14
<b>1</b>	16 9,94 42,11 64,00	9 5,59 7,32 36,00	25 15,53
<b>2</b>	14 8,70 36,84 73,68	5 3,11 4,07 26,32	19 11,80
<b>3</b>	2 1,24 5,26 66,67	1 0,62 0,81 33,33	3 1,86
<b>4</b>	0 0,00 0,00 0,00	3 1,86 2,44 100,00	3 1,86
<b>5</b>	0 0,00 0,00 0,00	6 3,73 4,88 100,00	6 3,73
<b>7</b>	0 0,00 0,00 0,00	3 1,86 2,44 100,00	3 1,86

– Ergebnisse –

8	0	5	5
	0,00	3,11	3,11
	0,00	4,07	
	0,00	100,00	
9	3	2	5
	1,86	1,24	3,11
	7,89	1,63	
	60,00	40,00	
	38	123	161
	23,60	76,40	

Tabelle 7 Medikamentenverteilung in Fall- und Kontrollgruppe

0= keine

1= klassische Neuroleptika

2= atypische Neuroleptika

3= klassische + atypische Neuroleptika

4= klassische Antidepressiva

5= SSRI und SNRI

6= andere

7= klassische Neuroleptika + Akineton

8 = gemischte Medikation

Von 38 Jugendlichen der Fallgruppe Psychose nehmen 16 klassische und 14 atypische Neuroleptika zu sich, 2 Patienten werden sowohl mit klassischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt, 3 Patienten waren zum EEG-Zeitpunkt unmediziert, bei 3 war es nicht mehr nachvollziehbar, ob und welche Medikamente gegeben wurden.

Abbildung 12 zeigt die Medikamentenverteilung im Kollektiv undifferenziert.

– Ergebnisse –

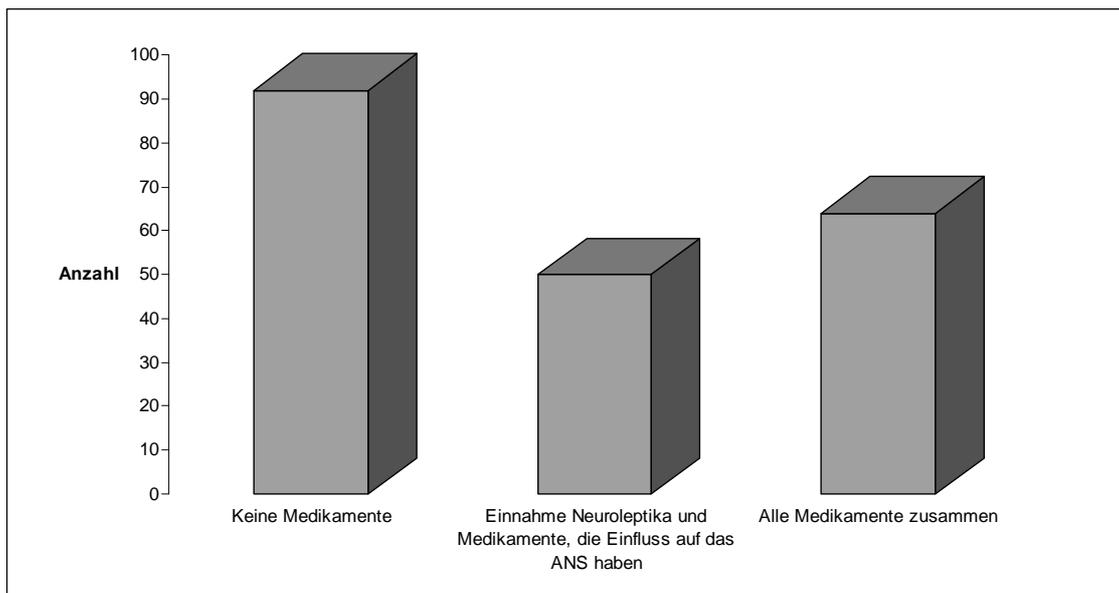


Abbildung 12 Medikamentenverteilung im Kollektiv undiff.

Abbildung 13 zeigt die differenzierte Verteilung auf die Medikamente im Kollektiv.

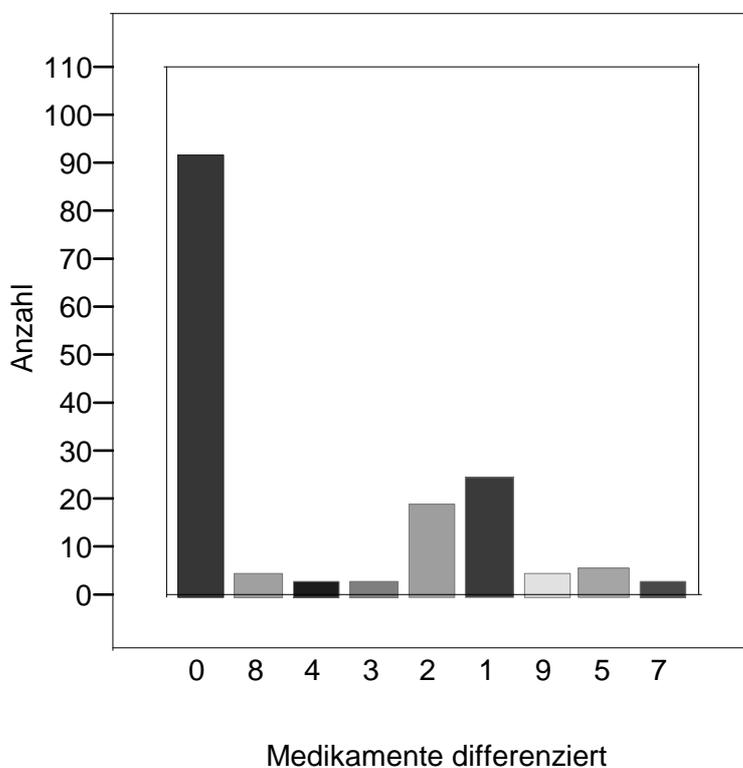




Abbildung 13 Medikamenteneinnahme nach Diagnosegruppen geordnet.

Es handelt sich dabei um folgende Medikamentengruppen:

0= keine

1= klassische Neuroleptika

2= atypische Neuroleptika

3= klassische + atypische Neuroleptika

4= klassische Antidepressiva

5= SSRI und SNRI

6= andere

7= klassische Neuroleptika + Akineton

8= gemischte Medikation

9= nicht definiert (z.B. fehlende oder unklare Angabe im Krankenblatt)

### **3.2 HRV-Parameter der Patienten**

#### **3.2.1 HRV-Parameter der Fall- und Kontrollgruppe im Vergleich**

##### **Ohne Differenzierung der Medikamenteneinnahme**

Bei den HRV-Parametern MeanHR, SDRR, RMSSDR, pNN00 bis pNN50 konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und Vergleichsgruppe gezeigt werden, bei den HRV-Parametern LFPowsum und CV ergab sich eine starke Tendenz zu niedrigeren Werten. (Tabelle 8).

Die Aufschlüsselung der medikamentösen Therapie, insbesondere der Unterschied bei typischen und atypischen Neuroleptika, wurde hierbei in der Auswertung aufgrund der dann insgesamt geringen Fallzahl nicht berücksichtigt.

Generell steht in den Abbildungen die Ziffer eins für die Fallgruppe (Jugendliche mit Psychose) und die Ziffer zwei für die Kontrollgruppe.

– Ergebnisse –

<b>Parameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	
MeanRR	ms	779,298	29,913	Fallgruppe Psychose
		869,154	16,627	Kontrollgruppe
MeanHR	1/min	79,6415	2,3066	
		72,0219	1,2821	
SDRR	ms	52,7938	5,8836	
		67,6782	3,2702	
RMSSD-Z	ms	3,49482	0,71857	
		4,84725	0,39940	
RMSSD-R	ms	41,6882	6,6389	
		56,1920	3,6901	
CV	%	6,46125	0,55677	
		7,64021	0,30947	
LF-Powersum	ms <sup>2</sup>	297,692	90,130	
		473,893	49,840	
MF-Powersum	ms <sup>2</sup>	889,531	241,78	
		902,297	134,39	
HF-Powersum	ms <sup>2</sup>	1286,84	454,91	
		1906,10	252,85	
LF-Norm	keine Einheit	0,83551	0,25297	
		1,32897	0,13989	
MF-Norm	keine Einheit	0,827389	0,22193	
		0,848230	0,12335	
HF-Norm	keine Einheit	0,365667	0,12938	
		0,542024	0,07192	

– Ergebnisse –

SD1		55202924	12256792	
		15008470	6812649,7	
SD2		54983600	12207494	
		14951239	6785248,3	
pNN00	%	97,1528	0,31275	
		98,2579	0,17383	
pNN10	%	73,4504	2,5504	
		82,8753	1,4176	
pNN20	%	51,9313	3,7819	
		66,0385	2,1021	
pNN30	%	41,3370	4,1757	
		55,3187	2,3210	
pNN40	%	31,4930	4,2485	
		44,1886	2,3614	
pNN50	%	25,6915	4,1794	
		37,0026	2,3230	
pNN60	%	20,4516	3,9833	
		30,2259	2,2140	
pNN70	%	16,5077	3,7261	
		25,0889	2,0711	
pNN80	%	13,5357	3,4676	
		21,0611	1,9274	
pNN90	%	11,2747	3,1997	
		17,2024	1,7785	

Tabelle 8 HRV-Parameter der Fallgruppe Psychose und der Kontrollgruppe mit Mittelwert und Standardabweichung.

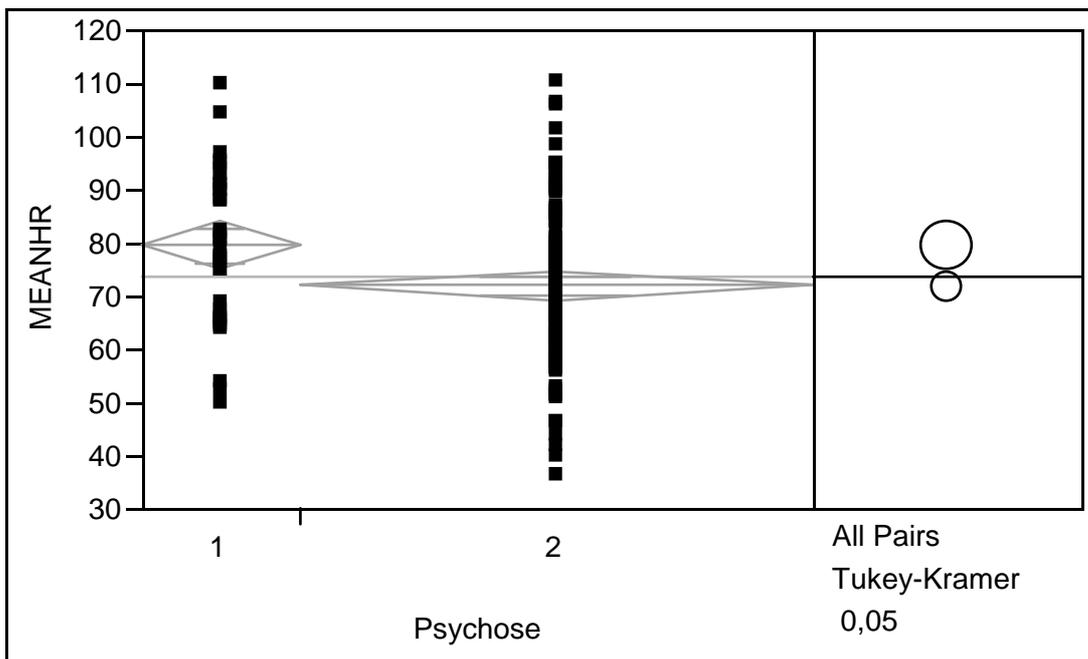
### 3.2.2 Signifikanzen der einzelnen Parameter

#### 3.2.2.1 Herzfrequenz (MeanHR)

Jugendliche mit Psychose haben eine signifikant höhere Herzfrequenz als die Jugendlichen in der Vergleichsgruppe ( $p= 0,0044$ ).

Abbildung 14 Unterschied in der Herzfrequenz bei Jugendlichen der Fall- und der Kontrollgruppe.

#### Oneway Analysis of MEANHR By Psychose



#### Oneway Anova

##### Summary of Fit

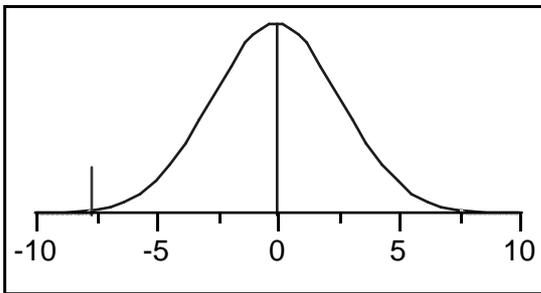
Rsquare	0,04982
Adj Rsquare	0,043844
Root Mean Square Error	14,21893
Mean of Response	73,82033
Observations (or Sum Wgts)	161

##### t Test

0-1

Assuming equal variances

Difference	-7,620	t Ratio	-2,88733
Std Err Dif	2,639	DF	159
Upper CL Dif	-2,408	Prob >  t	0,0044
Lower CL Dif	-12,832	Prob > t	0,9978
Confidence	0,95	Prob < t	0,0022



**Analysis of Variance**

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	Prob > F
Psychose ja=1	1	1685,490	1685,49	8,3367	0,0044
Error	159	32146,313	202,18		
C. Total	160	33831,803			

**3.2.2.2 Standardabweichung (SDRR)**

Auch hierbei zeigt sich ein signifikanter Unterschied: Niedrigere Werte bei der Fallgruppe (p= 0,0284).

SDRR steht für die Standardabweichung der RR-Intervalle.

**Oneway Analysis of SDRR By Psychose**

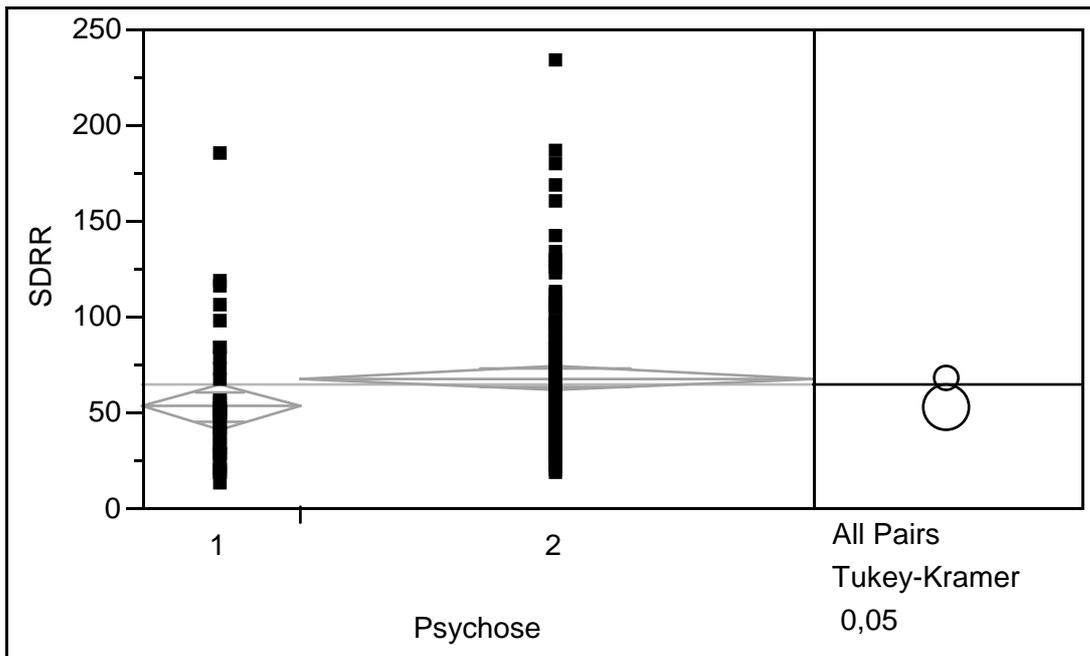


Abbildung 15 SDRR

**Oneway Anova**

**Summary of Fit**

Rsquare	0,029834
Adj Rsquare	0,023732
Root Mean Square Error	36,26879
Mean of Response	64,16514
Observations (or Sum Wgts)	161

**t Test**

1-2

Assuming equal variances

Difference	-14,884	t Ratio	-2,21122
Std Err Dif	6,731	DF	159
Upper CL Dif	-1,590	Prob >  t	0,0284
Lower CL Dif	-28,179	Prob > t	0,9858
Confidence	0,95	Prob < t	0,0142

### 3.2.2.3 Variationskoeffizient (CV)

Beim Variationskoeffizient in Ruhe zeigt sich ein deutlicher Unterschied von Fall- und Kontrollgruppe ( $p=0,0661$ ).

#### Oneway Analysis of CV By Psychose

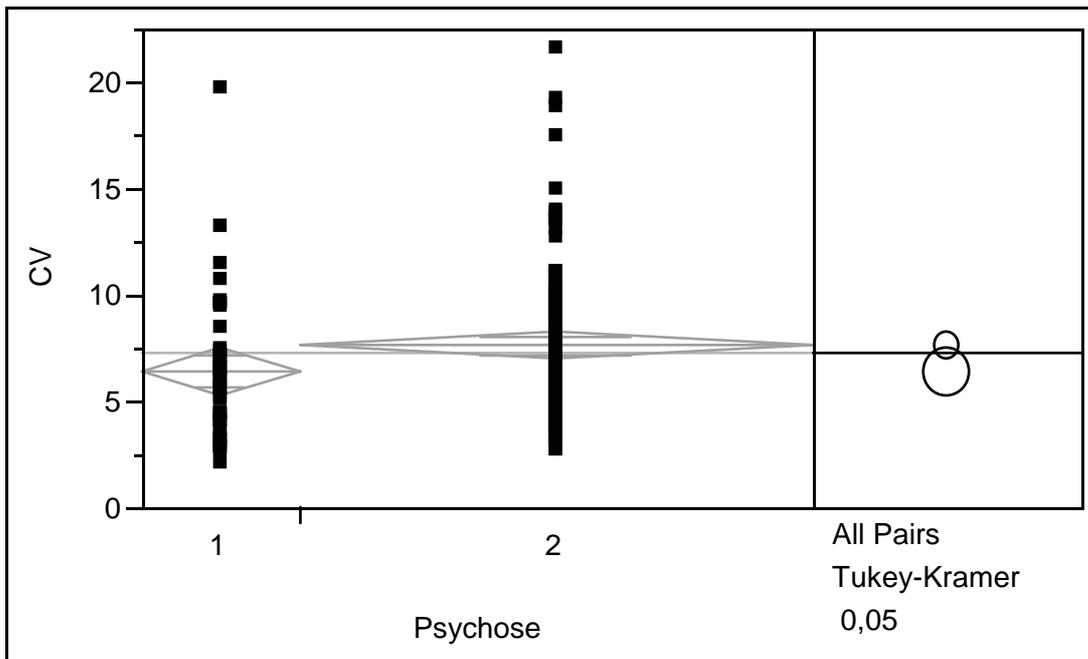


Abbildung 16 Variationskoeffizient

#### Oneway Anova

##### Summary of Fit

Rsquare	0,02109
Adj Rsquare	0,014933
Root Mean Square Error	3,432154
Mean of Response	7,361943
Observations (or Sum Wgts)	161

##### t Test

1-2

Assuming equal variances

Difference	-1,1790	t Ratio	-1,85082
Std Err Dif	0,6370	DF	159
Upper CL Dif	0,0791	Prob >  t	0,0661
Lower CL Dif	-2,4370	Prob > t	0,9670
Confidence	0,95	Prob < t	0,0330

### 3.2.2.4 Unterschied im niedrigen Frequenzspektrum (LFPowsum)

Die low frequency wird durch den Sympathikus beeinflusst. Die Untersuchung ergab eine Tendenz zur erniedrigten Lowfrequencypower, was als Hinweis auf eine erhöhte Sympathikusaktivität zu werten ist im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p= 0,0891$ ).

#### Oneway Analysis of LFPOWSUM By Psychose

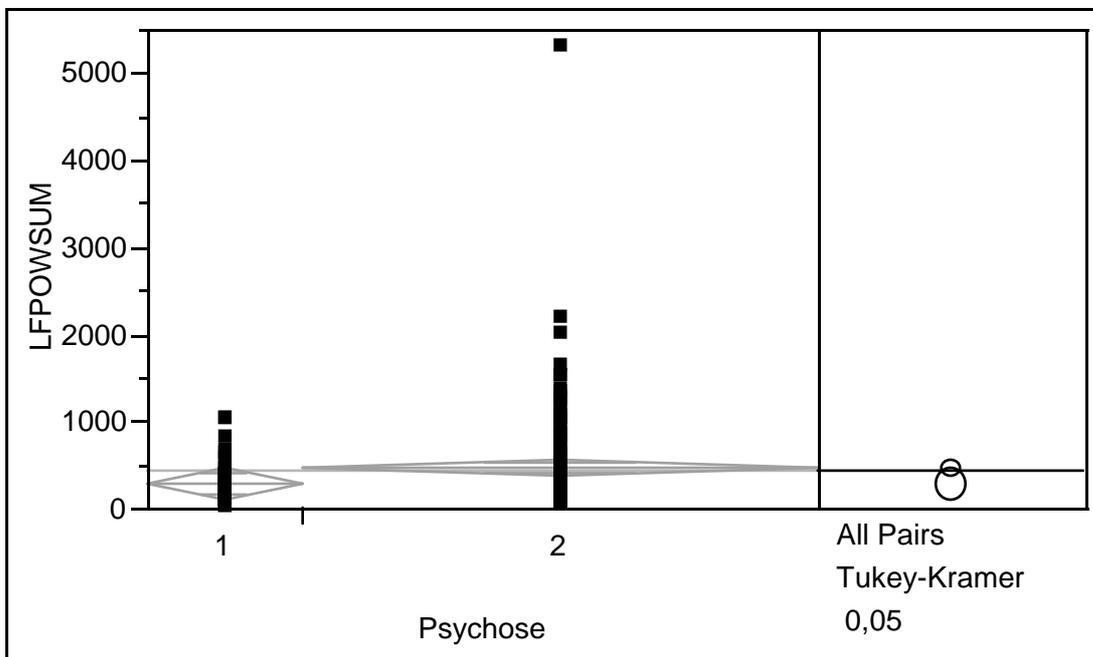


Abbildung 17 LFPowsum

#### Oneway Anova

##### Summary of Fit

Rsquare	0,018417
Adj Rsquare	0,012124
Root Mean Square Error	548,2401
Mean of Response	432,6311
Observations (or Sum Wgts)	158

##### t Test

1-2

– Ergebnisse –

Assuming equal variances

Difference	-176,20	t Ratio	-1,71081
Std Err Dif	102,99	DF	156
Upper CL Dif	27,24	Prob >  t	0,0891
Lower CL Dif	-379,64	Prob > t	0,9554
Confidence	0,95	Prob < t	0,0446

### 3.2.2.5 Unterschied im hohen Frequenzspektrum (HFPowsum)

Die high frequency wird überwiegend parasympathisch beeinflusst. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe gezeigt werden.

#### Oneway Analysis of HFPOWSUM By Psychose

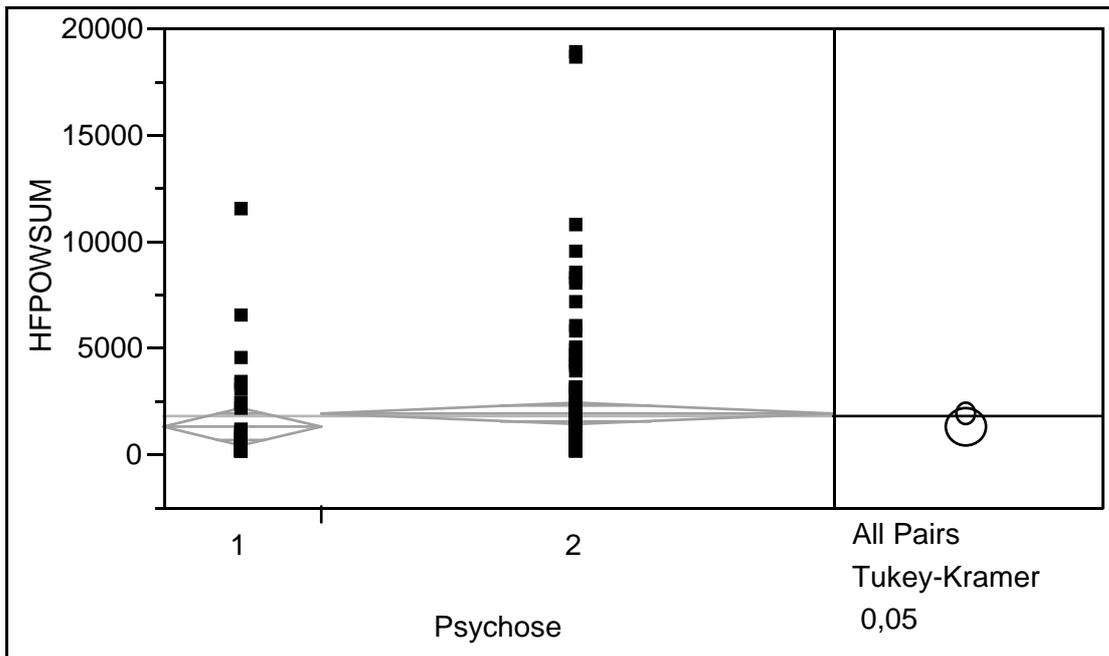


Abbildung 18 HFPowsum

#### Oneway Anova

##### Summary of Fit

Rsquare	0,008825
Adj Rsquare	0,002591

– Ergebnisse –

Root Mean Square Error	2804,265
Mean of Response	1759,942
Observations (or Sum Wgts)	161

**t Test**

1-2

Assuming equal variances

Difference	-619,3	t Ratio	-1,18984
Std Err Dif	520,5	DF	159
Upper CL Dif	408,6	Prob >  t	0,2359
Lower CL Dif	-1647,2	Prob > t	0,8821
Confidence	0,95	Prob < t	0,1179

### 3.2.2.6 Prozentsatz der NN-Intervall-Differenz (pNN)

In den Differenzen aufeinanderfolgender NN-Intervalle waren deutliche Unterschiede erkennbar zwischen der Fall- und Kontrollgruppe, bei Jugendlichen mit Psychose sind diese deutlich verringert, d.h. eine niedrigere Herzfrequenzvariabilität bei Jugendlichen mit Psychose innerhalb der gemessenen Zeit, hier 50 ms. Dabei wurde die größte signifikante Differenz bei pNN00 ( $p=0,0024$ ) gefunden, bei pNN90 war keine Signifikanz mehr nachweisbar. ( $p=0,1074$ )

Die Abbildung 19 zeigt den Unterschied bei pNN50.

Oneway Analysis of PNN50 By Psychose

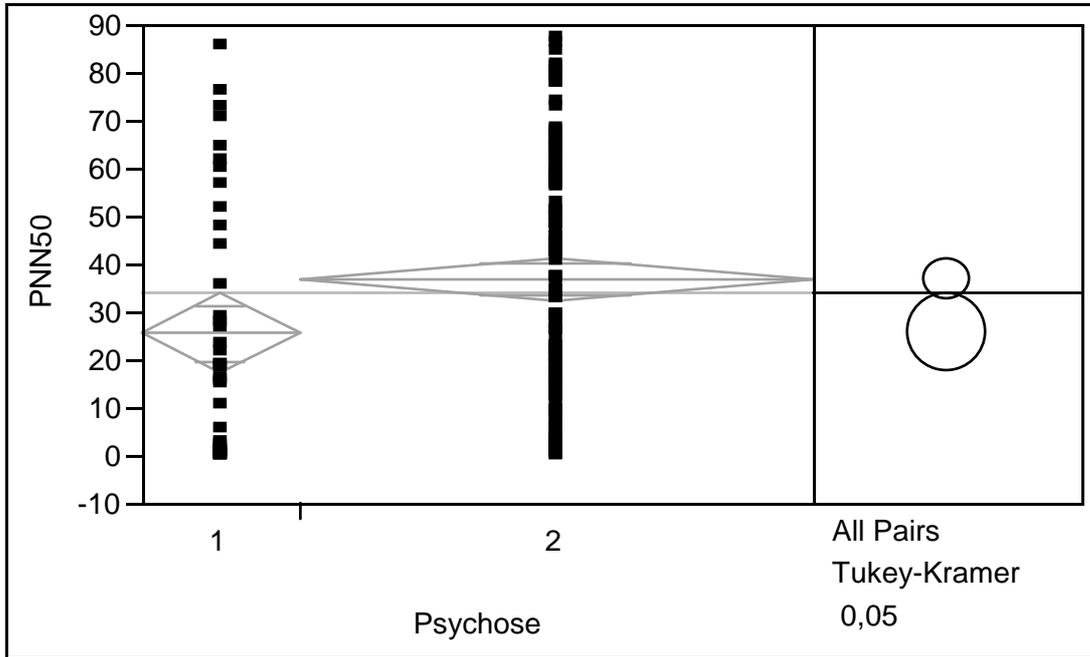


Abbildung 19 pNN50

Oneway Anova

Summary of Fit

Rsquare	0,033997
Adj Rsquare	0,027921
Root Mean Square Error	25,76367
Mean of Response	34,33291
Observations (or Sum Wgts)	161

t Test

1-2

Assuming equal variances

Difference	-11,311	t Ratio	-2,36553
Std Err Dif	4,782	DF	159
Upper CL Dif	-1,867	Prob >  t	0,0192
Lower CL Dif	-20,755	Prob > t	0,9904
Confidence	0,95	Prob < t	0,0096

### 3.2.3 Ohne Medikamenteneinnahme

Ein aussagekräftiger Vergleich der HRV-Parameter bezüglich des Unterschiedes bei Medikamenteneinnahme war innerhalb der Fallgruppe nicht möglich, da es von den 38 untersuchten Jugendlichen mit Psychose nur drei gab, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Medikation erhielten. Die Fallzahl ist hierbei zu gering, um über die Veränderung der HRV eine Aussage zu machen.

In unseren durchgeführten Untersuchungen zeigte sich dabei bei keinem der HRV-Parameter ein signifikanter oder auch nur tendenzieller Unterschied.

Abbildung 20 verdeutlicht dies am Beispiel des Variationskoeffizienten.

( $p=0,1494$ )

#### Oneway Analysis of CV By Psychose

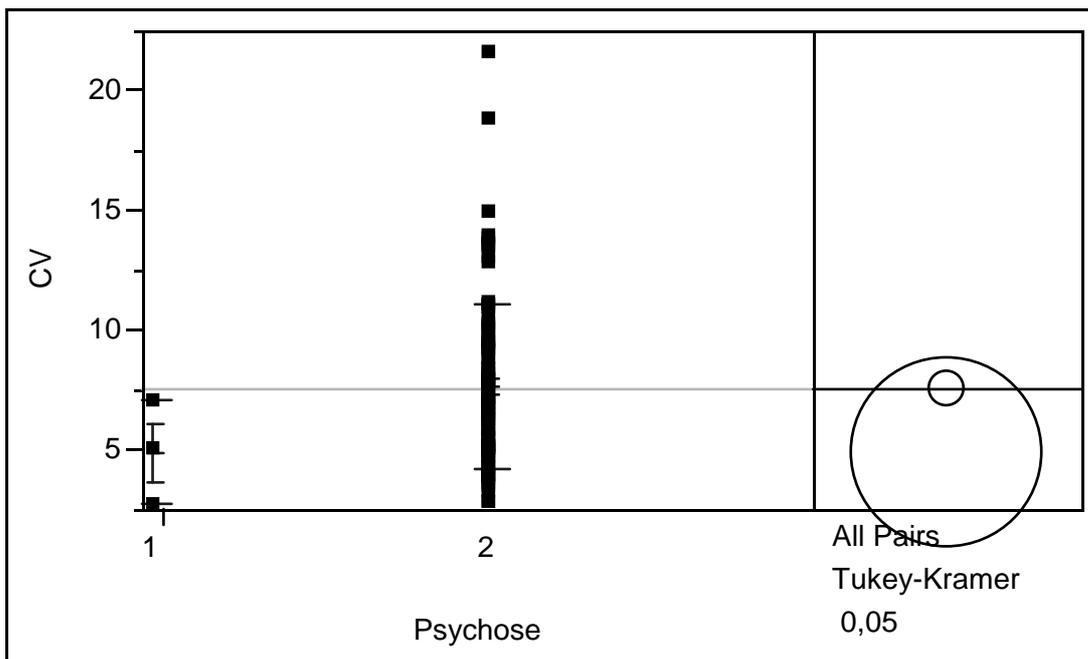


Abbildung 20 CV bei Probanden ohne medikamentöse Therapie

#### Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
1	3	4,91502	2,15531	1,2444	-0,439	10,269
2	88	7,65126	3,47826	0,3708	6,914	8,388

**t Test**

1-2

Assuming unequal variances

Difference	-2,7362	t Ratio	-2,10734
Std Err Dif	1,2984	DF	2,370479
Upper CL Dif	2,0918	Prob >  t	0,1494
Lower CL Dif	-7,5643	Prob > t	0,9253
Confidence	0,95	Prob < t	0,0747

**3.2.4 HRV-Parameter nach Geschlecht**

3.2.4.1 Kollektiv

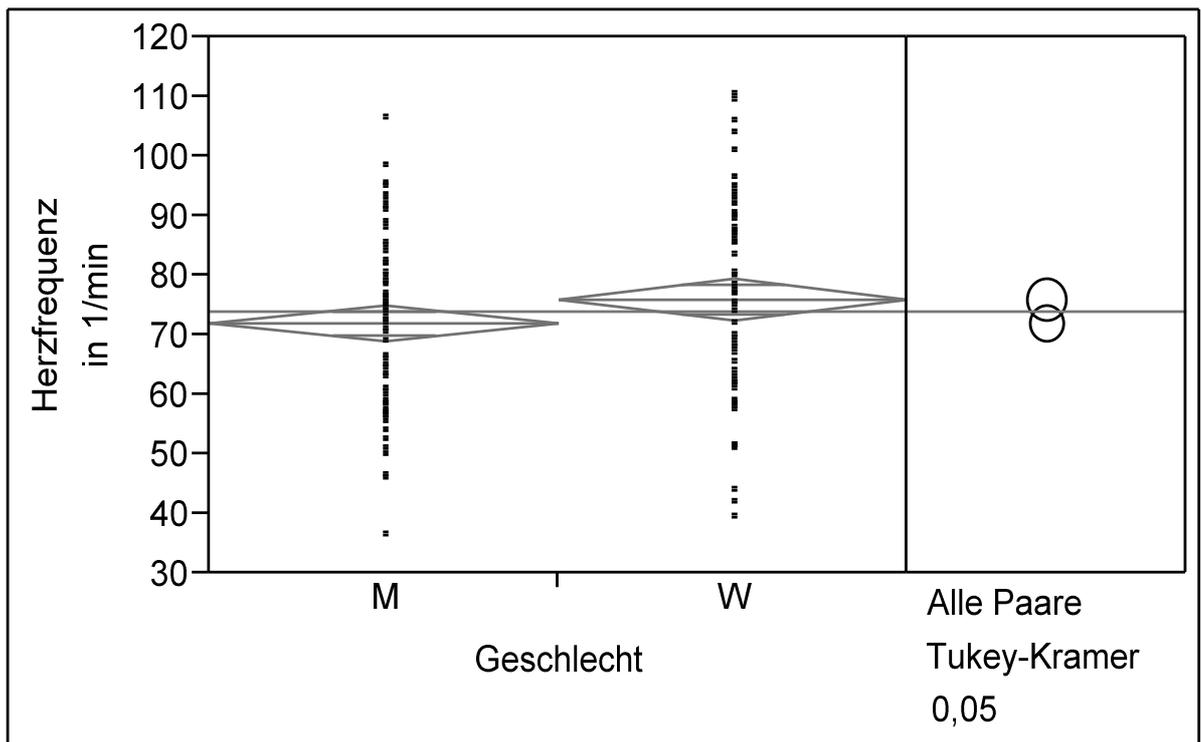


Abbildung 21 HF zwischen Mädchen und Jungen im Kollektiv

Abbildung 21 zeigt den Unterschied in der Herzfrequenz zwischen Mädchen und Jungen im Kollektiv. Jungen haben dabei eine Herzfrequenz von im Schnitt 72,088/min, Mädchen hingegen 75,96/min ( $p=0,0931$ ).

An weiteren Parametern auffällig waren noch Tendenzen bei LF-Powersum und LF-Norm, die bei den Mädchen im Verhältnis zu den Jungen leicht niedriger sind.

Außerdem konnten bei SD1 und SD2, sowie bei pNN00 absteigend bis pNN50, tendenzielle Unterschiede gesehen werden.

	<b>Mädchen</b>	<b>Jungen</b>	<b>p</b>
LF-Powersum	377,565 mqs	476, 434 mqs	0,2644
LF-Norm	1,04973	1,34361	0,2371
SD1	17791658	299185	0,3235
SD2	17727427	29797802	0,3238
PNN00	97,8464%	98,1190%	0,3866
PNN50	32,3473%	35,9392%	0,3875

Tabelle 9 Geschlechterunterschiede HRV-Parameter im Kollektiv

### 3.2.4.2 Fall- und Kontrollgruppe im Vergleich

Auch innerhalb der Fallgruppe Psychose unterschieden sich die Herzfrequenzen der Mädchen mit deutlich höheren Werten von denen der Jungen (86,77/min zu 75,93/min,  $p=0,0224$ ).

- Ergebnisse -

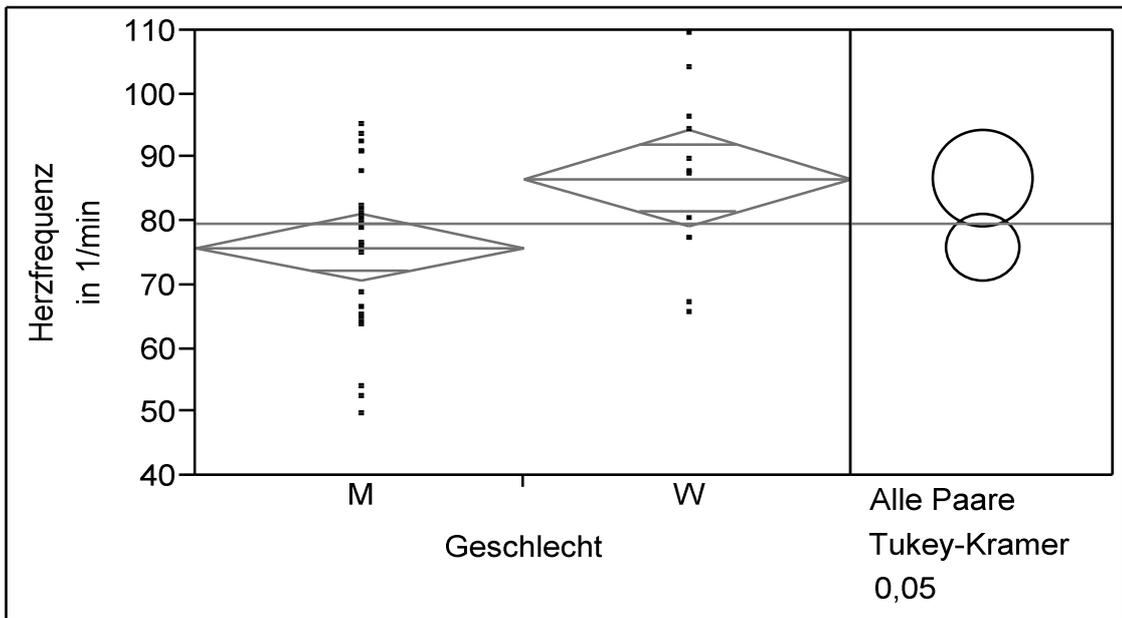


Abbildung 22 zeigt den Unterschied in der Herzfrequenz zwischen Mädchen und Jungen mit Psychose

In der Kontrollgruppe hingegen zeigte sich nur noch ein tendenzieller Unterschied in der Herzfrequenz zwischen Mädchen und Jungen (73,577/min zu 70,588/min,  $p=0,246$ )

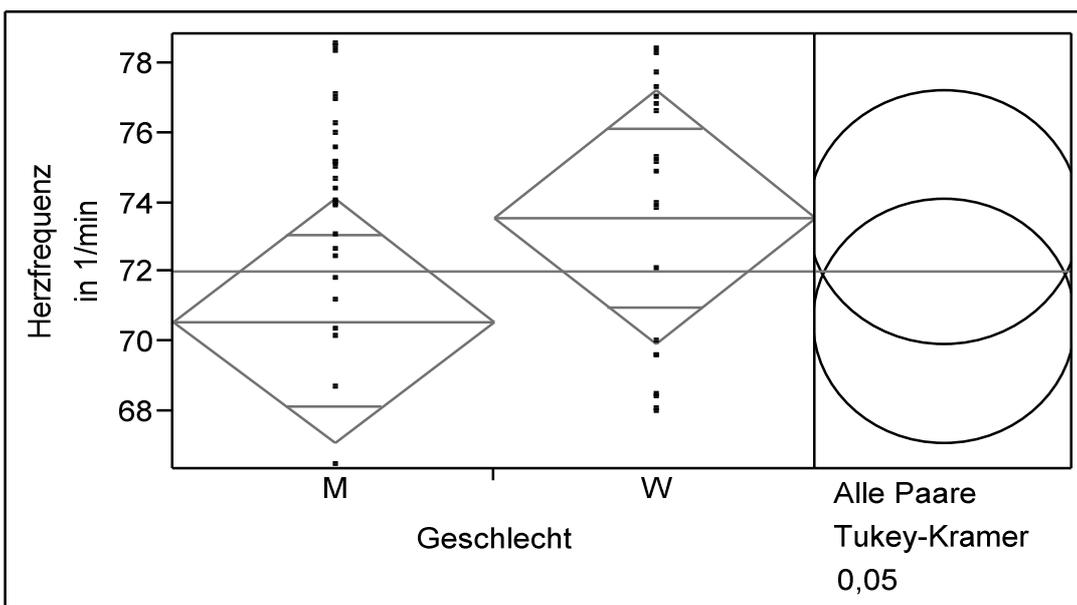


Abbildung 23 zeigt den Unterschied in der Herzfrequenz zwischen Mädchen und Jungen in der Kontrollgruppe

Außerdem zeigten sich innerhalb der Fallgruppe tendenzielle Unterschiede des sympathisch beeinflussten HRV-Parameters LF-Powersum und LF-Norm. Diese Unterschiede waren auch in der Vergleichsgruppe in weniger ausgeprägter Form nachweisbar. Übereinstimmend zeigte sich, dass die LF-Werte bei den Mädchen niedriger im Vergleich zu den Jungen sind, d.h. dass sie weniger unter Einfluss des sympathischen Nervensystems stehen.

Bei pNN00 zeigte sich innerhalb der Fallgruppe kein auffälliger Unterschied, bei der Kontrollgruppe hingegen konnten bei den Mädchen deutlich niedrigere Werte nachgewiesen werden, also eine verminderte HRV bei 0ms, bei pNN50 (innerhalb 50 ms) zeigten sich dann schon deutlichere Unterschiede in ähnlichem Abstand zwischen Jungen und Mädchen, mit den niedrigeren Werten bei den Mädchen in sowohl Fall- als auch Kontrollgruppe.

Tabelle 10 Mädchen und Jungen in der Fall- und Kontrollgruppe im Vergleich

		<b>Mädchen</b>	<b>Jungen</b>	<b>p</b>
LF-Powersum	Fallgruppe	238,061mqs	326,316mqs	0,3410
	Kontrollgruppe	406,428mqs	536,005mqs	0,2436
LF-Norm	Fallgruppe	0,677150	0,911517	0,3622
	Kontrollgruppe	1,12682	1,51508	0,2133
PNN00	Fallgruppe	97,2458%	97,1044%	0,8743
	Kontrollgruppe	97,9788%	98,5153%	0,0786
PNN50	Fallgruppe	22,3221%	27,4436%	0,5791
	Kontrollgruppe	34,5563%	39,2579%	0,3096

Abbildungen 24 und 25 zeigen den Unterschied bei pNN50 zwischen Jungen und Mädchen in der Fall- und Kontrollgruppe, 26 und 27 bei pNN00

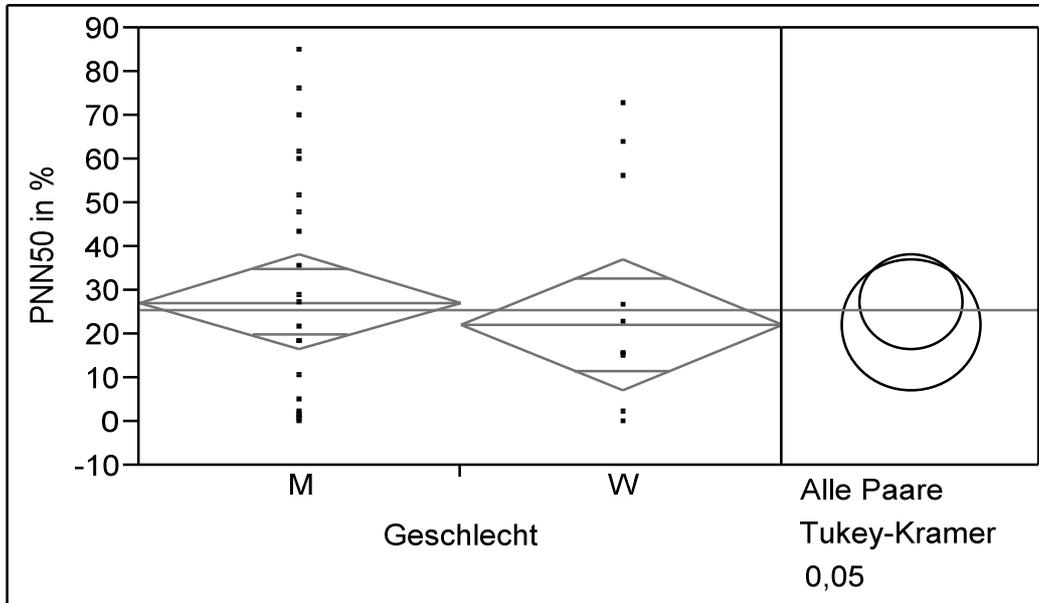


Abbildung 24 pNN50 in Fallgruppe

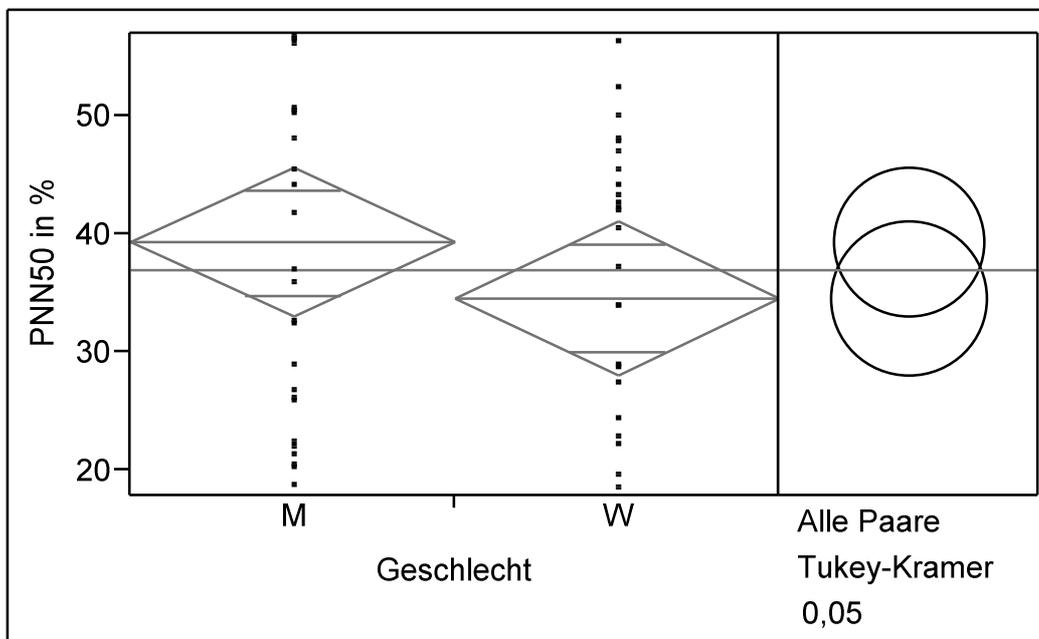


Abbildung 25 pNN50 in Kontrollgruppe

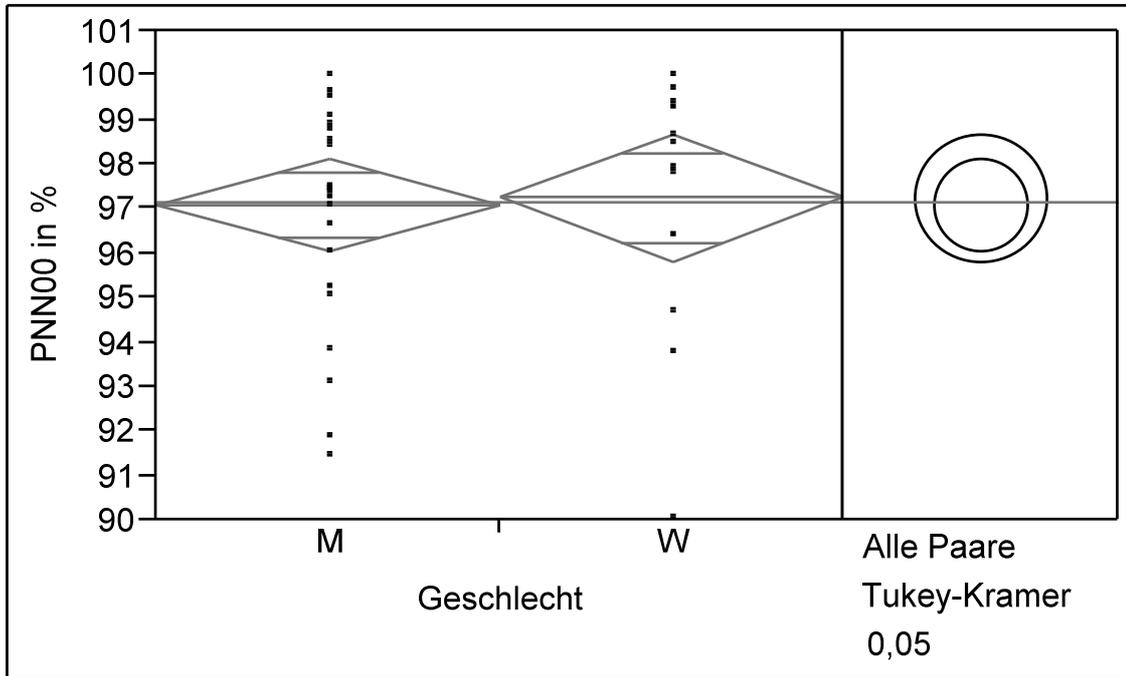


Abbildung 26 pNN00 in Fallgruppe (kein Unterschied)

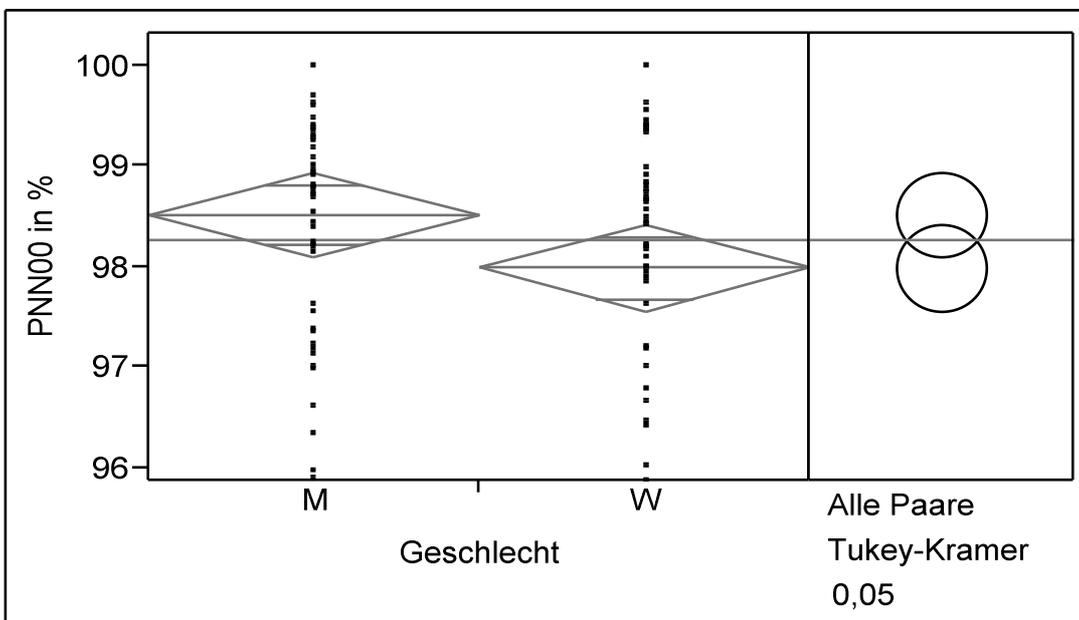


Abbildung 27 pNN00 in Kontrollgruppe (deutlicher Unterschied)

Unterschiede zwischen den Geschlechtern waren in der Fallgruppe auch bei SD1 und SD2 nachweisbar, siehe Tabelle 11.

Interessanterweise gab es Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Kontrollgruppe, also bei Jugendlichen ohne Psychose in der CV und SDRR, die innerhalb der Fallgruppe nicht nachgewiesen werden können. Da diese beiden Werte parasymphatische Marker und bei Mädchen der Kontrollgruppe tendenziell erniedrigt sind, weist dies darauf hin, dass die Jungen in der Kontrollgruppe unter einem höheren parasymphatischen Einfluss stehen als die Mädchen. In der Fallgruppe hingegen zeigten sich keine Unterschiede.

	<b>Mädchen</b>	<b>Jungen</b>	<b>p</b>
SDRR	64,4068	70,6941	0,3437
CV	7,30735	7,94706	0,3023

Tabelle 11 SDRR und CV in der Kontrollgruppe bei Mädchen und Jungen

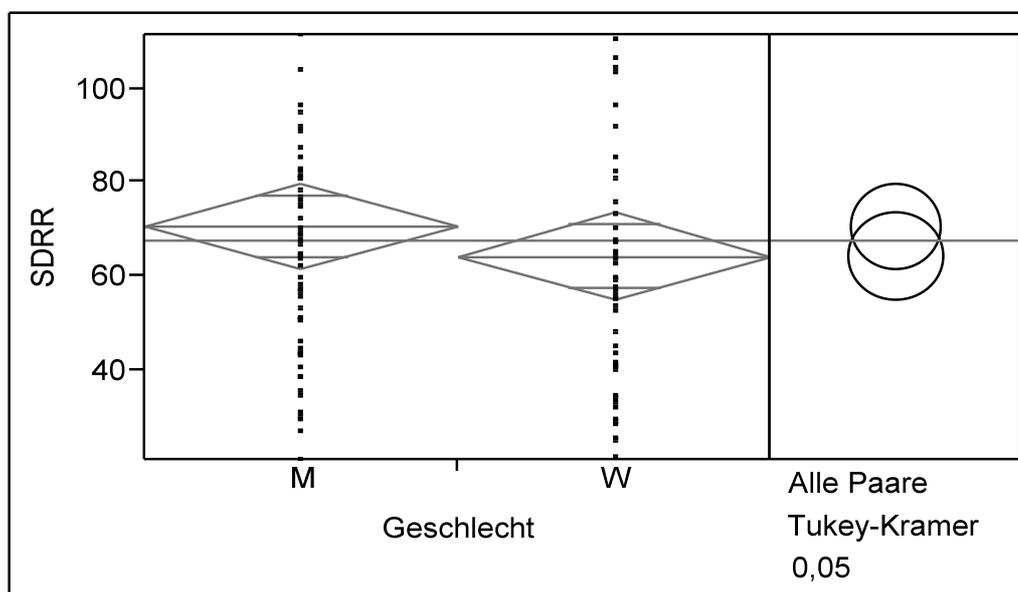


Abbildung 28 SDRR in der Kontrollgruppe

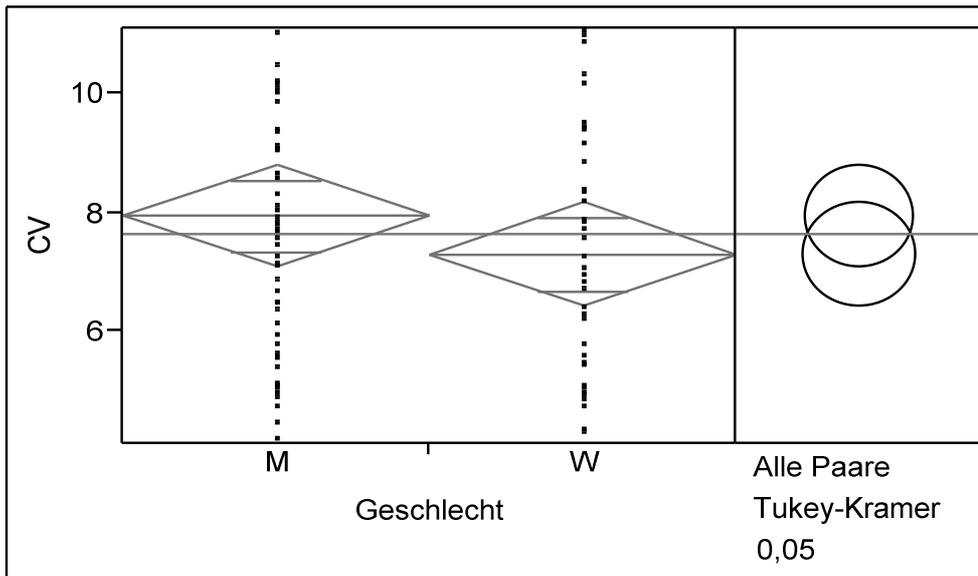


Abbildung 29 CV in der Kontrollgruppe

### 3.2.5 HRV-Parameter nach Medikamenteneinnahme undifferenziert

Innerhalb der Fallgruppe Jugendliche mit Psychose untersuchten wir die HRV-Parameter in Hinblick auf die Medikamenteneinnahme. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen – nur drei Jugendliche mit Psychose nahmen zum EKG-Aufzeichnungszeitpunkt keine Medikamente ein – kann primär nicht von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen werden. In der Abbildung steht die Gruppe 0 für die Probanden ohne medikamentöse Therapie, Gruppe 1 für Probanden mit medikamentöser Therapie und bei Gruppe 9 war es nicht eruiert, ob und welche Medikamente genommen werden.

In allen Untersuchungen konnten dabei keine Unterschiede festgestellt werden, allenfalls bei der pNN50 bis 90 eine sehr diskrete Tendenz zu höheren Werten bei den Probanden ohne medikamentöse Therapie, d.h. eine höhere Variabilität der HRV innerhalb 50 und 90 ms.

	pNN50 in %	P	pNN90 in %	p
0 (keine Medikamente)	33,3517	0,6330	5,5212	0,5538
1 (medikamentöse Therapie)	23,9018		10,8094	
9 (unklar)	37,1220		21,9910	

Tabelle 12 pNN50 und pNN90 bei undiff. Medikation

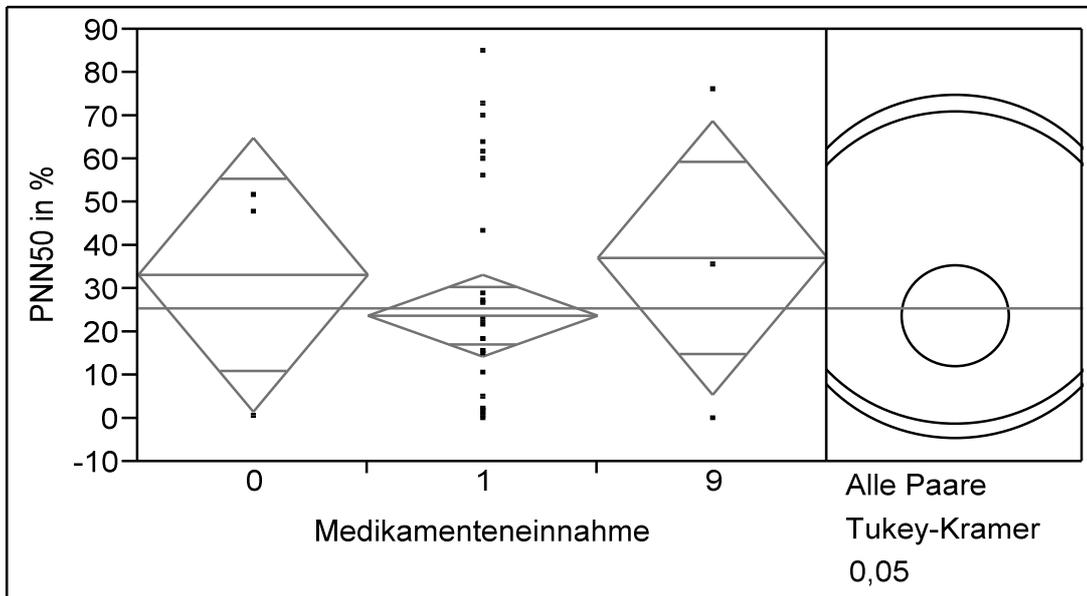


Abbildung 30 pNN50 bei undiff. Medikation

0 = keine Medikation (n = 3)

1 = medikamentöse Therapie (n =32)

2 = nicht definiert, ob und welche Medikation (n =3)

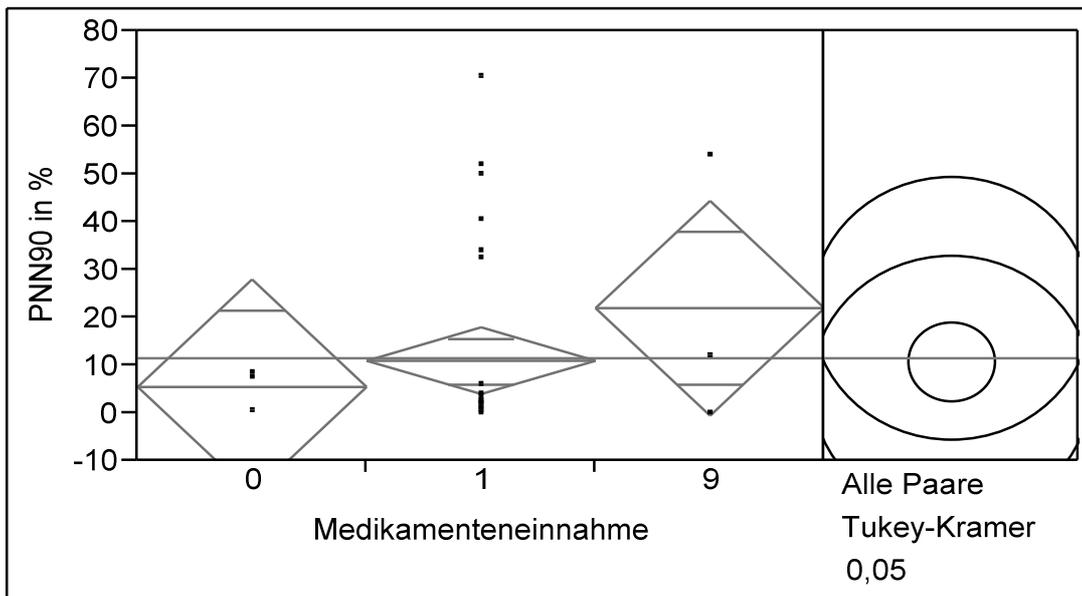


Abbildung 31 pNN90 bei undiff. Medikation

### 3.2.6 HRV-Parameter nach Medikamenteneinnahme differenziert

Hierbei wurde eine Aufteilung in folgende Kategorien durchgeführt:

0= keine

1= klassische Neuroleptika

2= atypische Neuroleptika

3= klassische + atypische Neuroleptika

4= klassische Antidepressiva

5= SSRI und SNRI

6= andere

7= klassische Neuroleptika + Akineton

8= gemischte Medikation

9= nicht definiert (z.B. fehlende oder unklare Angabe im Krankenblatt)

Auch hier zeigten sich nur tendenzielle Unterschiede. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen der einzelnen Unterteilungen sind signifikante Aussagen dabei nicht möglich.

In der Fallgruppe bei Jugendlichen mit Psychose waren nur Probanden der Kategorie 0, 1, 2, 3 und 9 vertreten, d.h. die Jugendlichen unserer Studie mit Psychose nahmen entweder keine, klassische oder atypische Antipsychotika ein oder es war nicht eruierbar, welche medikamentöse Therapie gegeben wurde (3 Fälle).

In der Kontrollgruppe hingegen waren bis auf 6 alle Kategorien vertreten (0-9).

#### 3.2.6.1 Fallgruppe

Am herausragendsten ist dabei die Gruppe, die sowohl klassische als auch atypische Neuroleptika einnimmt mit  $n = 2$  Personen. Aufgrund dieser geringen Fallzahl kann also nicht von Signifikanzen ausgegangen werden.

Es zeigt sich, dass im Bereich der Herzfrequenz eine erhöhte Frequenz bei Jugendlichen, die gemischt klassische und atypische Neuroleptika einnehmen, mit durchschnittlicher HF von  $\sim 86,2791/\text{min}$  vorliegt. Als Vergleichs- und Ausgangswert zählt dabei die Herzfrequenz der Jugendlichen ohne medikamentöse Therapie, HF  $\sim 73,0535/\text{min}$ . Im Direktvergleich der verschiedenen Antipsychotika zeigt sich eine höhere Herzfrequenz bei Jugendlichen mit klassischen Neuroleptika (HF  $\sim 82,9472/\text{min}$ ) im Vergleich zu den atypischen Neuroleptika (HF  $\sim 78,0540/\text{min}$ ).

Kat.	Anzahl	Herz- frequenz	LF- Powersum	LF- Norm	SD1	SD2	PNN00	PNN50
0	3	73,0535	221,602	0,63033	86326892	86013510	97,4770	33,3517
1	16	82,9472	334,590	0,92969	14388829	14347561	97,2388	24,4245
2	14	78,0540	272,603	0,77306	90938473	90603110	97,3121	26,3535
3	2	86,2791	450,421	1,28120	30,538075	56,44665	94,0762	2,5575
9	3	71,5825	204,561	0,56402	111790159	111110547	97,6770	37,1220

Tabelle 13 HRV-Parameter bei diff. Medikation

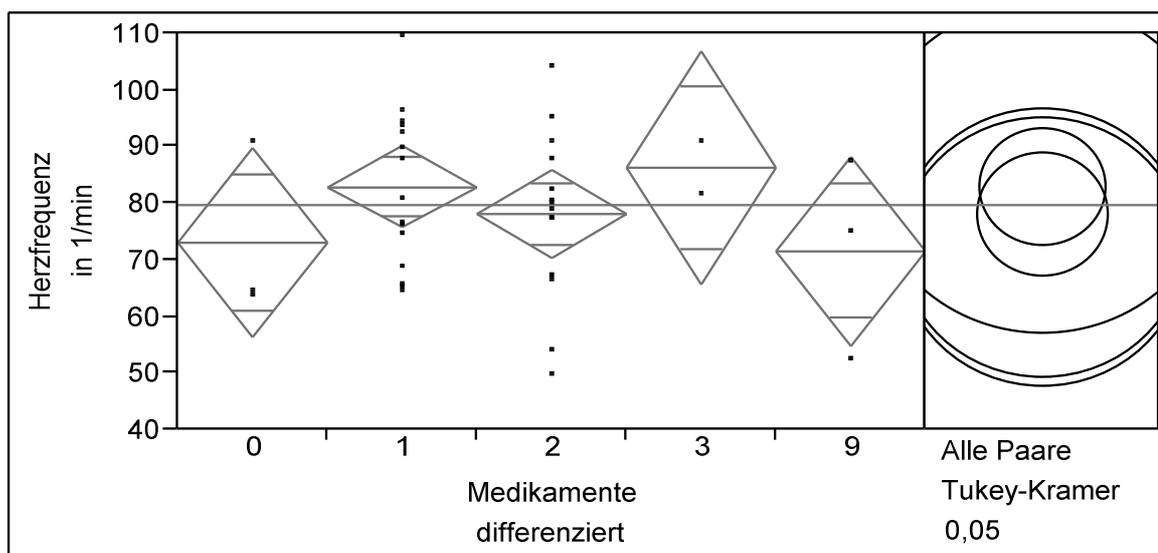


Abbildung 32 HF bei diff. Medikamente

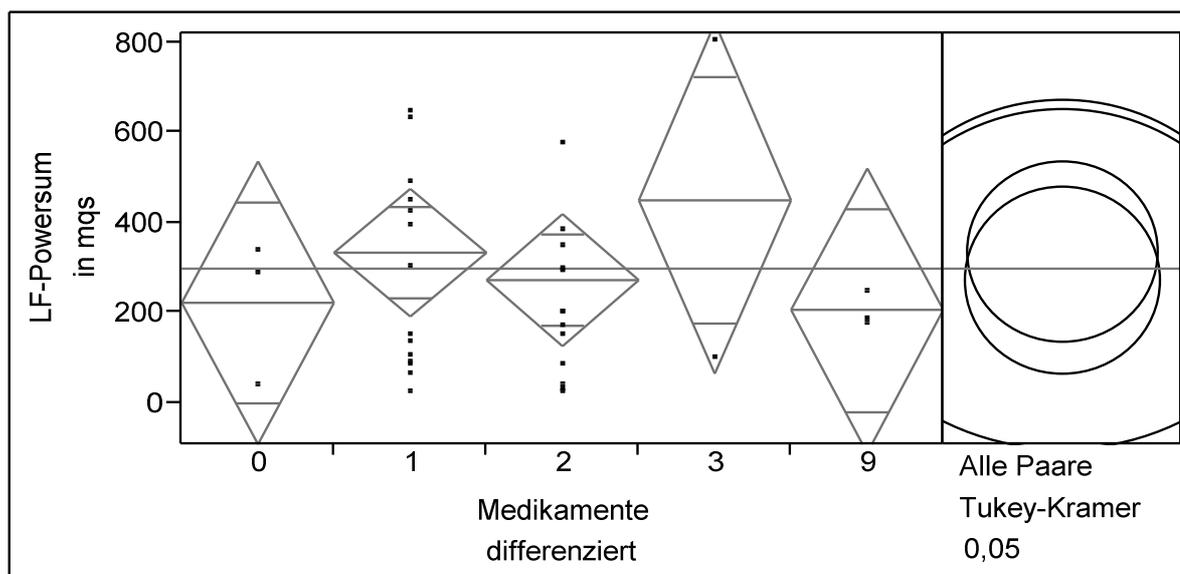


Abbildung 33 LF-Powersum bei diff. Medikamente

Auch im sympathisch beeinflussten Parameter LF-Powersum sticht die Gruppe, die gemischt atypische und klassische Neuroleptika einnimmt, mit tendenziell erhöhten Werten (450,421) heraus. Bei Aufteilung in klassische und atypische Neuroleptika-Therapie zeigen sich wiederum die Werte der Gruppe, die mit klassischen Neuroleptika therapiert wird, als leicht erhöht (334,590) im Vergleich zu der Gruppe, die mit atypischen behandelt wird (272,603). Der Parameter LF-Norm erbringt das gleiche Ergebnis, wie in Abbildung 34 veranschaulicht wird.

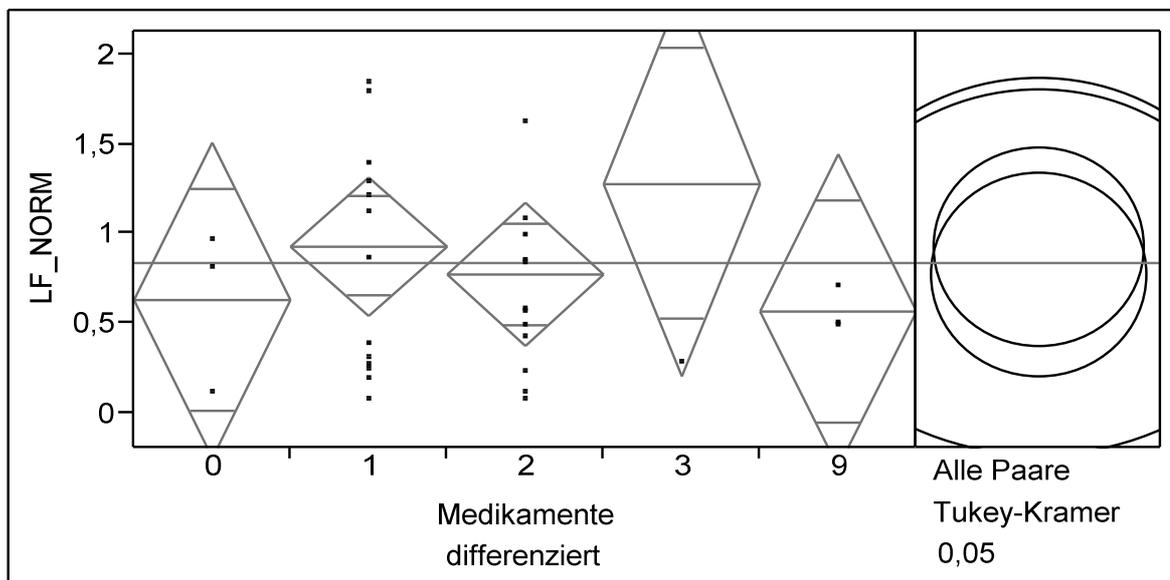


Abbildung 34 LF-Norm bei diff. Medikamente

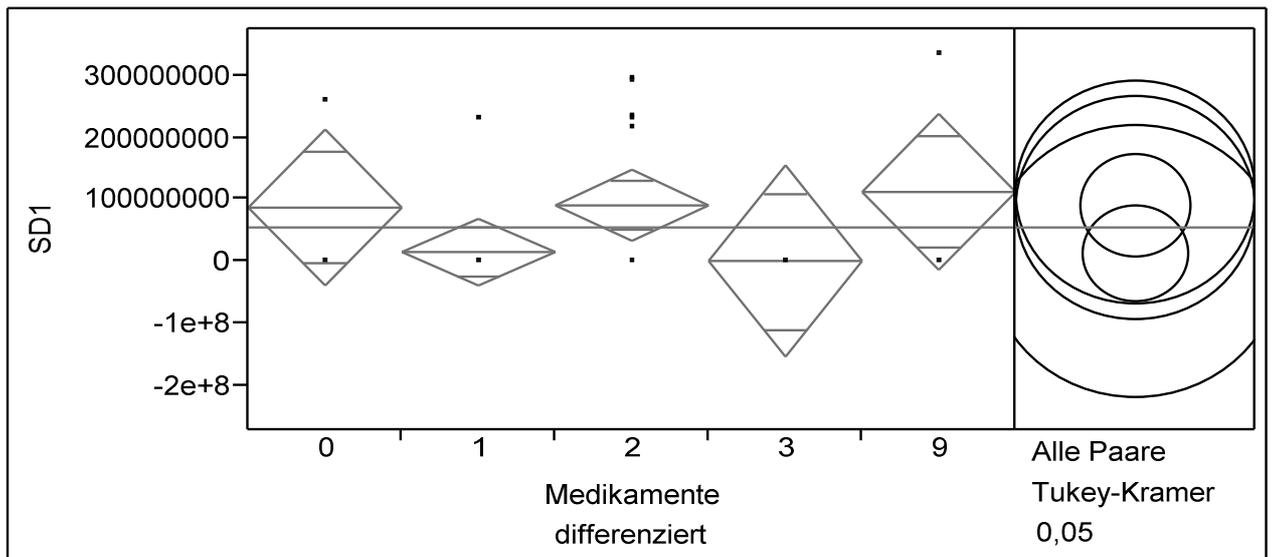


Abbildung 35 SD 1 bei diff. Medikamente

Bei den parasympathisch beeinflussten Parametern SD1 und SD2 zeigen sich nun deutlichere Unterschiede: Niedrigere Werte sind bei Jugendlichen mit klassischer Neuroleptikatherapie (14388829; 14347561) festzustellen; zwischen Jugendlichen ohne medikamentöse Therapie (86326892; 86013510) und mit atypischen Antipsychotika (90938473; 90603110) zeigen sich hingegen kaum Unterschiede. Auch bei der zuvor schon genannten Gruppe, die die Neuroleptika gemischt einnimmt, ergeben sich niedrigere Werte (30,538075; 56,44665 ).

- Ergebnisse -

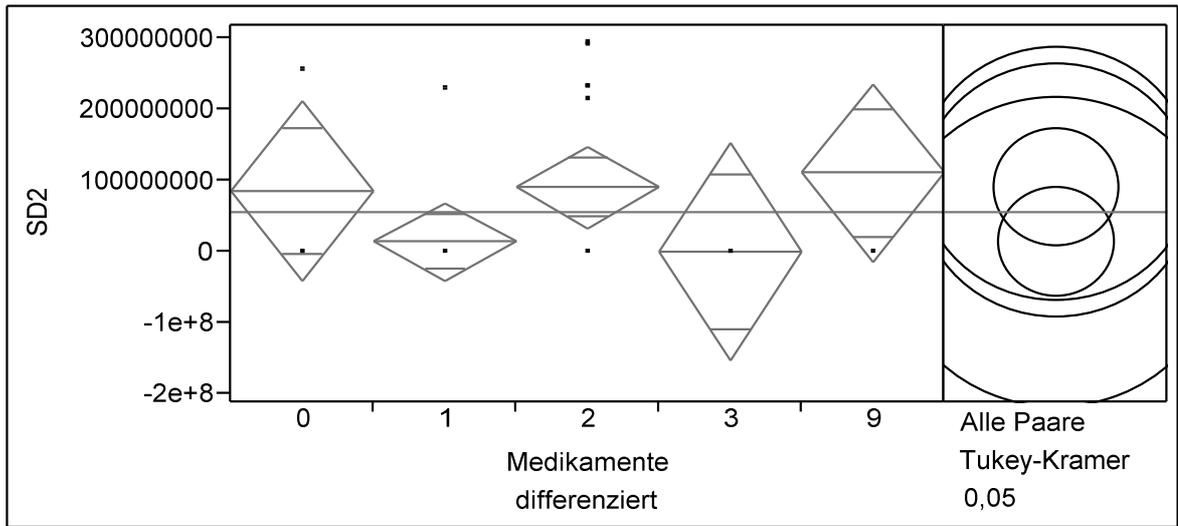


Abbildung 36 SD 2 bei diff. Med.

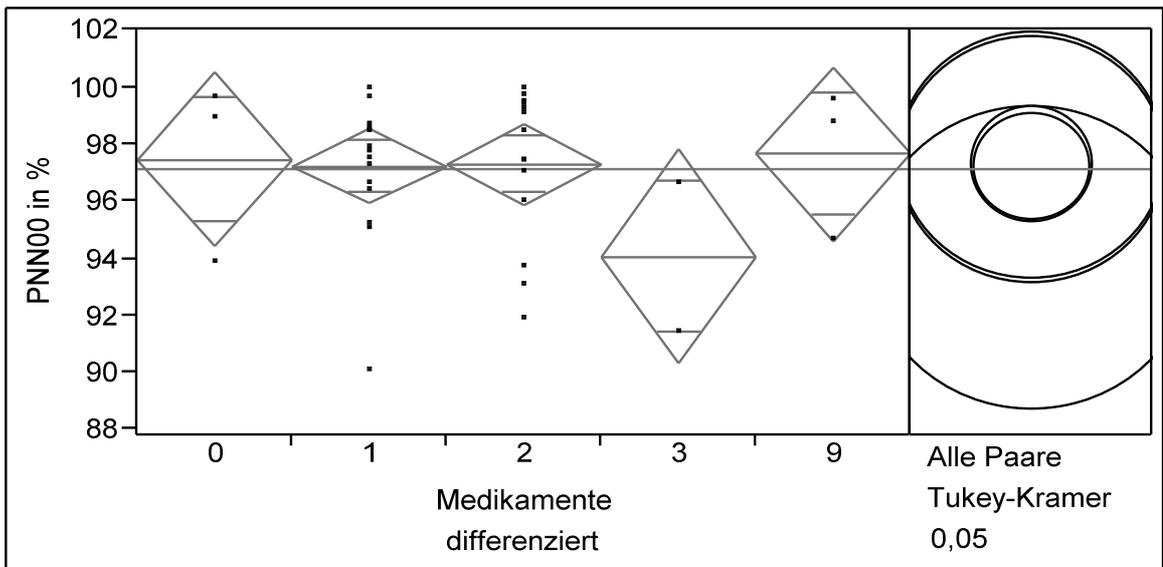


Abbildung 37 pNN00 bei diff. Med.

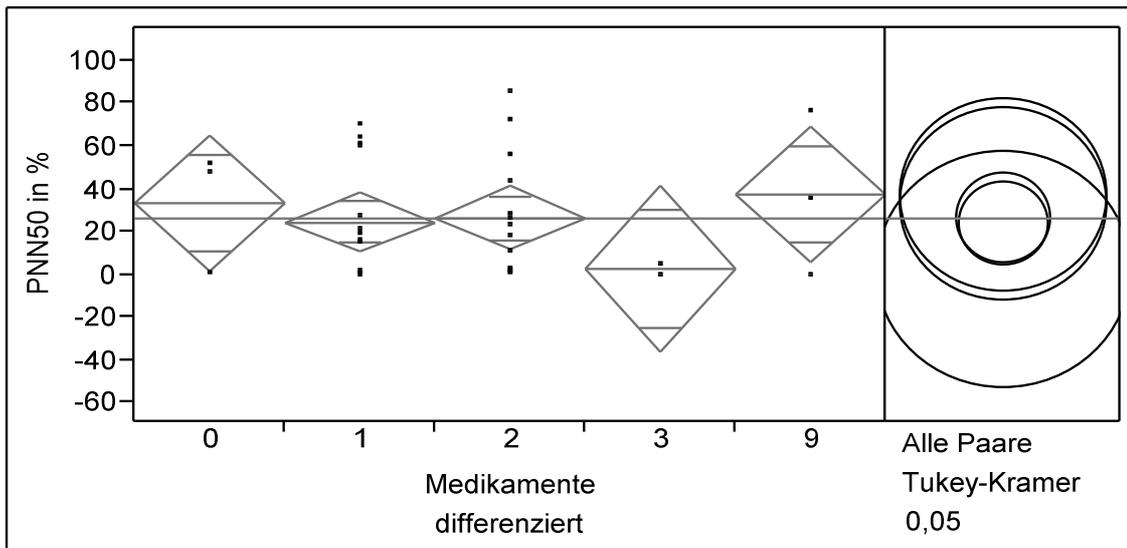


Abbildung 38 pNN50 bei diff. Med.

Interessanterweise konnten bei den pNN-Werten keine wegweisenden Unterschiede zwischen der unterschiedlichen medikamentösen Therapie gefunden werden. Erneut stellt sich lediglich die Gruppe der Jugendlichen, die eine gemischte atypische und klassische Neuroleptika-Therapie erhält, mit Tendenz zu erniedrigten Werten dar im Vergleich zu den Jugendlichen ohne, mit je nur klassischer oder atypischer Therapie.

### 3.2.6.2 Kontrollgruppe

In der Gruppe der Jugendlichen ohne Psychose zeigten sich innerhalb der Einteilung in verschiedene Kategorien bei der Medikamenteneinnahme Differenzen bei der Herzfrequenz und bei den parasympathisch beeinflussten Parametern RMSSDR, CV, pNN00 bis pNN90. Dabei handelt es sich jedoch aufgrund geringer Fallzahlen nur um tendenzielle Unterschiede.

Kategorie	Anzahl	Herzfrequenz	RMSSDR	CV	PNN00	PNN50	PNN90
0	89	71,5523	56,269	7,64464	98,3900	37,6345	17,2488
1	9	80,7842	35,841	6,35875	97,4026	22,1905	7,2349
2	5	73,6954	35,895	6,66587	97,4899	22,3331	6,9432
3	1	94,6080	47,328	9,02231	95,0860	45,4545	16,4619
4	3	72,7750	43,144	6,69413	98,4516	27,5842	8,5905
5	6	65,3252	102,108	9,23791	98,9401	57,0780	37,2567
7	3	55,0095	75,020	6,77619	99,7540	63,2615	34,5326
8	5	79,4145	55,548	9,37894	97,1448	32,8413	16,1025
9	2	64,0093	54,727	8,52962	97,9367	32,9045	15,5205

Tabelle 14 HRV-Parameter in der Kontrollgruppe

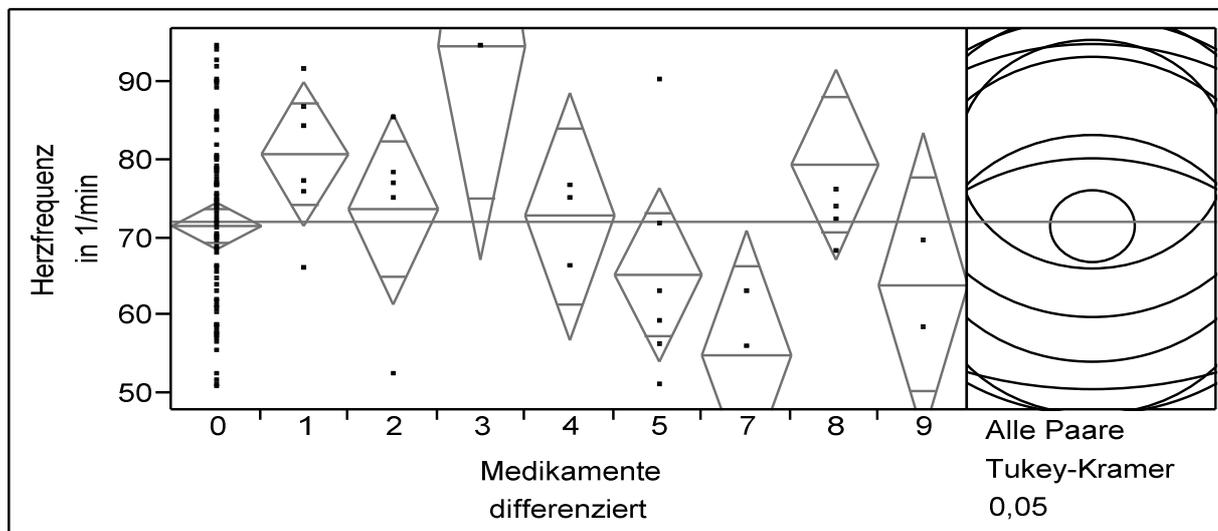


Abbildung 39 Herzfrequenz in der Kontrollgruppe bei diff. Med.

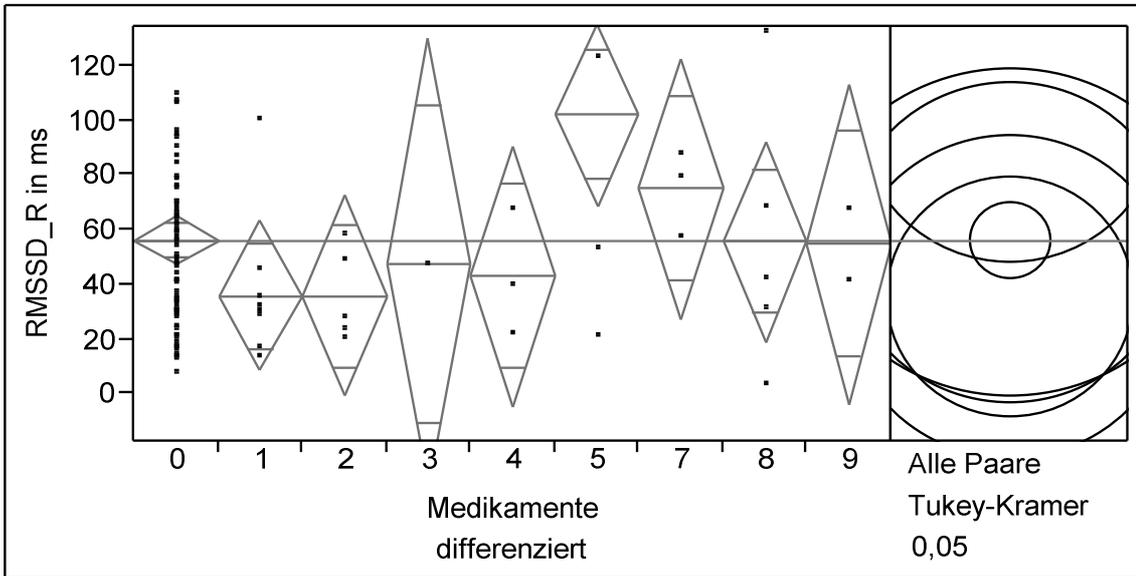


Abbildung 40 RMSSD\_R in der Kontrollgruppe bei diff. Med.

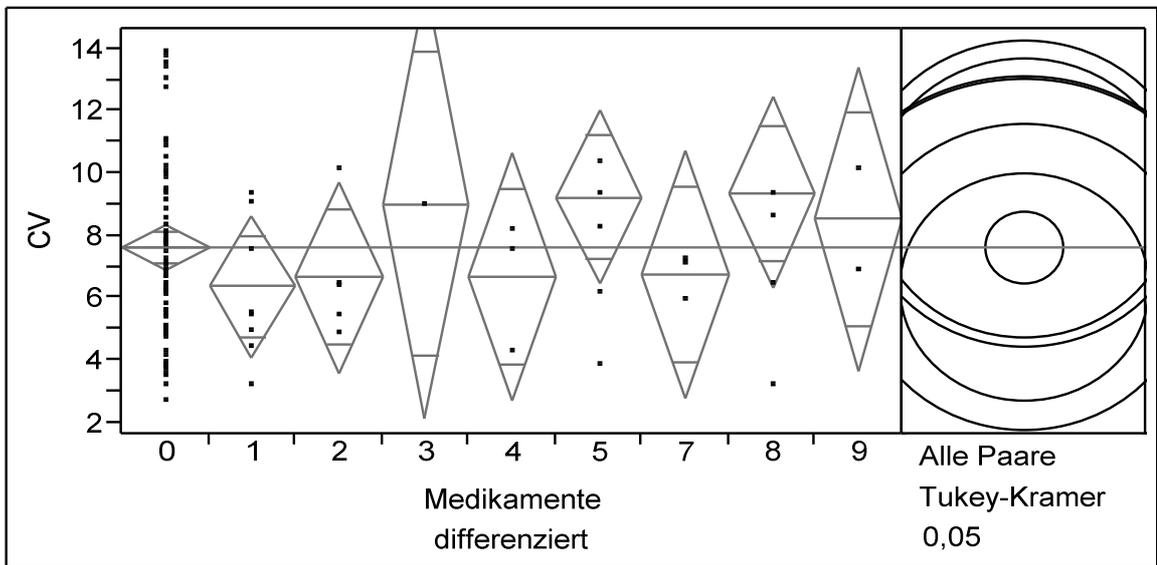


Abbildung 41 CV in der Kontrollgruppe bei diff. Med.

- Ergebnisse -

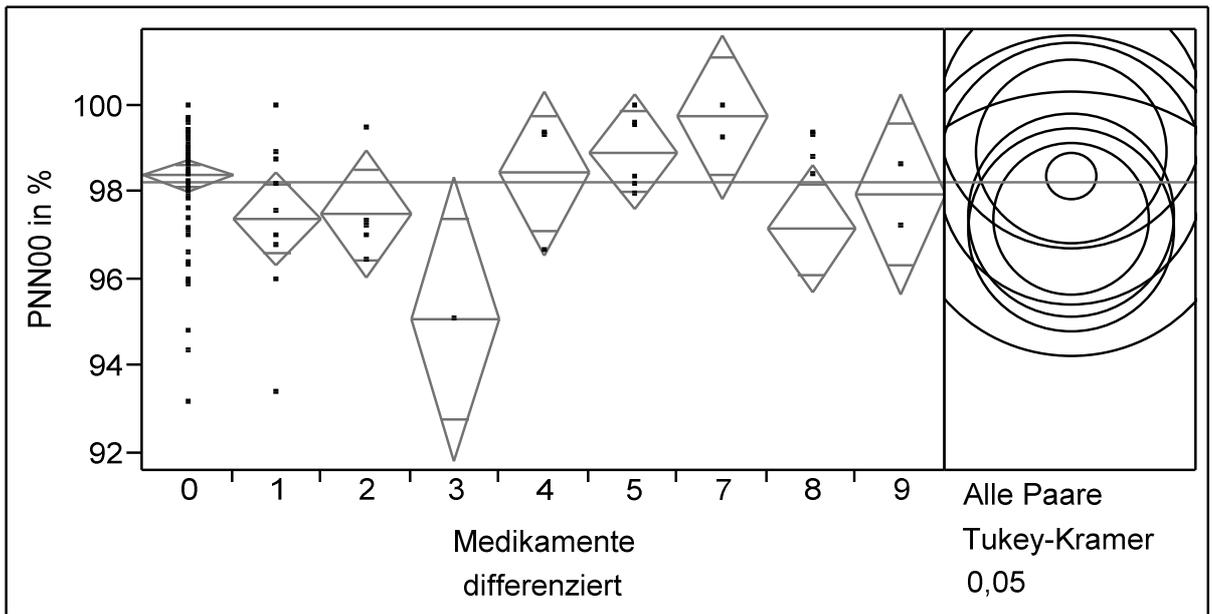


Abbildung 42 pNN00 in der Kontrollgruppe bei diff. Med.

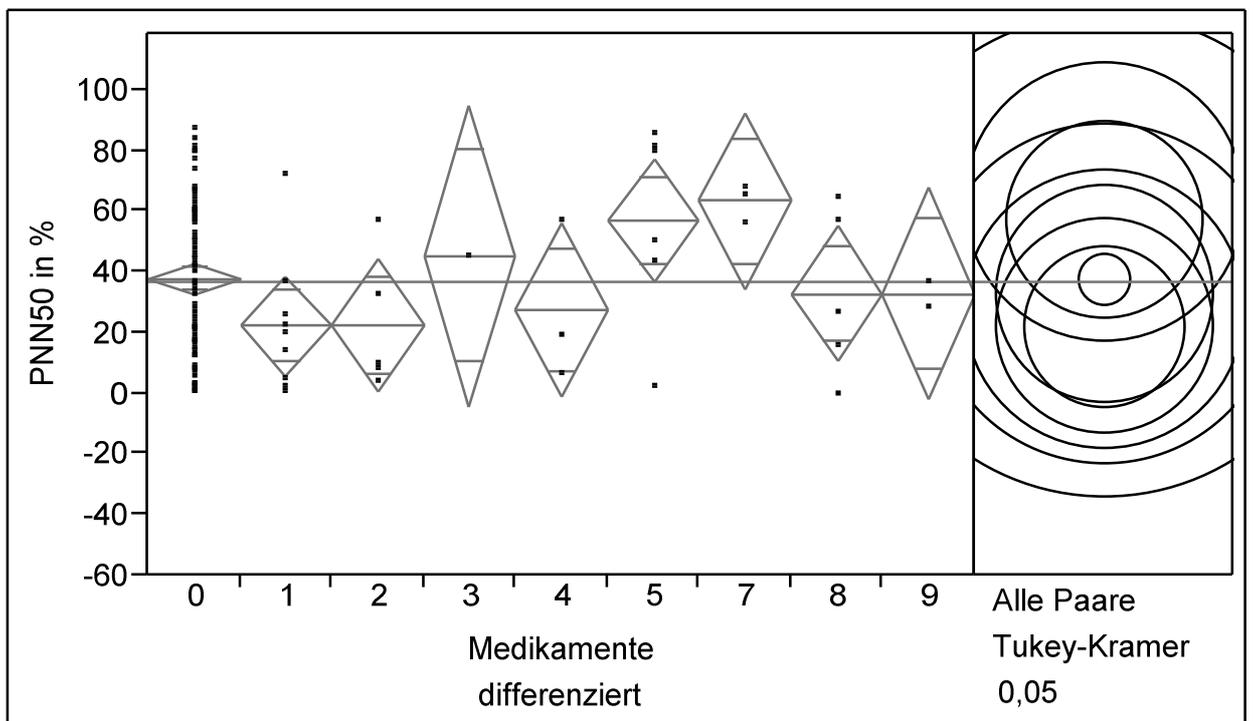


Abbildung 43 pNN50 in der Kontrollgruppe bei diff. Med.

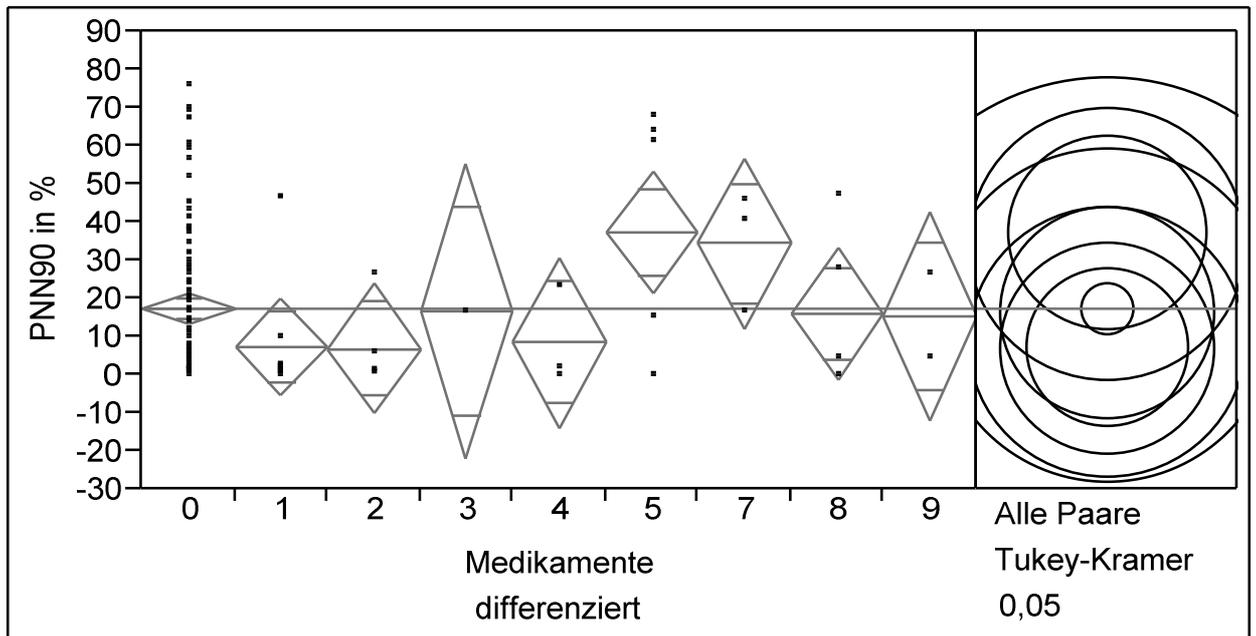


Abbildung 44 pNN90 in der Kontrollgruppe bei diff. Med.

### 3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

#### 3.3.1 Homogenität der Gruppen bezüglich Medikamenteneinnahme, Alter und Geschlecht

Fall- und Kontrollgruppe unterschieden sich vor allem bezüglich der Medikamenteneinnahme, bei Alter und Geschlecht dagegen konnte kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden.

Ohne Medikation waren 10,52% der Jugendlichen der Fallgruppe und 84,32% der Kontrollgruppe. Unter antipsychotischer Therapie standen in der Fallgruppe alle, außer den drei, die zum Zeitpunkt der EKG-Aufnahme noch keine

medikamentöse Therapie erhielten, also 89,48%, in der Kontrollgruppe hingegen nur 11,38%.

Beim Alter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: die Jugendlichen in der Fallgruppe waren durchschnittlich 16,39 Jahre alt, in der Kontrollgruppe durchschnittlich 16,56 Jahre. Dies liegt daran, dass der Altersrahmen der Studie bewusst sehr begrenzt ausgewählt wurde.

Beim Verhältnis Jungen zu Mädchen überwogen in der Fallgruppe leicht die Jungen mit 65,78%, in der Kontrollgruppe war der Unterschied mit 52,03% Jungen zu 47,96% Mädchen geringer.

### **3.3.2 Fall- und Kontrollgruppe im Vergleich**

Festgestellt werden konnte bei Jugendlichen mit Psychose eine erhöhte Herzfrequenz (MeanHR), sowie eine Neigung zu verminderter HRV anhand der Parameter SDRR, CV, LFPowsum und pNNx, v.a. pNN50. Dabei gelten als Indikatoren parasympathischer Aktivität SDRR und CV; hier fanden sich auch zwischen Fall- und Kontrollgruppe signifikante Unterschiede, bei der sympathisch beeinflussten LFPowsum waren die Unterschiede nur tendenziell. Bei einer Aufschlüsselung der Medikamenteneinnahme waren keine signifikanten Unterschiede der HRV-Parameter nachweisbar, ursächlich dafür ist die niedrige Fallzahl.

Bezüglich des Alters gab es aufgrund des engen Altersrahmens der Studie auch keine signifikanten Unterschiede.

Bei Mädchen im Vergleich zu Jungen konnte vor allem eine höhere Herzfrequenz festgestellt werden (86,77/min zu 75,93/min,  $p=0,0224$ ); dies war in der Fallgruppe signifikant, in der Vergleichsgruppe nur tendenziell.

### 3.3.3 Kollektiv

Unabhängig von der Medikamenteneinnahme war die Herzfrequenz der Jungen relevant niedriger als die der Mädchen. Die Jungen haben dabei eine Herzfrequenz von im Schnitt 72,088/min, die Mädchen hingegen 75,96/min ( $p=0,0931$ ).

Die Unterschiede zeigten sich hierbei signifikant innerhalb der Fallgruppe (Mädchen zu Jungen: 86,77/min zu 75,93/min,  $p=0,0224$ ) und tendenziell innerhalb der Kontrollgruppe (73,577/min zu 70,588/min,  $p= 0,246$ ) .

Eine Verringerung der parasympathisch beeinflussten LF-Werte konnte im Kollektiv bei den Mädchen im Vergleich zu den Jungen gezeigt werden, jedoch im nicht signifikanten Bereich. Außerdem zeigte sich in pNN50 ein Unterschied zwischen Mädchen und Jungen, d.h. die Mädchen haben eine verminderte HRV im Bereich von 50 RR-Abstands-Differenzen.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war, die HRV von jugendpsychiatrischen Patienten mit und ohne psychotische Störung als Indikator der autonomen Erregung zu bestimmen und auf Unterschiede zu untersuchen.

Als Einflussgrößen parasympathischer Aktivität gelten die zeitbezogenen HRV-Parameter RMSSD, CV, SDRR, SD1, SD2 und der frequenzbezogene Wert HF. Marker sympathischer Aktivität ist der HRV-Parameter LF. Die Herzfrequenz wird sowohl sympathisch als auch parasympathisch beeinflusst, ebenso wie pNN00 bis pNN90, die die Variabilität der Abstände von Herzschlägen anzeigen.<sup>99,122</sup>

Eine verminderte HRV gibt es bei einer eingeschränkten parasympathischen und vermehrten sympathischen Aktivität<sup>123</sup> und bringt gesundheitliche Risiken mit sich.<sup>122</sup>

Im Vergleich zum Sympathikus, den man beispielsweise durch die Elektrodermale Aktivität messen kann, weiß man wenig über den Parasympathikus und seine Steuerungsmechanismen. Über die HRV versucht man nun, Erkenntnisse über die Auswirkung und den Einflussbereich des Parasympathikus zu erlangen.

### 4.2 Darstellung und Aussage der Ergebnisse

In dieser Studie wurden nun der Einfluss des vegetativen Nervensystems von Jugendlichen mit Psychotischer Störung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Diagnosen aus dem gesamten Jugendpsychiatrischen Kollektiv anhand der Herzfrequenzvariabilität untersucht.

Dabei konnte eine Verminderung der HRV der Jugendlichen mit Psychose im Vergleich zu Jugendlichen der Kontrollgruppe gezeigt werden, durch Nachweis

einer zum Teil signifikanten Verminderung einzelner HRV-Parameter, jedoch ohne auf eine Differenzierung der Medikation einzugehen.

Die Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe sind besonders bei der Medikamenteneinnahme auffällig, knapp 10% (genau 10,52%) der Jugendlichen mit Psychose nahmen zum Zeitpunkt der EKG-Aufnahme keine Medikamente ein, in der Kontrollgruppe hingegen sind es 84,32%.

Medikamente, die das ANS beeinflussen, wie z.B. atypische Neuroleptika oder Antidepressiva, wurden sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe gegeben. Neuroleptikagaben kamen vor allem erwartungsgemäß bei Jugendlichen mit Psychose vor, interessanterweise jedoch auch in der Kontrollgruppe, v.a. bei Patienten mit Angststörung.

Da aufgrund der geringen Fallzahl der einzelnen Medikamente in Fall- und Kontrollgruppe nicht von signifikanten Ergebnissen ausgegangen werden konnte, gruppieren wir die Medikamenteneinnahme in folgende Gruppen: Ohne Medikamente, klassische Neuroleptika, atypische Neuroleptika, beide Neuroleptikagruppen gemischt, klassische Antidepressiva, SSRI und SNRI, andere Medikamente (z.B. Schilddrüsenhormone, Paracetamol, Heparin), klassische Neuroleptika mit Akineton (zur Verminderung der unerwünschten Nebenwirkung extrapyramidaler Bewegungsstörungen), gemischte Medikation und nicht definierte Medikation.

Bei Alter und Geschlecht ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Jugendliche der Fallgruppe sind im Schnitt 16,39 Jahre und in der Kontrollgruppe 16,56 Jahre alt, insgesamt überwiegt in der Fallgruppe leicht der Jungenanteil mit 65,78% im Vergleich zu Mädchen in der Fallgruppe 34,22%, von insgesamt 55,28% Jungen und 44,72% Mädchen.

#### 4.2.1 HRV zwischen den Geschlechtern

Wir fanden bei Jungen insgesamt eine niedrigere Herzfrequenz als bei Mädchen, unabhängig von der Medikamenteneinnahme.

(72,088/min zu 75,96/min,  $p=0,0931$ ). Dies ist möglicherweise bedingt durch verringerte sympathische oder erhöhte parasympathische Aktivität.

An weiteren Werten zeigten sich bei Jungen in der Fallgruppe die sympathisch beeinflussten Parameter LF-Powersum (476,434 mqs zu 377,565 mqs;  $p=0,2644$ ) und LF-Norm erhöht (1,34361 zu 1,04973;  $p=0,2371$ ), ebenso SD1 (299185 zu 17791658;  $p=0,3235$ ) und SD2 (29797802 zu 17727427;  $p=0,3238$ ) im Vergleich zu den Mädchen. Bei pNN10 bis pNN50 zeigte sich bei den Jungen eine leichte tendenzielle Erhöhung im Vergleich (pNN50: 35,93% zu 32,34%;  $p=0,3875$ ). Als Maß der sympatho-vagalen Balance zeigte sich in der LF/HF-Ratio kein besonderer Unterschied (Mädchen 0,20; Jungen 0,24).

Die verminderte Herzfrequenz bei den Jungen wird wahrscheinlich durch eine Erhöhung der parasympathischen Aktivität und nicht durch eine Erniedrigung des sympathischen Tonus verursacht, da die sympathisch beeinflussten Werte LF-Powersum und LF-Norm bei den Jungen erhöht sind und dies für eine gesteigerte sympathische Aktivität spricht.

Insgesamt stehen die Ergebnisse der HRV für eine stärkere Erregung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems mit Überwiegen des parasympathischen Anteils von Jungen im Vergleich zu Mädchen.

Die übrigen HRV-Parameter waren im Vergleich zu Mädchen ohne Unterschied. Hinsichtlich eines Vergleichs zwischen Jugendlichen der Fall- und der Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern; die leicht erhöhte Aktivierung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems bei Jungen war sowohl in der Fall- als auch in der Vergleichsgruppe nachweisbar.

Zusammenfassend fand sich eine erhöhte Aktivierung des autonomen Nervensystems bei Jungen mit Überwiegen des Parasympathikus, bestätigt auch durch die signifikante Erniedrigung der Herzfrequenz.

Dass die Medikation darauf einen Einfluss hat, ist jedoch nicht auszuschließen. Als eine der bekannteren Nebenwirkungen von Neuroleptika steht die Sinustachykardie im Vordergrund. Es kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, ob dies der Grund ist für eine erhöhte Herzfrequenz der Mädchen im Vergleich zu den Jungen.

#### **4.2.2 HRV bei Jugendlichen mit unterschiedlicher medikamentöser Therapie**

Dabei wurde die HRV bei Jugendlichen mit medikamentöser Therapie in gruppierter Aufteilung im Vergleich untereinander und Jugendlichen ohne medikamentöse Therapie miteinander verglichen. Es blieb bei dieser Untersuchung jedoch unklar, ob die festgestellten Unterschiede durch die Krankheit selbst und Indikation zur medikamentösen Behandlung oder durch die verschiedenen medikamentösen Therapien hervorgerufen wurden. In einer ersten groben Einteilung, in der einfach nur in die Kategorien: Medikamentöse und nicht medikamentöse Therapie, sowie nicht eruierbar, ob und welche medikamentöse Therapie gegeben wurde, eingeteilt wurde, zeigen sich in der Fallgruppe bei sämtlichen HRV-Parametern keine signifikanten Unterschiede, lediglich bei pNN50 bis pNN90 erzielten die Jugendlichen ohne medikamentöse Therapie tendenziell höhere Werte, im Vergleich zu den anderen mit Neuroleptika-Therapie.

Eine weitere Feinunterscheidung erfolgte dann in folgende Gruppierungen: Keine medikamentöse Therapie (wurde als „Standard“ gesetzt), klassische Neuroleptikaeinnahme, klassische Neuroleptika kombiniert mit Akineton, sog. atypische Neuroleptika, klassische und atypische Neuroleptika gemischt, klassische Antidepressiva, SSRI und SNRI und nicht definiert bzw. nicht eruierbar, welche Medikation eingenommen wurde.

In der Theorie gingen wir davon aus, dass aufgrund der anticholinergen Wirkung der atypischen Neuroleptika eine niedrigere HRV im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika zu erwarten ist.

In unseren Untersuchungen zeigten sich überraschenderweise nicht die erwarteten Unterschiede bei atypischer und klassischer Neuroleptika-Medikation bei Jugendlichen mit Psychose.

Ein deutlich verstärkter Sympathikus-Einfluss ließ sich bei Patienten mit klassischer Antipsychotika-Therapie nachweisen. Dies zeigte sich durch eine erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Werte der Lowfrequency (334,590 zu 272,603). Für eine Verminderung des Parasympathikus-Einflusses sprechen die niedrigeren Werte von SD1 und SD2 (14388829 bzw. 90938473 zu 14347561 bzw. 90603110).

Bei den Probanden mit atypischer Neuroleptika-Therapie zeigte sich lediglich die Herzfrequenz erniedrigt, was beispielsweise durch eine stärkere Wirkung der medikamentösen Therapie auf Angst oder durch die anticholinerge Wirkung bedingt sein kann.

Die Gruppierung, die gemischt sowohl atypische als auch klassische Neuroleptika-Medikation erhält, sticht mit nur zwei Probanden aus der Studie heraus. Es zeigte sich die gleiche Konstellation wie bei Jugendlichen mit klassischer Neuroleptika-Einnahme. Dabei ist jedoch unklar, über welche Dauer und in welcher Dosierung im Verlauf beide Neuroleptika-Arten gegeben wurden. So mag es sein, dass trotz gemischter Einnahme die klassischen Antipsychotika entweder in Dosis, Dauer oder Wirkung überwiegen, womit dieses Ergebnis erklärbar wäre.

Da die pNN00 nur bei Patienten mit gemischter Neuroleptika-Medikation leicht niedriger war, bei den anderen Werten jedoch keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden können, ergibt sich kein sicherer Hinweis auf eine Veränderung der HRV bei unterschiedlicher antipsychotischer Therapie.

In der Kontrollgruppe hingegen, wo zusätzlich ein wesentlich breiteres Spektrum psychiatrischer Krankheitsbilder vertreten war, konnten deutlichere Unterschiede ausgemacht werden.

In dieser Gruppe waren auch Probanden mit antidepressiver Medikation vertreten. Diese wurden in klassische Antidepressiva (z.B. Trizyklische Antidepressiva) mit ebenso anticholinerger Nebenwirkung und SSRI aufgeteilt. Die Unterschiede waren aber auch in dieser Gruppe nur in der Herzfrequenz signifikant:

Bei den Jugendlichen mit Neuroleptika-Therapie waren die Ergebnisse die gleichen wie in der Fallgruppe: Auch hier höhere Herzfrequenzen bei klassischer Neuroleptika-Medikation und gemischt klassisch und atypischer Therapie. Eine niedrigere Herzfrequenz zeigte sich dann bei Jugendlichen, die klassische Neuroleptika in Kombination mit Akineton bekamen. Außerdem konnte eine niedrigere Herzfrequenz bei Jugendlichen mit SSRI-Therapie festgestellt werden.

#### **4.2.3 HRV bei Jugendlichen mit Psychose im Vergleich zu Jugendlichen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen**

Jugendliche mit Psychose zeigten im Vergleich zu Jugendlichen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen eine signifikant erhöhte Herzfrequenz (MeanHR) und eine tendenzielle Verminderung der HRV, anhand der Parameter SDRR, CV, LFPowsum und pNNx, v.a. pNN50.

Dabei gelten als Indikatoren parasympathischer Aktivität SDRR und CV. Hier fanden sich auch signifikante Unterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe, bei der sympathisch beeinflussten LFPowsum waren die Unterschiede nur stark tendenziell.

Somit scheint vor allem ein verminderter Einfluss des Parasympathikus auf das vegetative Nervensystem bei Jugendlichen mit Psychose nachweisbar, wodurch z.B. auch die signifikant erhöhte Herzfrequenz erklärbar ist.

Bei einer Aufschlüsselung der Medikamenteneinnahme waren keine signifikanten Unterschiede der HRV-Parameter nachweisbar, ursächlich dafür ist wahrscheinlich die niedrige Fallzahl.

Bezüglich des Alters gab es aufgrund des beabsichtigt engen Altersrahmens der Studie auch keine signifikanten Unterschiede.

Bei Mädchen im Vergleich zu Jungen konnte vor allem eine höhere Herzfrequenz festgestellt werden (86,77/min zu 75,93/min,  $p=0,0224$ ), dies war in der Fallgruppe signifikant, in der Vergleichsgruppe nur tendenziell nachweisbar.

Es zeigte sich bei Jugendlichen mit Psychose ein geringerer Tonus des sympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems und eine verminderte HRV, die als Folge der psychotischen Erkrankung zu werten ist durch vermehrtes Stressempfinden und geringere Stressbewältigung, sowie erhöhte innere Unruhe und Angstzustände.

#### **4.2.4 Alter**

Es handelt sich in dieser Studie um Jugendliche im begrenzten Altersrahmen von 15 bis 18 Jahren, Mädchen und Jungen sind dabei fast gleichermaßen verteilt (~55,28% männlichen Geschlechts und ~44,72 weiblichen Geschlechts). In Bezug auf die Herzfrequenzvariabilität konnten dabei keine Unterschiede festgestellt werden.

Einflüsse von Geschlecht und Medikamenteneinnahme auf die Veränderungen der HRV konnten wir ausschließen, da diese Merkmale in allen Altersgruppen gleich verteilt waren.

#### **4.2.5 Schizophrenie / Psychose**

Die Schwere der Erkrankung bei der Diagnose Psychose kann gerade bei Jugendlichen schwer eingeschätzt werden. Die tatsächlichen Auswirkungen der Krankheit sind bei weitem noch nicht zur Gänze bekannt. Gerade deshalb ist die Forschung im Bereich der HRV von großer Bedeutung, weil man Möglichkeiten finden möchte, einen Blick hinter die Kulissen zu werfen. Durch

die HRV-Messung als objektive Methode kann ansatzweise auf den Erregungszustand, der auch nicht bewusste Anteile enthält, geschlossen werden, und darauf, ob und inwieweit der Patient unter Ängsten und innerer Angespanntheit leidet.

In dieser Studie zeigte sich, dass beim Krankheitsbild der Schizophrenie bzw. der Psychose bei Jugendlichen die HRV vermindert ist. Dies spiegelt die psychische Belastung in ihren vegetativen Auswirkungen und damit auch möglicherweise den Verlauf der Krankheit wider. Diese Aussage wird jedoch durch verschiedene Beeinflussungen, wie z.B. diverse Medikamente - Neuroleptika - geschmälert. Erst in groß angelegten Studien mit entsprechenden Fallzahlen können darüber signifikante Aussagen gemacht werden.

#### **4.3 Vor- und Nachteile im Vergleich zu anderen Studien und Methoden**

Diese Arbeit ist eine retrospektive Studie an n=161 Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie Tübingen mit Psychotischer Störung und anderen psychiatrischen Erkrankungen. Damit ist die Fallzahl größer im Vergleich zu der vorherigen Untersuchung unseres Instituts (Horvath, Daniela, Dissertation Tübingen in Arbeit).

Nicht alle Einflussgrößen der HRV konnten regelmäßig erhoben werden (z.B. Nikotin, Koffein, BMI) und wurden daher auch nicht in der weiteren Auswertung berücksichtigt, dies zeigt einen Schwachpunkt der Methode.

Ein anderer ist, dass das Kollektiv nur aus psychisch kranken Jugendlichen besteht. Auch in der Vergleichsgruppe sind nur erkrankte Jugendliche vertreten, so dass die HRV der Fallgruppe nicht wie bei anderen Studien in der Literatur mit der HRV Gesunder verglichen werden konnte. Eine veränderte HRV könnte bei diesen Patienten wegen ihrer Erkrankung bestehen, in der Literatur wird bei psychiatrischen Erkrankungen und Einnahme von Psychopharmaka überwiegend von einer verminderten HRV berichtet.<sup>8,29,86,98</sup> Diese Überlegungen spielen bei der Auswertung eine Rolle. Durch das breite

Spektrum der Diagnosen in der Kontrollgruppe wird die HRV in dieser Gruppe nicht von einer einzelnen psychischen Krankheit beeinflusst. Bei vielen Probanden der Kontrollgruppe entsprechend der psychiatrischen Grunderkrankung konnten die Untersuchungen ohne Medikamenteinnahme durchgeführt werden, um den Einfluss von Wirkstoffen mit Auswirkung auf das autonome Nervensystem auszuschließen.

Um eine möglichst unverfälschte HRV zu erhalten, erfolgten Auswahl und Analyse nach festen Kriterien. Wichtig war ein EKG-Abschnitt ohne Störungen oder Extrasystolen sowie eine richtige Markierung der R-Zacken, weil schon eine falsche R-Zacke das Ergebnis beeinflusst. Bei starken Artefakten und nicht erkennbaren R-Zacken mussten wir den zu analysierenden Abschnitt von 256 Sekunden auf 128 Sekunden oder 64 Sekunden reduzieren. Da für eine ideale Bestimmung mindestens 3 bis 5 Wellenlängen vorhanden sein müssen, haben diese EKG-Abschnitte nur eine eingeschränkte Aussagekraft, vor allem für den frequenzbezogenen Parameter LF. Die von uns gewählte kurze EKG-Aufzeichnung zeigt eine Momentaufnahme der HRV in einer möglichst entspannten Situation. Eine 24-Stunden-Ableitung, wie teilweise in anderen Arbeiten benutzt,<sup>60,114,129</sup> bietet im Gegensatz zu der Methode, die wir verwendeten, keine Standardisierung, weil sie den gesamten Tagesablauf aufzeichnet und die HRV so je nach Tätigkeit und emotionalem Zustand stark variiert. Ein interindividueller Vergleich erfordert jedoch wie bei uns angewandte kurze Abschnitte.

Es wurde darauf geachtet, dass die Jugendlichen spontan atmeten und nicht hyperventilieren, um die HRV bei allen Patienten unter gleichen Bedingungen in Ruhe zu erfassen. Außerdem wählten wir bei mehreren EKG-Ableitungen das spätere EKG, da die Jugendlichen dann an die Untersuchungssituation gewöhnt waren. Nur wenn klar war, dass bei dem ersten EKG noch keine Medikamente gegeben wurden, wählten wir dieses, um eine mögliche Beeinflussung durch die Medikamente auszuschließen. Stress ist in dieser Situation ein wichtiger zu berücksichtigender Faktor, weil er sich durch eine HRV-Erniedrigung auf das autonome Nervensystem auswirken und nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Für die statistische Auswertung verwendeten wir den t-Test und den Tukey-Kramer-Test. Der Tukey-Kramer-Test weist eine Signifikanz bei einem positiven Wert von Paaren in der LSD-Threshold-Matrix auf, der t-Test bei einem p-Wert kleiner 0,05. Eine relevante Signifikanz besteht nur, wenn beide Tests einen signifikanten Unterschied zeigen. Durch den Einsatz dieser beiden Tests konnten wir sowohl zwei Mittelwerte als auch mehrere Parameter miteinander vergleichen. Allerdings sind die Fallzahlen beim Vergleich von speziellen Untergruppen zum Teil sehr klein, so dass diese Ergebnisse und die Suche nach Signifikanzen unsauber und zufallsbedingt ausfallen können.

Für die HRV wurden sowohl zeit- als auch frequenzbezogene Parameter berechnet, die sich in der Analyse des vegetativen Erregungsniveaus ergänzen. Die zeitbezogenen Werte lassen sich an Zeitintervallen eindeutig messen, eine Differenzierung zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität konnte anhand der frequenzbezogenen Parameter LF und HF durchgeführt werden.

Die HRV bietet im Vergleich zu anderen Vorgehensweisen der autonomen Funktionsdiagnostik die Vorteile, dass sie eine schnelle, eindeutige, einfache, nicht invasive und bei standardisierten Erhebungsbedingungen interindividuell vergleichbare Methode ist, die nicht auf bewusste Aussagen des Patienten angewiesen und daher objektiv ist. Bei der Diagnostik vieler somatischer Krankheiten ist sie als zusätzlicher Pfeiler hilfreich, im Bereich psychischer Erkrankungen befindet sie sich allerdings noch in den Anfängen.

#### **4.4 Vergleich der Ergebnisse mit Ergebnissen in der Literatur**

##### **4.4.1 HRV bei Jugendlichen mit Psychose**

In der Literatur finden sich einige Studien, die sich mit der HRV von Patienten befassen, die an Schizophrenie erkrankt sind. Es fand sich jedoch keine Studie, die sich explizit mit Jugendlichen, die an Schizophrenie erkrankt sind, befasst. Mit dem Ergebnis unserer Untersuchung einer erniedrigten HRV bei Jugendlichen mit Psychose stimmen Brook et al.<sup>22</sup> in ihrer Studie überein. Die Untersuchungsmethode war ähnlich unserer, es wurden erwachsene Patienten

mit bipolarer Störung und Schizophrenie mit gesunden verglichen. Jedoch zeigt sich die niedrigere HRV bei an Schizophrenie Erkrankten nur als Trend im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Patienten mit bipolarer Störung zeigt sie sich signifikant erniedrigt. Ursächlich dafür ist die deutlich herabgesetzte parasympathische Aktivität.

Ebenso ergeben die Studien von Bär et al.<sup>7</sup> und Mujica-Parodi et al.<sup>86</sup> eine erniedrigte HRV bei Patienten mit akuter Schizophrenie. Bei Bär et al. wurde bei Schizophrenie-Erkrankten eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität nachgewiesen. In diesem Zusammenhang und mit dazu führend zeigte sich aber auch bei der Fallgruppe ein ungesunder Lebensstil, vermehrtes Rauchen, steigende Inzidenz von Diabetes mellitus und eine pro-arrhythmische Wirkung der Neuroleptika. Als Besonderheit in dieser Studie ist zu erwähnen, dass als Kontrollgruppe Schizophrenie-Erkrankte ohne medikamentöse Therapie genommen wurden.

Bei Mujica-Parodi et al. wurden Schizophrenie-Patienten ohne oder mit atypischer Neuroleptika-Therapie mit gesunden Probanden verglichen. Dazu wurden mittels Spektral-Analyse von 24h-EKGs die HRV-Parameter ermittelt. Es galt, eine erhöhte Vulnerabilität für Stress bei Patienten mit Psychose nachzuweisen. Im Ergebnis zeigt sich bei akut schizophrenen Patienten und bei Patienten mit atypischer Neuroleptika-Therapie eine erniedrigte HRV. Eine Studie, die eine Erhöhung der HRV-Parameter bei Patienten mit Psychose zeigt, konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Übereinstimmend wird von einer Erniedrigung der HRV – tendenziell oder signifikant je nach Untersuchungsbedingungen und Rahmen der Studie – berichtet.

#### **4.4.2 Neuroleptika-Medikamenteneinnahme**

Über den Einfluss von Neuroleptika auf die HRV bei Patienten mit Schizophrenie liegen nur wenige Studien vor. Insbesondere bei dem atypischen Neuroleptikum Clozapin ließ sich eine signifikant verminderte HRV nachweisen. Bei Stampfer et al.<sup>116</sup> zeigt sich nach einer low-dose-Anwendung von Clozapin während des 24h-Monitorings ein Anstieg der Herzfrequenz und eine Reduktion der HRV. Bestätigen konnten dies Rechlin et al.<sup>97</sup> in ihrer Untersuchung, die eine Verringerung der HRV unter Clozapin zeigt.

In unserer Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede in der HRV bei unterschiedlicher Neuroleptikatherapie festgestellt werden.

#### **4.4.3 Geschlecht**

Jungen weisen in unserer Arbeit eine erhöhte parasympathische Erregung auf, gemessen an der signifikant niedrigeren Herzfrequenz im Vergleich zu der der Mädchen, und einen stärkeren sympathischen Tonus auf Grund einer erhöhten Lowfrequency.

Bezüglich der übrigen HRV-Parameter zeigten sich bei Jungen unseres Kollektivs im Vergleich zu Mädchen keine wesentlichen Unterschiede. Bei pNN10 bis pNN50 war bei den Jungen eine leichte tendenzielle Erhöhung nachweisbar.

In der Literatur sind widersprüchliche Ergebnisse zu finden, allerdings basierend auf einer Gruppe von größtenteils gesunden Kindern und Erwachsenen. Umetani et al.<sup>129</sup> legen in einer Studie an 260 gesunden Probanden in einer 24-Stunden-EKG-Ableitung erniedrigte parasympathische zeitbezogene HRV-Parameter SDRR, RMSSD und pNN50 bei 10- bis 30jährigen weiblichen Individuen und eine höhere Herzfrequenz bei unter 50jährigen Frauen im Vergleich zu Männern dar. Tsuji et al.<sup>127</sup> berichten über eine höhere HRV in einer Messung über zwei Stunden bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren. Silvetti et al.<sup>114</sup> zeigen bei 103 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von einem bis 20 Jahren in einer 24-Stunden-Messung eine signifikant höhere SDRR bei Jungen im Vergleich zu Mädchen, keine signifikante Veränderung hingegen bei RMSSD und pNN50. Im Gegensatz zu unserer Arbeit war in diesen Studien sowohl der Altersbereich des Kollektivs größer als auch der untersuchte Abschnitt der EKG-Ableitung länger, was den Vergleich der Ergebnisse erschwert.

#### 4.5 Schlussfolgerung

##### **Diagnostische und therapeutische Konsequenzen durch die HRV**

1. Die HRV würde sich als einfach zu messender biologischer Indikator der Behandlung anbieten (Einschätzung von Gefährdung, Schweregrad, Therapieresponse). Interessant dabei ist die Parallelität körperlicher und psychischer Phänomene: Bei eingeschränkter affektiver Schwingungsfähigkeit scheint die eingeschränkte kardiale Schwingungsfähigkeit dem zu entsprechen. Besserungen wirken sich meist auf beide Phänomene aus.
2. Therapeutisch bieten sich Maßnahmen an, die den Einfluss des Vagus auf das Herz fördern und so das Leistungsspektrum wieder erweitern (wie Ausdauertraining, nicht anticholinerg wirkende Medikamente, Entspannungsmethoden, Psychotherapie).

HRV ist eine einfache, eindeutige, nicht invasive, schnelle Methode zur Messung des autonomen Erregungsniveaus, die nicht auf intensive Mitarbeit des Patienten angewiesen ist und objektive, interindividuell vergleichbare Werte ermöglicht, die auf trennbar nach sympathischer und parasympathischer Aktivität sind.

Da die HRV durch eine Vielzahl von Faktoren wie physischer und psychischer Zustand, Medikamente, Erkrankungen, Geschlecht und Alter beeinflusst wird, sind diese bei der Auswertung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Die erniedrigte HRV bei Jugendlichen mit Psychotischer Störung könnte durch die Erkrankung selbst, durch eine Dysfunktion des präfrontalen Kortex, welcher Zentrum der Steuerung des Bewusstwerdens von Emotionen ist und über übergeordnete Zentren mit dem autonomen Nervensystem in Verbindung steht, und durch eine Somatisierung unbewusster Affekte primär bedingt sein oder sekundär durch eine verminderte Bewältigungsfähigkeit von Stress als Folge der Krankheit. Sie dient dem Hinweis auf eine Dysbalance des autonomen Nervensystems.

Veränderte Erregungsmuster des vegetativen Nervensystems weisen auf unbewusste Affektzustände hin und unterstützen damit die Erfassung von Emotionen und Affekten. Die HRV ist daher eine wichtige Methode für den objektiven Zugang zu unbewussten, stark verhaltenssteuernden Gefühlszuständen. Die Weiterentwicklung dieser Methode, weitere Untersuchungen der HRV in psychiatrischen Fragestellungen und ein besseres Verständnis von Emotionen und des autonomen Nervensystems sind empfehlenswert, um konträre und bisher unverstandene Ergebnisse klarzustellen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie wurden der Einfluss des vegetativen Nervensystems von Jugendlichen mit Psychose im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Diagnosen aus dem gesamten Jugendpsychiatrischen Kollektiv anhand der Herzfrequenzvariabilität untersucht.

Dazu wurden die Herzfrequenz, die Parameter pNN00 bis pNN90, die parasympathischen Marker SDRR, RMSSD, CV, HF, MF, SD1 und SD2 sowie die sympathischen Werte LF und LF/HF-Ratio bestimmt. Als umfassendes Maß für die autonome Erregung ermöglicht die HRV eine Differenzierung in Sympathikus und Parasympathikus.

In unserer retrospektiven Studie sind 36 Patienten mit Psychose und 123 andere Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie Tübingen im Alter von 15 bis 18 Jahren sowie zwei Probanden im Alter von 19 und 20 vertreten. Die Analyse der Parameter erfolgte an einem 256 Sekunden dauernden Abschnitt einer halbstandardisierten digitalen EKG-Aufzeichnung.

Es wurde festgestellt, dass die untersuchten Jugendlichen mit Psychotischer Störung eine höhere Herzfrequenz aufweisen.

Insgesamt zeigte sich eine Verminderung der HRV bei Jugendlichen mit Psychose als Hinweis auf verringerte Aktivität des Parasympathikus (signifikante Unterschiede bei SDRR und CV zwischen der Fall- und Kontrollgruppe) sowie eine tendenziell erhöhte Aktivität des Sympathikus, die durch die Differenz der LFPowsum nachweisbar war.

Bei einer Aufteilung auf die verschiedenen medikamentösen Therapien zeigte sich ein verstärkter Sympathikus-Einfluss bei Patienten mit klassischer Antipsychotika-Therapie in der Fallgruppe. Dies zeigte sich durch eine erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Werte der Lowfrequency. Für eine Verminderung des Parasympathikus-Einflusses sprechen die niedrigeren Werte von SD1 und SD2.

Bei den Probanden mit atypischer Neuroleptika-Therapie konnte lediglich eine erniedrigte Herzfrequenz nachgewiesen werden.

Bei der Unterscheidung zwischen den Geschlechtern zeigte sich eine erhöhte Aktivierung des autonomen Nervensystems bei Jungen – sowohl des sympathischen

als auch des parasympathischen Anteils - mit Überwiegen des Parasympathikus, bestätigt auch durch die signifikante Erniedrigung der Herzfrequenz der Jungen im Vergleich zu den Mädchen. Dies war in der Fall- als auch in der Vergleichsgruppe nachweisbar.

Für die eingeschränkte HRV ursächlich ist die Erkrankung selbst, eine Somatisierungsstörung unbewusster Affekte, morphologisch als Dysfunktion des präfrontalen Kortex, oder eine verminderte Bewältigungsfähigkeit von Stress sowie eine vermehrte innere Angespanntheit und Angst als Folge der Krankheit, z.B. bei Wahnvorstellungen.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse müssen die Einflussfaktoren Medikation, Alter, Geschlecht und Erkrankungen der Kontrollgruppe berücksichtigt und die zum Teil kleinen Fallzahlen beachtet werden.

In Zukunft könnten bei einer Weiterentwicklung der HRV-Messmethode und einer feineren Aufteilung der High- Mid- und Lowfrequency, mit der man dann noch besser unterscheiden könnte, welche Anteile der Variabilität von Sympathikus oder Parasympathikus beeinflusst werden, genauere Angaben darüber gemacht werden, inwieweit das vegetative Nervensystem Einfluss auf den „inneren“ Zustand, z.B. Angespanntheit, Angst usw. nimmt.

Weitere Untersuchungen sind auch nötig, um den Einfluss der verschiedenen Neuroleptika genauer zu spezifizieren, da diese auch die Herzfrequenzvariabilität beeinflussen.

Für die Diagnostik und die Bewertung des Therapieerfolgs bei Schizophrenie ist die HRV bislang alleine noch nicht geeignet. Wenn sich herausstellen sollte, dass die HRV ein Maß für die affektive Belastung des Patienten ist, kann möglicherweise die HRV-Messung als Therapiekontrolle dienen, um zu zeigen, dass, wenn es dem „bewussten“ Menschen besser geht, sich auch der „unterbewusste“ Zustand verbessert. Ob allerdings die HRV-Messung als Instrument, um dieses herauszufinden, geeignet ist, wird sich in der Zukunft zeigen, und ist sicher Gegenstand weiterer Forschung.

## 6 ANHANG

### Abkürzungsverzeichnis

5-HTT	5-Hydroxytryptamin Transporter
ACC	anteriorer cinguläre Cortex
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ADRA2A	adrenerger Rezeptor alpha 2A
ADS	Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom
ANS	autonomes Nervensystem
Aufl.	Auflage
BMI	Body Mass Index
BRS	Baroreflexsensitivität
CV	coefficient of variation
DAT	Dopamin-Transporter
DRD4	Dopamin-Rezeptor D4
DRD5	Dopamin-Rezeptor D5
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DßH	Dopamin-Beta-Hydroxylase
EDA	elektrodermale Aktivität
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Fast Fourier Transformation
h	hora
HF	high frequency
HF-Norm	high frequency normalization
HF-Powersum	high frequency power summation
HR	heart rate
HRV	heart rate variation
HSD	honestly significant difference
HTR1B	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor 1B
HTR2A	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor 2A
HWZ	Halbwertszeit

- Anhang -

ICD	International Classification of Disease
kDa	kilo Dalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LF	low frequency
LF-Norm	low frequency normalization
LF-Powersum	low frequency power summation
LJ	Lebensjahr
LSD	last significant difference
MF	mid frequency
MF-Norm	mid frequency normalization
MF-Powersum	mid frequency power summation
mg	Milligramm
min	Minute
ms	Millisekunde
pNN	Prozentsatz der NN-Intervalle
RMSSD	root mean square of successive differences
RSA	respiratorische Sinusarrhythmie
SD1, SD2	shape of distribution
SDRR	standard deviation of RR
SNAP-25	synaptosomal associated protein of 25 kDa
SSR	sympathetic skin reaction
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors
USA	United States of America
VEGF	vascular endothelial growth factor
ZNS	zentrales Nervensystem

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	Das vegetative Nervensystem.....	17
Abbildung 2	Anzahl der Patienten in den nach Diagnosen gebildeten Gruppen. ....	32
Abbildung 3	Altersverteilung der Fall- und Kontrollgruppe .....	33
Abbildung 4	Geschlechterverteilung in der Fall- und Kontrollgruppe.....	34
Abbildung 5	Einteilung und Anzahl der Patienten entsprechend der Medikamenteneinnahme im Kollektiv .....	36
Abbildung 6	Medikamenteneinnahme nach Diagnosegruppen geordnet. ....	37
Abbildung 7	Hauptdiagnosen der Kontrollgruppe nach ICD-10.....	39
Abbildung 8	Vergleichskreise zur Darstellung der Signifikanz-Darstellung im Tukey-Kramer-Test. ....	42
Abbildung 9	Geschlechterverteilung in Fall- und Kontrollgruppe.....	44
Abbildung 10	Diagnosenverteilung auf das Alter.....	46
Abbildung 11	Erkrankungsalter im Kollektiv insgesamt.....	47
Abbildung 12	Medikamentenverteilung im Kollektiv undiff.....	50
Abbildung 13	Medikamenteneinnahme nach Diagnosegruppen geordnet. ....	51
Abbildung 14	Unterschied in der Herzfrequenz bei Jugendlichen der Fall- und der Kontrollgruppe.....	54
Abbildung 15	SDRR .....	56
Abbildung 16	Variationskoeffizient .....	57
Abbildung 17	LFPowsum .....	58
Abbildung 18	HFPowsum.....	59

- Anhang -

Abbildung 19 pNN50 .....	61
Abbildung 20 CV bei Probanden ohne medikamentöse Therapie.....	62
Abbildung 21 HF zwischen Mädchen und Jungen im Kollektiv .....	63
Abbildung 22 zeigt den Unterschied in der Herzfrequenz zwischen Mädchen und Jungen mit Psychose .....	65
Abbildung 23 zeigt den Unterschied in der Herzfrequenz zwischen Mädchen und Jungen in der Kontrollgruppe .....	66
Abbildung 24 pNN50 in Fallgruppe .....	67
Abbildung 25 pNN50 in Kontrollgruppe .....	67
Abbildung 26 pNN00 in Fallgruppe (kein Unterschied) .....	68
Abbildung 27 pNN00 in Kontrollgruppe (deutlicher Unterschied) .....	68
Abbildung 28 SDRR in der Kontrollgruppe .....	69
Abbildung 29 CV in der Kontrollgruppe .....	70
Abbildung 30 pNN50 bei undiff. Medikation .....	71
Abbildung 31 pNN90 bei undiff. Medikation .....	72
Abbildung 32 HF bei diff. Medikamente .....	74
Abbildung 33 LF-Powersum bei diff. Medikamente .....	74
Abbildung 34 LF-Norm bei diff. Medikamente .....	75
Abbildung 35 SD 1 bei diff. Medikamente .....	76
Abbildung 36 SD 2 bei diff. Med.....	77
Abbildung 37 pNN00 bei diff. Med.....	77
Abbildung 38 pNN50 bei diff. Med.....	78
Abbildung 39 Herzfrequenz in der Kontrollgruppe bei diff. Med. ....	79

- Anhang -

Abbildung 40 RMSSD_R in der Kontrollgruppe bei diff. Med. ....	80
Abbildung 41 CV in der Kontrollgruppe bei diff. Med.....	80
Abbildung 42 pNN00 in der Kontrollgruppe bei diff. Med. ....	81
Abbildung 43 pNN50 in der Kontrollgruppe bei diff. Med. ....	81
Abbildung 44 pNN90 in der Kontrollgruppe bei diff. Med. ....	82

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	Schizophreniesymptome im Jugendalter aus Steinhausen <sup>119</sup> ..	10
Tabelle 2	Veränderungen des Erscheinungsbilds durch ANS-Aktivitätsveränderungen bei Emotionen. ....	20
Tabelle 3	Zeitbezogene Parameter der HRV-Analyse. ....	24
Tabelle 4	Frequenzbezogene Parameter der HRV-Analyse. ....	25
Tabelle 5	Geschlechterverteilung.....	44
Tabelle 6	Geschlechterverteilung in der Fall- und Kontrollgruppe.....	45
Tabelle 7	Medikamentenverteilung in Fall- und Kontrollgruppe .....	49
Tabelle 8	HRV-Parameter der Fallgruppe Psychose und der Kontrollgruppe mit Mittelwert und Standardabweichung.....	53
Tabelle 9	Geschlechterunterschiede HRV-Parameter im Kollektiv .....	64
Tabelle 10	Mädchen und Jungen in der Fall- und Kontrollgruppe im Vergleich .....	66
Tabelle 11	SDRR und CV in der Kontrollgruppe bei Mädchen und Jungen	69
Tabelle 12	pNN50 und pNN90 bei undiff. Medikation .....	71
Tabelle 13	HRV-Parameter bei diff. Medikation .....	74
Tabelle 14	HRV-Parameter in der Kontrollgruppe.....	79

## Literaturverzeichnis

1. Adam, R., S. Akselrod et al. (1981). Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T-wave time series analysis. *Computation in Cardiology* 307-310.
2. Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res.* 2002 Dec 15;113:139-149.
3. Agelink MW, Malessa R, Kamcili E, Zeit T, Lemmer W, Bertling R, Klieser E. Cardiovascular autonomic in schizophrenics under neuroleptic control: a potential predictor of short-term outcome? *Neuropsychobiology.* 1998;38:19-24.
4. Akinci A, Celiker A, Baykal E, Tezic T. Heart rate variability in diabetic children: sensitivity of the time- and frequency-domain methods. *Pediatr Cardiol.* 1993 Jul;14:140-146.
5. Alehan D, Ayabakan C, Ozer S. Heart rate variability and autonomic nervous system changes in children with vasovagal syncope *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002 Sep;25:1331-1338.
6. Alm, T., Lindstrom, L.H., Ölst, L.G., Öhman, A., 1984. Electrodermal non-responding in schizophrenia: relationships to attentional, clinical, biochemical, computed tomographical and genetic factors. *Int. J. Psychophysiol.* 1, 195 – 208.
7. Bär K., Boettger M., Koschke M., Schulz S., Chokka P., Yeragani V., Voss A., Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, Volume 118, Issue 9, Pages 2009-2015
8. Bar KJ, Greiner W, Jochum T, Friedrich M, Wagner G, Sauer H. The influence of major depression and its treatment on heart rate variability and pupillary light reflex parameters. *J Affect Disord.* 2004 Oct 15;82:245-252.
9. Barron HV, Alam I, Lesh MD, Strunk A, Bass NM. Autonomic nervous system tone measured by baroreflex sensitivity is depressed in patients with end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1999 Apr;94:986-989.
10. Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M, Esen OB, Basaran Y. Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005 Jul;10:324-329.

11. Baselli G., Cerutti S., Civardi S., Lombardi F., et al. (1987). Heart rate variability signal processing: a quantitative approach as an aid to diagnosis in cardiovascular pathologies. *Int J Biomed Comput*, 20: 51-70
12. Benkert, Hippus, *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*, Springer Verlag, 2003
13. Benkert, Hippus, *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, Springer Verlag, 2008
14. Bernstein, A.S., Taylor, K.W., Starkey, P., Juni, S., Lubowsky. Pulse volume, and EEG orienting response to tones of differing intensities in chronic schizophrenics and controls. *J Nerv. Ment. Dis.* 169, 513 – 528.
15. Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottmann JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:164-171.
16. Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1992 Apr 1;69:891-898.
17. Biswas AK, Scott WA, Sommerauer JF, Lockett PM. Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children. *Crit Care Med*. 2000 Dec;28:3907-3912.
18. Bleuler, Eugen, *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*, 1911
19. Bornas, X., Llabrés, J., Noguera, M., López, A.M., Gelabert, J.M., Vila, I., 2006. Fear induced complexity loss in the electrocardiogram of flight phobics: A multiscale entropy analysis. *Biological Psychology* 73, 272 – 279.
20. Bouhaddi M, Vuillier F, Fortrat JO, Cappelle S, Henriët MT, Rumbach L, Regnard J. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term- treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. *Auton Neurosci*. 2004 Nov 30;116:30-38.
21. Brody S, Krause C, Veit R, Rau H. Cardiovascular autonomic dysregulation in users of MDMA ("Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Apr;136:390-393.
22. Brook, L., Henry Arpi Minassian, Martin P. Paulus, Mark A. Geyer and William Perry, 2009. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia
23. Carretie L, Hinojosa JA, Martin-Loeches M, Mercado F, Tapia M. Automatic attention to emotional stimuli: neural correlates. *Hum Brain Mapp*. 2004 Aug;22:290-299.

24. Casu M, Patrone V, Gianelli MV, Marchegiani A, Ragni G, Murialdo G, Polleri A. Spectral analysis of R-R interval variability by short-term recording in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2002 Sep;7:239-243.
25. Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993;126:1364-1372.
26. Christie IC, Friedman BH. Autonomic specificity of discrete emotion and dimensions of affective space: a multivariate approach. *Int J Psychophysiol.* 2004 Jan;51:143-153.
27. Cohen H, Kotler M, Matar M, Kaplan Z. Normalization of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients following fluoxetine treatment: preliminary results. *Isr Med Assoc J.* 2000 Apr;2:296-301.
28. Cohen H, Kotler M, Matar MA, Kaplan Z, Miodownik H, Cassuto Y. Power spectral analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry.* 1997;41:627-629.
29. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Heart rate variability in schizophrenic patients treated with antipsychotic agents. *Harefuah.* 2001 Dec;140:1142-1147,1231.
30. Collet C, Vernet-Maury E, Delhomme G, Dittmar A. Autonomic nervous system response patterns specificity to basic emotions. *J Auton Nerv Syst.* 1997 Jan 12;62:45-57.
31. Coumel P, Maison-Blanche P, Catuli D. Heart rate and heart rate variability in normal young adults. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994 Nov;5:899-911.
32. Damasio AR. *The feeling of what happens. Body and emotion in the making of consciousness.* Harcour Brace and Company. New York. 1999.
33. Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci.* 1999 Jan;3:11-21.
34. Davidson, J., Turnbull, C.D., 1986. Diagnostic significance of vegetative symptoms in depression. *British Journal of Psychiatry* 148, 442 – 446.
35. Dawson, M.E., Nuechterlein, K.H., Schell, A.M. and Mintz, J., 1992. Concurrent and predictive electrodermal correlates of symptomatology in recent-onset schizophrenic patients. *J Abnorm. Psychol.* 101, 153 – 164.
36. Delaney JP, Brodie DA. Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability. *Percept Mot Skills.* 2000 Oct;9:515-524.
37. Dougherty CM, Burr RL (1992) Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. *Am J Cardiol* 70:441-448

38. Dundaroz MR, Denli M, Uzun M, Aydin HI, Sarici SU, Yokusoglu M, Ulgen S. Analysis of heart rate variability in children with primary nocturnal enuresis. *Int Urol Nephrol.* 2001;32:393-397.
39. Erdmann E., *Klinische Kardiologie.* Springer Verlag, 2008
40. Eryonucu B, Uzun K, Guler N, Bilge M. Comparison of the acute effects of salbutamol and terbutaline on heart rate variability in adult asthmatic patients. *Eur Respir J.* 2001 May;17:863-867.
41. Eschweiler GW, Bartels M, Langle G, Wild B, Gaertner I, Nickola M. Heart-rate variability (HRV) in the ECG trace of routine EEGs: fast monitoring for the anticholinergic effects of clozapine and olanzapine? *Pharmacopsychiatry.* 2002 May;35:96-100.
42. Ewing DJ, Hume L, Campbell IW, Murray A, Neilson JMM, Clarke BF. Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. *J Appl Physiol.* 1980 Nov;49:809-814.
43. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. *J Hypertens.* 1999 Nov;17:1589-1599.
44. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Relationships of heart rate and heart rate variability with conventional and ambulatory blood pressure in the population. *J Hypertens.* 2001 Mar;19:389-397.
45. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al.: Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiography variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J am Coll Cardiol* 18 (1991) 687-697.
46. Farrell, G., Y. Bashir, et al. (1991). Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variables and the signal-averaged electrocardiogram. *Am J College of Cardiology* 18(3): 687-697.
47. Friedman BH, Thayer JF. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability *J Psychosom Res.* 1998 Jan;44:133-151.
48. Goto M, Nagashima M, Baba R, Nagano Y, Yokota M, Nishibata K, Tsuji A. Analysis of heart rate variability demonstrates effects of development on vagal modulation of heart rate in healthy children. *J Pediatr.* 1997 May;130:725-729.
49. Grossman P, Beek Van J, Wientjes C. A comparison of three quantification methods for estimation of respiratory sinus arrhythmia. *Psychophysiology.* 1990 Nov;27:702-714.
50. Hansen AL, Johnsen BH, Thayer JF. Vagal influence on working memory and attention. *Int J Psychophysiol.* 2003 Jun;48:263-274.

51. Hanson EK, Godaert GL, Maas CJ, Meijman TF. Vagal cardiac control throughout the day: the relative importance of effort-reward imbalance and within-day measurements of mood, demand and satisfaction. *Biol Psychol.* 2001 Mar;56:23-44.
52. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;87:814-826.
53. Horsten M, Ericson M, Perski A, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Oth-Gomér K. Psychosocial factors and heart rate variability in healthy women. *Psychosom Med.* 1999;61:49-57.
54. Hughes M, Hutt C. Heart-rate correlates of childhood activities: play, exploration, problem- solving and day-dreaming. *Biol Psychol.* 1979 Jun;8:253-263.
55. Hyndman, B.W., Gregory, J.R., 1975. Spectral analysis of sinus arrhythmia during mental loading. *Ergonomics* 18, 255 – 270.
56. Javorka K, Buchanec J, Javorkova J, Zibolen M, Minarik M. Heart rate and its variability in juvenile hypertonics during respiratory maneuvers. *Clin Exp Hypertens A.* 1988;10:391-409.
57. JMP Statistics and Graphics Guide. Version 5.1. SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, NC, USA 27513. 106.
58. Jörg J, Boucsein W. Die sympathische Hautreaktion (SSR). *Klin Neurophysiol.* 1998;29:186-197.
59. Kazuma N, Otsuka K, Matsuoka I, Murata M. Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. *Chronobiol Int.* 1997 Nov;14:597-606.
60. Kazuma N, Otsuka K, Wakamatsu K, Shirase E, Matsuoka I. Heart rate variability in normotensive healthy children with aging. *Clin Exp Hypertens.* 2002 Jan-Feb;24:83-89.
61. Kero P, Antila K, Ylitalo V, Valimaki I. Decreased heart rate variation in decerebration syndrome: quantitative clinical criterion of brain death? *Pediatrics.* 1978 Sep;62:307-311.
62. Kettunen, J., Ravaja, N., Näätänen, P., Keskivaara, P., Keltikangas-Järvinen, L., 1998. The synchronization of electrodermal activity and heart rate and its relationship to energetic arousal: a time series approach. *Biological Psychology* 48, 209 – 225.
63. Khayakin Y, Dorian P, Baker B, Shapiro C, Sandor P, Mironov D, Irvine J, Newman D. Autonomic correlates of antidepressant treatment using heart-rate variability analysis. *Can J Psychiatry.* 1998 Mar;43:183-186.
64. Kleiger RE, Miller P, Bigger JT, Moss AJ and the Multicenter Post-infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with

- increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:256-262.
65. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Amb Electrocardiol.* 1992 Aug;10:487-498.
  66. Korner PI, Tonkin AM, Uther JB. Reflex and mechanical circulatory effects of graded Valsalva maneuver in normal man. *J Appl Physiol.* 1976 Mar;40:434-440.
  67. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Malik M, Ribak J. Summer-winter differences in 24 h variability of heart rate. *J Cardiovasc Risk.* 2000 Apr;7:141-146.
  68. Kunesch E, Reiners K. A simple method for the routine assessment of heart-rate variation in autonomic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1989 Jul-Aug;29: 293-297.
  69. Lehofer, M., Moser, M., Hoehn-Saric, R., McLeod, D., Hildebrandt, G., Egner, S., Steinbrenner, B., Liebmann, P., Zapotoczky, H.-G., 1999. Influence of age on the parasympatholytic property of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Research* 85, 199 – 207.
  70. Levenson RW. Blood, sweat, and fears: the autonomic architecture of emotion. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Dec;1000: 348-366.
  71. Levy F, Farrow M. Working memory in ADHD: prefrontal/parietal connections. *Curr Drug Targets.* 2002;2: 347-352.
  72. Low, P.A., 1993. Autonomic nervous system function. *J Clin. Neurophys.* 10, 14 – 27.
  73. Maina, G., Barzega, G., Bellino, S., Bogetto, F., Ravizza, L., 1995. Type I and type II schizophrenia: relations between tonic electrodermal activity and clinical ratings before and after haloperidol treatment. *Psychiatric Research* 57, 49 – 56.
  74. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J.* 1994;71:1-2.
  75. Malpas SC, Maling TJB. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes.* 1990;39:1177-1181.
  76. Martini G, Riva P, Rabbia F, Molini V, Ferrero GB, Cerutti F, Carra R, Veglio F. Heart rate variability in childhood obesity. *Clin Auton Res.* 2001 Apr;11:87-91.
  77. Massin MM, Maeyns K, Withofs N, Ravet F, Gerard P. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Arch Dis Child.* 2000 Aug;83:179-182.

78. McCraty R, Atkinson M, Tiller WA, Rein G, Watkins AD. The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol.* 1995 Nov 15;76:1089-1093.
79. McCraty R, Atkinson M, Tomasino D, Goelitz J, Mayrovitz HN. The impact of an emotional self-management skills course on psychosocial functioning and autonomic recovery to stress in middle school children. *Integr Physiol Behav Sci.* 1999 Oct-Dec;34:246-268.
80. Mezzacappa E, Tremblay RE, Kindlon D, Saul JP, Arseneault L, Seguin J, Pihl RO, Earls F. Anxiety, antisocial behavior, and heart rate regulation in adolescent males. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997 May;38:457-469.
81. Miller GE, Chen E, Zhou ES. 2007 If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. PMID: 17201569
82. Möller H.-J., Therapie psychiatrischer Erkrankungen, Thieme Verlag 2006
83. Monge-Argiles JA, Palacios-Ortega F, Vila-Sobrino JA, Matias-Guiu J. Heart rate variability in multiple sclerosis during a stable phase. *Acta Neurol Scand.* 1998 Feb;97:86-92.
84. Monk C, Kovelenco P, Ellman LM, Sloan RP, Bagiella E, Gorman JM, Pine DS. Enhanced stress reactivity in paediatric anxiety disorders: implications for future cardiovascular health. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001 Jun;4:199-206.
85. Müller H.-J., Laux G., Deister A., Psychiatrie und Psychotherapie, Duale Reihe Thieme Verlag, 2005
86. Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina D. Nonlinear Complexity and Spectral Analyses of Heart Rate Variability in Medicated and Unmedicated Patients with Schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2004 Dec 20;51:10-15.
87. Nagai N, Hamada T, Kimura T, Moritani T. Moderate physical exercise increases cardiac autonomic nervous system activity in children with low heart rate variability. *Childs Nerv Syst.* 2004 Apr;20:209-214.
88. Nava E, Landau D, Brody S, Linder L, Schachinger H. Mental relaxation improves long-term incidental visual memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2004 May;81:167-171.
89. Naveteur, J., Buisine, S., Gruzelier, J.H., 2005. The influence of anxiety on electrodermal responses to distractors. *International Journal of Psychophysiology* 56, 261 – 269.
90. Öri Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Amb Electrocardiol.* 1992 Aug;10:499-537.
91. Osterhues HH, Grossmann G, Kochs M, Hombach V. Heart-rate variability for discrimination of different types of neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest.* 1998 Jan;21:24-30.

92. Pagani, M., Furlan, R., Pizzinelli, P., Crivellaro, W., Cerutti, S., Malliani, A., 1989. Spectral analysis of R-R and arterial pressure variabilities to assess sympatho-vagal interaction during mental stress in humans. *J. Hypertens.* 7, S14 – S15.
93. Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., et al., 1986. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ. Res.* 59, 178 – 193.
94. Park ES, Park CI, Cho SR, Lee JW, Kim EJ. Assessment of autonomic nervous system with analysis of heart rate variability in children with spastic cerebral palsy. *Yonsei Med J.* 2002 Feb;43:65-72.
95. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage.* 2002 Jun;16:331-348.
96. Pine DS, Wasserman GA, Miller L, Coplan JD, Bagiella E, Kovelenuk P, Myers MM, Sloan RP. Heart period variability and psychopathology in urban boys at risk for delinquency. *Psychophysiology.* 1998 Sep;35:521-529.
97. Rechlin T, Beck G, Weis M, Kaschka WP. Correlation between plasma clozapine concentration and heart rate variability in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl).* 1998 Feb;135:338-341.
98. Rechlin T, Weis M, Claus D, Kaschka WP. Identifying delirious states and autonomic cardiovascular dysfunction associated with amitriptyline treatment by standardized analysis of heart rate. *Psychiatry Res.* 1995 Apr 28;56:279-287.
99. Rechlin T. Die Bedeutung von Herzfrequenzanalysen bei psychiatrischen Fragestellungen. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1995 Mar;63:106-120.
100. Rechlin T. Herzfrequenzvariabilität in der Psychiatrie. *Klin Neurophysiol.* 1998;29:179-185.
101. Rechlin, T., Claus, D., Weis, M., 1994. Heart Rate Variability in Schizophrenic Patients and Changes of Autonomic Heart Rate Parameters during Treatment with Clozapine. *Biol. Psychiatry* 35, 888 – 892.
102. Rechlin, T., Weis, M., Spitzer, A., Kaschka, W.P., 1994. Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability? *J. of Affective Disorders* 32, 271 – 275
103. Remschmidt H., *Kinder- und Jugendpsychiatrie in Klinik und Praxis*, Thieme Verlag, 1988
104. Remschmidt H., *Psychiatrie der Adoleszenz*, Thieme Verlag, 1992
105. Riederer, Laux, Pödlinger, *Neuropsychopharmaka*, Springer Verlag 1998

106. Robotis DA, Huang DT, Faubert JP. Head-up tilt-table testing: an overview. *Ann Non Invas Electrocardiol.* 1999;4:212-218.
107. Roth G. Das Gehirn und seine Wirklichkeit. 2. veränderte Aufl. Suhrkamp. Frankfurt. 1996.
108. Roth G. Fühlen, Denken, Handeln. Wie das Gehirn unser Verhalten steuert. Suhrkamp. Frankfurt. 2001.
109. Sakuragi S, Sugiyama Y, Takeuchi K. Effects of laughing and weeping on mood and heart rate variability. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2002 May;21:159-165.
110. Saß, Henning, et al. Diagnostische Kriterien DSM-IV-TR. 1. Auflage Hogrefe-Verlag, 2002.
111. Schiffer, R.A., Sigal, M., Mintz, M., 1996. Delayed habituation of the skin-conductance orienting response correlates with impaired performance in the Wisconsin Card Sorting Task in Schizophrenia. *Psychiatry Res.* 65, 107 – 112.
112. Schneider, Kurt, Klinische Psychopathologie, Thieme Verlag, 1950
113. Seals DR, Chase PB. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol.* 1989 Apr;66:1886-1895.
114. Silveti MS, Drago F, Ragonese P. Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender. *Int J Cardiol.* 2001 Dec;81:169-174.
115. Slaap BR, Boshuisen ML, van Roon AM, den Boer JA. Heart rate variability as predictor of nonresponse to mirtazapine in panic disorder: a preliminary study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 Mar;17:69-74.
116. Stampfer H., Swanepoel P., Severe tachycardia following low-dose clozapine treatment, *Australasian Psychiatry*, Vol 13, No 1 March 2005
117. Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL, Heger JJ, Miles WM, Mock BH, Burt RW, Wellman HN, Zipes DP. Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123-metaiodobenzylguanidine. *J Am Coll Cardiol.* 1989 Nov 15;14:1519-1526.
118. Steinbigler P., Haberl R., Moroder E. und Steinbeck G. Late potential analysis in Holter-electrocardiograms: application and limitations. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie; Verlag Steinkopff* (1998). Vol. 9:20-25.
119. Steinhausen, Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen, Elsevier Verlag, 2006
120. Straube, E., 1979. On the meaning of electrodermal nonresponding in schizophrenia. *J Nerv. Ment. Dis.* 167, 601 - 611.

121. Süllwold, Lilo, Schizophrenie. Kohlhammer Verlag, 1983
122. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996 Mar 1;93:1043-1065.
123. Thayer JF, Brosschot JF. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Nov;30:1050-1058.
124. Thayer JF, Friedman BH, Borkovec TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry*. 1996 Feb 15;39:255-266.
125. Thompson, Richard, Das Gehirn. Von der Nervenzelle zur Verhaltenssteuerung. Spektrum Akad. Verlag, 2001
126. Toichi, M., Kubota, Y., Murai, T., Kamio, Y., Akihama, M., Toriuchi, T., Inakuma, T., Sengoku, A., Miyoshi, K., 1999. The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. *Inter. J of Psychophysiology* 31, 147 – 154.
127. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Nov 15;28:1539-1546.
128. Tubani L, Baratta L, Giorgino F, Delfino M, Fiore G, Golluscio V, Giacobuzzo M. Heart rate variability in cluster headache. *Ann Ital Med Int*. 2003 Jan-Mar;18:42-46.
129. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar 1;31:593-601.
130. Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J, Lehtonen J. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology*. 2003 Sep;40:716-726.
131. Valkonen-Korhonen, M., Tarvainen, M.P., Ranta-Aho, P., Karjalainen, P.A., Partanen, J., Karhu, J., Lehtonen, J., 2003. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology* 40, 716 – 726.
132. Vallejo M, Marquez MF, Borja-Aburto VH, Cardenas M, Hermosillo AG. Age, body mass index, and menstrual cycle influence young women's heart rate variability - a multivariable analysis. *Clin Auton Res*. 2005 Aug;15:292-298.
133. Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollée LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GBA, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med*. 1993 Mar 15;118:436-447.

134. Villareal RP, Liu BC, Massumi A. Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr Atheroscler Rep.* 2002 Mar;4:120-127.
135. Vita G, Bellinghieri G, Trusso A, Costantino G, Santoro D, Monteleone F, Messina C, Savica V. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int.* 1999 Jul;56:232-237.
136. Weise F, Krell D, Brinkhoff N. Acute alcohol ingestion reduces heart rate variability. *Drug Alcohol Depend.* 1986 May;17:89-91.
137. Wittdorf, Andreas, *Neuropsychologische Defizite als Vulnerabilitätsindikatoren für Schizophrenien*, 2003
138. Yamasaki H, LaBar KS, McCarthy G. Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Aug 20;99:11447-11451.
139. Yang TF, Wong TT, Chang KP, Kwan SY, Kuo WY, Lee YC, Kuo TB. Power spectrum analysis of heart rate variability in children with epilepsy. *Childs Nerv Syst.* 2001 Oct;17:602-606.
140. Yeragani VK, Pohl RP, Jampala VC, Balon R, Ramesh C, Srinivasan K. Increased QT variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Research.* 2000;93:225-235.
141. Yeragani VK, Sobolewski E, Igel G, Johnson C, Jampala VC, Kay J, Hillman N, Yeragani S, Vempati S. Decreased heart-period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records. *Psychiatry Res.* 1998 Mar 20;78:89-99.
142. Zahn, T. P., D. Pickar : Autonomic effects of clozapine in schizophrenia : comparison with placebo and fluphenazine . *Biological Psychiatry* 34 (1993) 3-12
143. Zahn, T.P. Jacobsen, L.K., Gordon, C.T., McKenna, K., Frazier, J.A., Rapoport, J.L., 1997. Autonomic nervous system markers of psychopathology in childhood-onset schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 904 – 912.
144. Zahn, T.P., Carpenter, W.T.J., McGlashan, T.H., 1981. Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: II. Relationships to short term prognosis and clinical state. *Arch. Gen. Psychiatry* 38, 260 – 266.
145. Zahn, T.P., Frith, C.D., Steinhauer, S.R., 1991. Autonomic functioning in schizophrenia: electrodermal activity, heart rate, pupillography. In: Steinhauer, S.R., Gruzelić, J.H., Zubin, J. (Eds.), *Handbook of Schizophrenia, Vol 5: neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing*. Elsevier, Amsterdam, pp. 185 – 224.
146. Zahn, T.P., Pickar, D., van Kammen, D.P., 2001. Neuroleptic effects on autonomic activity in schizophrenia: between- and within- subject paradigms and comparison with controls. *Schizophr. Bull.* 27, 503 – 515.

147. Zygmunt A, Stanczyk J. Heart rate variability in children with neurocardiogenic syncope. Clin Auton Res. 2004 Apr;14:99-106.

**Danksagung:**

Mein Dank gilt

Gott, meinem Vater im Himmel

Meinen Eltern Ulrich und Ursula Mayer für ihre Liebe, ihre Geduld und finanzielle Unterstützung

Meinem Opa Helmut Mayer, meinem Bruder Andreas Mayer

Meinem Betreuer OA Dr. med. G. Barth für die freundliche und geduldige Unterstützung

Allen Freunden, die mich seelisch und moralisch unterstützt haben, durch Gebet, ein offenes Ohr und einen Ort und Ruhe zum Schreiben:

Horst Fortner, Eusebiu Vatamaniuc, Anja Breining, Martin Wassermann, Leo Janczyk, Elisabeth Singer, Fabian Kossmann, Reinhard Hörrmann, Annerose Müller, Yvonne und Martin Ulrich, Lars Jörn, Jean-Christophe Dalka, meine Kleingruppe, meine Bibelschüler, meine Kollegen der Enzkreis Klinik Neuenbürg für Verständnis, Geduld und Aufmunterung

- Anhang -

## Lebenslauf

Von Melanie Mayer

Geboren am 15. November 1980

in Filderstadt

### **Schulbildung**

1987-1991	Anne-Frank-Grundschule, Waldbronn
1991-2000	Gymnasium Karlsbad
06/ 2000	Abitur

### **Universitätsausbildung**

2000-2006	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
09/ 2002	Ärztliche Vorprüfung
09/ 2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/ 2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/ 2005	Wechsel an die Technische Universität München
08/ 11/ 2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005-2006	Praktisches Jahr in der Klinik Schwabing und Rechts der Isar, Unterassistentin im Spital Rheinfelden / Schweiz; in den Fächern Pädiatrie, Innere Medizin und Chirurgie
12/ 2006	Approbation

### **Berufliche Tätigkeit**

Seit 08/ 2007	Assistenzärztin Innere Medizin in der Enzkreisklinik Neuenbürg
---------------	--