

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

Herzfrequenzvariabilität und Antipsychotika-Therapie bei schizophrenen Patienten

Jürgen Wolfgang Geißendörfer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

2. apl. Prof. Dr. J. G. H. Bäuml

Die Dissertation wurde am 24.06.2013 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 17.09.2014 angenommen.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	- 5 -
1. Einleitung	- 7 -
2. Material und Methoden	- 10 -
2.1. Herzfrequenzvariabilität (HRV).....	- 10 -
2.1.1. Einführung	- 10 -
2.2. Methoden zur Bestimmung der HRV	- 12 -
2.2.1. Zeitbasierte Auswertverfahren – („Time Domain Analysis“)	- 12 -
i) Statistische Verfahren.....	- 12 -
ii) Geometrisches Verfahren	- 13 -
2.2.2. Frequenzbasierte Auswertung – („Frequency Domain Analysis“)	- 13 -
2.2.3. Nicht-lineare Verfahren	- 16 -
2.3. Stabilität und Reliabilität der HRV.....	- 17 -
2.4. Teilnehmerbeschreibung	- 18 -
2.4.1. Patienten.....	- 18 -
2.4.2. Kontrollgruppe.....	- 20 -
2.4.3. Soziodemographische Daten	- 20 -
2.5. Fragebögen.....	- 21 -
2.5.1. <i>Eppendorfer Schizophrenie Inventar (ESI)</i>	- 22 -
2.5.2. <i>State-Trait Anxiety Inventory (STAI)</i>	- 23 -
2.5.3. <i>Beck Depressions Inventar (BDI)</i>	- 23 -
2.5.4. <i>Clinical Global Impressions (CGI)</i>	- 23 -
2.5.6. <i>Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)</i>	- 23 -
2.5.7. <i>Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)</i>	- 24 -
2.5.8. <i>Hamilton Depression Scale (HAMD)</i>	- 24 -
2.6. Langzeit-EKG	- 24 -
2.7. Aktometrie	- 25 -
2.8. Statistische Analyse	- 26 -
3. Ergebnisse.....	- 28 -
3.1. Vergleich der unmedizierten Patienten mit den medizierten Patienten und der Kontrollgruppe	- 28 -
3.1.1. Psychopathologie	- 28 -
3.1.2. Vergleich der „Wach“- und „Schlaf“-Zeitabschnitte.....	- 29 -

3.1.3. Aktometrie.....	- 30 -
3.1.4. Herzfrequenz	- 31 -
3.1.5. HRV-Kennwerte	- 32 -
3.2. Verlaufsuntersuchung: Patienten vor und unter antipsychotischer Therapie	- 34 -
3.2.1. Psychopathologie	- 34 -
3.2.2. Vergleich der „Wach“- und „Schlaf“-Zeitabschnitte.....	- 36 -
3.2.3. Aktometrie.....	- 36 -
3.2.4. Herzfrequenz	- 37 -
3.2.5. HRV-Kennwerte	- 37 -
3.3. Verlaufsuntersuchung von medizierten Patienten.....	- 39 -
3.3.1. Vergleich der „Wach“- und „Schlaf“-Zeitabschnitte.....	- 39 -
3.3.2. Aktometrie.....	- 40 -
3.3.3. Herzfrequenz	- 40 -
3.3.4. HRV-Kennwerte	- 40 -
3.4. Verlaufsuntersuchung der Kontrollgruppe	- 42 -
3.4.1. Vergleich der „Wach“- und „Schlaf“-Zeitabschnitte.....	- 42 -
3.4.2. Aktometrie.....	- 43 -
3.4.3. Herzfrequenz	- 43 -
3.4.4. HRV-Kennwerte	- 43 -
4. Diskussion	- 45 -
4.1. HRV bei unbehandelten schizophrenen Patienten	- 45 -
4.2. HRV unter Antipsychotika-Therapie	- 47 -
4.3. Potenziell konfundierende Variablen.....	- 49 -
4.4. Limitationen der Untersuchung.....	- 52 -
4.5. Schlussfolgerungen	- 54 -
5. Zusammenfassung	- 55 -
6. Literaturverzeichnis	- 57 -
7. Anhang	- 67 -
7.1. Abbildungsverzeichnis	- 67 -
7.2. Tabellenverzeichnis	- 67 -
7.3. Fragebögen.....	- 69 -
8. Danksagung	- 81 -

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BMI	„Body Mass Index“
bpm	„beats per minute“; Herzschläge pro Minute
BPRS	„Brief Psychiatric Rating Scale“
bzgl.	bezüglich
CGI	„Clinical Global Inventory“
DC	„Deceleration Capacity“; Dezelerationskapazität
d. h.	das heißt
etc.	„et cetera“; und so weiter
EKG	Elektrokardiogramm
ESI	„Eppendorfer Schizophrenie Inventar“
et al.	„et alii“; und andere
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
h	„hour/s“; Stunde/n
HF	„High Frequency“
HR	„Heart Rate“; Herzfrequenz
HRV	„Heart Rate Variability“; Herzfrequenzvariabilität
HRVi	„Heart Rate Variability, Triangular Index“; Herzfrequenzvariabilität, triangulärer Index
HS	Hauptschule (ohne bestandene Abschlussprüfung)
i. d. R.	in der Regel
k. A.	keine Angabe
KHK	koronare Herzkrankheit
LF	„Low Frequency“
LVEF	„Left Ventricular Ejection Fraction“; linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Lg	Logarithmus
m	Meter
max.	Maximum
Med.	medizierte Patienten
min.	Minimum
NN-Intervalle	„Normal to Normal RR-Intervals“; Normalabstände zwischen zwei R-Zacken im Elektrokardiogramm

n. s.	nicht signifikant
o. ä.	oder ähnliches
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PNN50	„Percentage of Differences in NN-Intervals > 50 ms“; Prozentanteil der RR-Intervalle, die sich um 50ms vom vorangegangenen Intervall unterscheiden
Quali	qualifizierter Hauptschulabschluss
RMSSD	„Square Root of the Mean of the Sum of the Squares of Differences between adjacent NN-Intervals“; Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervalle
RR-Intervalle	Abstände zwischen zwei R-Zacken im Elektrokardiogramm
s	Sekunde
SD	„Standard Deviation“; Standardabweichung
SDNN	„Standard Deviation of NN-Intervals“; Standardabweichung aller NN-Intervalle
sog.	sogennante/r/s
STAI	„State-Trait Anxiety Inventory“
Std.	Stunde(n)
Tab.	Tabelle
TP	„Total Power“
u. a.	unter anderem
ULF	„Ultra Low Frequency“
Unmed.	unmedizierte Patienten
VLF	„Very Low Frequency“
z. B.	zum Beispiel
ZP	Zeitpunkt

1. Einleitung

Die schizophrenen Psychosen gehören zu den schwersten psychischen Erkrankungen in zweierlei Hinsicht: Zum einen, weil sie praktisch alle psychischen Funktionen verändern können, was sich symptomatisch in einem vielfältigen psychopathologischen Querschnittsbild darstellt – mit Wahn, Halluzinationen, formalen Denkstörungen, Ich-Störungen, Affektstörungen und psychomotorischen Störungen. Zum anderen aber ist die Schizophrenie auch die prognostisch schwerwiegendste psychische Störung (abgesehen von den organisch bedingten Erkrankungen), da trotz der inzwischen wesentlich verbesserten Therapiemöglichkeiten immer noch über die Hälfte der Patienten einen ungünstigen Verlauf mit Rezidiven und Residualsymptomatik zeigt^{78,118}.

Zu dem erheblichen Leid der Betroffenen kommt, dass Schizophrene eine 2 bis 3-fach erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben⁸. Die Lebenserwartung dieser Patienten liegt ungefähr 20% unter der der Normalbevölkerung, wobei nur weniger als ein Drittel dieser übermäßigen Mortalität auf die erhöhte Suizidrate zurückzuführen ist^{28,45}. Haupttodesursache sind vielmehr kardiovaskuläre Erkrankungen, deren Prävalenz und Inzidenz bei Menschen mit einer schizophrenen Psychose im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung stark erhöht ist^{28,29,33,45,63,79,84}.

Als Gründe hierfür werden unter anderem erhöhte Risikofaktoren bei Schizophrenen diskutiert, wie Nikotinabusus, Cholesterinwerte, Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes, Bewegungsmangel, sowie eine insgesamt schlechtere Compliance – wobei ein Teil dieses erhöhten Risikos wiederum den sogenannten atypischen Antipsychotika angelastet wird, die mittlerweile eine hohe Verbreitung gefunden haben^{29,45}.

Antipsychotika sind in der Behandlung der Schizophrenie seit Jahrzehnten der wichtigste Therapiebaustein. Sie finden aber auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. affektiven Störungen, sowie als Begleittherapie u.a. bei Persönlichkeitsstörungen, Schmerzsyndromen und Demenzen Verwendung¹⁹. Seit den frühen 1960er Jahren wurden jedoch immer wieder auch direkte kardiale Nebenwirkungen beobachtet wie EKG-Veränderungen und plötzlicher Herztod⁵. Heute ist allgemein bekannt, dass Antipsychotika mit einem Risiko für Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardien, Synkopen und plötzlichem Herztod assoziiert sind^{7,46,116}. Vor kurzem konnte sogar gezeigt werden, dass das Risiko für einen plötzlichen Herztod bei Antipsychotika-Einnahme bis auf das 3-fache ansteigt – und dies unabhängig vom Grund der Einnahme^{60,94,95,111}.

Dass die Gabe von gleichzeitig mehreren Antipsychotika das Sterblichkeitsrisiko erhöhen könnte, ist intuitiv einleuchtend, und steht im Kontrast zur geringen Anzahl an Untersuchungen zu diesem methodisch schwer fassbaren Problem¹²⁷. Kürzlich konnte nun in einer Studie sogar eine abgestufte Beziehung zwischen der Mortalität bei Schizophrenie und der Anzahl der verordneten Antipsychotika aufgezeigt werden. Dabei stieg das Sterblichkeitsrisiko nach Korrektur möglicher konfundierender Variablen um das 2,5-fache pro zusätzlichem Antipsychotikum⁵¹. – Bei allen Studien konnte jedoch letztlich nicht ausgeschlossen werden, inwieweit die Erkrankung selbst einen (möglicherweise zusätzlichen) Beitrag zur erhöhten Mortalität schizophrener Patienten leistet.

Abgesehen von erhöhten Risikofaktoren und kardialen Nebenwirkungen von Antipsychotika wurden nämlich auch bei unbehandelten Schizophrenen schon sehr früh Veränderungen im autonomen Nervensystem festgestellt, wie z.B. eine erhöhte Herzfrequenz und eine veränderte Hautleitfähigkeit, als Ausdruck einer gesteigerten Sympathikus-Aktivität^{132,133,136}.

Aus den genannten Befunden lässt sich schließen, dass nach wie vor erheblicher Klärungsbedarf bei der vermutlich komplexen Ätiologie der erhöhten kardiovaskulären Mortalität besteht, und darüber hinaus Methoden gebraucht werden, mit denen sich Patienten identifizieren lassen, die in diesem Punkt besonders gefährdet sind¹³⁸. Bis jetzt gibt es nur sehr wenige Ansätze die erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit von schizophrenen Patienten zu reduzieren⁸.

In der Kardiologie nutzt man seit einer Weile die Herzratenvariabilität (HRV) für die Risikoprädiktion hinsichtlich kardialer Ereignisse nach Myokardinfarkt – sie eignet sich prinzipiell aber auch für primär asymptomatischen Patienten^{103,114,129}. Trotz einer Fülle von Hinweisen bezüglich des Zusammenhangs zwischen HRV und schlechter Prognose blieb der klinische Nutzen klassischer HRV-Werte dennoch begrenzt⁹⁰.

Nun wurde jedoch mit der *Deceleration Capacity* (DC) ein neuer, vielversprechender HRV-Parameter definiert. So zeigte sich die DC in ihrer Präzision als Mortalitäts-Prädiktor bei Post-Myokardinfarkt-Patienten herkömmlichen HRV-Parametern und sogar dem gegenwärtigen Goldstandard, der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), als überlegen. Dies ist besonders bedeutsam, da die LVEF bei den am meisten gefährdeten Patienten noch erhalten ist^{17,54}. Die DC wäre daher möglicherweise ebenfalls besonders bei schizophrenen Patienten geeignet, da sie in der Regel kardial asymptotisch sind.

Zahlreiche Untersuchungen haben mittlerweile (mit unterschiedlichen Ergebnissen) versucht, das kardiovaskuläre Risiko schizophrener Patienten mittels der HRV näher zu bestimmen. Vor kurzem konnte nun erstmals gezeigt werden, dass mit Antipsychotika behandelte Schizophrene im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine signifikant erniedrigte DC haben²⁴.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch den Vergleich von unmedizierten schizophrenen Patienten mit Medizierten sowie einer gesunden Kontrollgruppe herauszufinden, welchen Einfluss eine Schizophrenie per se, und eine entsprechende, an klinischen Aspekten orientierte Antipsychotika-Therapie auf das autonome Nervensystem hat.

2. Material und Methoden

2.1. Herzfrequenzvariabilität (HRV)

2.1.1. Einführung

Unter der HRV versteht man das Ausmaß der Schwankung des Sinusrhythmus um den Mittelwert. Die klinische Relevanz dieser physiologischen Erscheinung wurde bereits vor über 1700 Jahren erkannt, als der chinesische Arzt Wang Shu-he in seinem Buch Mai-Jing verschiedene Puls-Typen charakterisierte. Eine variable Herzfrequenz galt ihm als gesund. Im Westen wurde die klinische Relevanz der HRV erstmals 1963 erkannt, als Hon und Lee bei der pränatalen Diagnostik feststellten, dass Stress für das Ungeborene schon durch Änderungen der Intervalle zwischen zwei Herzschlägen erkannt werden konnte – noch bevor sich die Herzfrequenz selbst sichtbar veränderte⁴⁸. In den 1970er Jahren wurden schließlich das erste Mal physiologische Rhythmen in Augenschein genommen, die in das Herzfrequenz-Signal eingebettet sind^{67,102}, und bald war es möglich mit einfachen, nichtinvasiven Kurzzeit-HRV-Messungen eine autonome Neuropathie bei Diabetes-Patienten festzustellen³⁷. Wolf und Mitarbeiter konnten schließlich das erste Mal einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei Post-Myokardinfarkt-Patienten und einer erniedrigten HRV demonstrieren¹³⁰. Die Auswertungs- und Interpretationsmöglichkeiten nahmen nochmals erheblich zu, als die Spektralanalyse zur sogenannten frequenzbasierten Auswertung eingeführt wurde, die zu einem weiteren Verständnis der physiologischen Hintergründe der Fluktuationen des Herzschlages beitrugen. So wurden einzelne Frequenzbänder definiert, die mehrheitlich sympathikoton bzw. parasympathikoton moduliert sind^{4,86,89}. Ein weiterer entscheidender Schritt wurde in den späteren 1980er Jahren erreicht, als gezeigt werden konnte, dass die HRV ein starker und unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit bei Post-Myokardinfarkt-Patienten ist^{21,59,72}.

Die HRV gilt heute als allgemein anerkannter Risikoparameter zur Vorhersage arrhythmiebedingter Komplikationen und der Sterblichkeit bei Patienten nach Myokardinfarkt oder mit Herzinsuffizienz^{15,59,83,104,112}. Darüber hinaus konnte aber auch bei Personen ohne Herzerkrankung ein Zusammenhang zwischen erniedrigter HRV als Zeichen einer autonomen Dysfunktion und einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod gezeigt werden¹²⁹.

Die HRV lässt sich als allgemeines Maß für die Adaptionsfähigkeit des Organismus auf innere und äußere Reize verstehen. Eine hohe HRV ist dabei ein Kennzeichen für die

erhaltene Anpassungsfähigkeit des autonomen Nervensystems (ANS). Die HRV-Parameter stellen ein wichtiges Instrument zur Analyse der sympathischen und parasympathischen Regulation des Herzens dar. Sie geben insgesamt eher das Maß der autonomen Modulation wider als das absolute Niveau des Einflusses des ANS⁷¹. Ein Überwiegen des Parasympathikus führt zu einer erhöhten HRV, eine verstärkte sympathoadrenerge Aktivität dagegen zu einer Erniedrigung¹¹⁴. Der parasympathische Einfluss scheint darüber hinaus kardioprotektiv und anti-arrhythmogen zu sein, wohingegen eine nicht durch den Vagus gebremste sympathische Stimulation zu einer erhöhten Anfälligkeit für Arrhythmien bis zum plötzlichen Herztod führt und darüber hinaus zu einem höheren Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit^{64,122}.

An der neuronalen Vermittlung der HRV sind zentrale Projektionen insbesondere des präfrontalen und insulären Cortex und des limbischen Systems beteiligt^{41,123}. Die Signalübertragung findet hauptsächlich über zentrale Serotoninrezeptoren statt⁹³. An der Konstanthaltung der Herz-Kreislaufregulation hat außerdem der Baroreflex einen entscheidenden Anteil⁴⁷.

Die HRV unterliegt ferner der zirkadianen Rhythmik. In den Morgenstunden überwiegt der Sympathikus, während in der Nacht der Parasympathikus dominiert³⁸.

Die technische Analyse der HRV basiert auf der zeitliche Abfolge von RR-Intervallen. Dabei müssen Extrasystolen und Artefakte von Sinusknotendepolarisationen unterschieden werden. Aus diesem Grund werden die RR-Intervalle gefiltert: Ein „absoluter Filter“ befreit die Zeitserie von Artefakten. Er akzeptiert ein RR-Intervall als solches, wenn es länger als 200 ms und kürzer als 2500 ms ist. Ein „relativer Filter“ entfernt außerdem Extrasystolen, die er vor allem an ihrer Vorzeitigkeit erkennt: Er lässt ein RR-Intervall als solches passieren, wenn seine Länge weniger als 20% vom vorherigen und vom nachfolgenden abweicht⁵⁹.

Für eine einheitliche Benutzung der HRV-Kennwerte wurden 1996 die gebräuchlichsten Kennwerte und deren Interpretation von der Task Force of the European Society of Cardiology und The North American Society of Pacing and Electrophysiology festgelegt¹¹⁴. Dieser Richtlinie entsprechend lassen sich zeit- und frequenzbasierte sowie nicht-lineare Verfahren unterscheiden.

2.2. Methoden zur Bestimmung der HRV

2.2.1. Zeitbasierte Auswertverfahren – („Time Domain Analysis“)

Bei den zeitbasierten Auswertverfahren lassen sich statistische und geometrische Verfahren unterscheiden.

i) statistische Verfahren

Die hierdurch gewonnenen Kennwerte gelten als globale Indikatoren der autonomen Aktivität. Grundlage ist die Bestimmung der Abstände aufeinander folgender regulärer QRS-Komplexe. Ausgeschlossen werden dabei Intervalle zwischen zwei R-Zacken, die nicht auf einer Sinusknoten-Depolarisation beruhen (d.h. es werden nur sog. „Normal to Normal intervals“, NN-Intervalle identifiziert).

Variable	Einheit	Definition und Anmerkung	Normwerte (\pm SD)
SDNN	ms	Standardabweichung alle NN-Intervalle über 24 Stunden. Globales Maß der HRV, das durch alle Frequenzen und durch die Aufzeichnungsdauer beeinflusst wird.	141 (\pm 39) ms
PNN50	%	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall. Spiegelt den parasymphathischen, d.h. den vagalen Einfluss, wider.	9 (\pm 7) %
RMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender NN-Intervalle pro Zeiteinheit. Dient der Bestimmung kurzfristig wirksamer Komponenten der HRV und ist weitgehend vagal kontrolliert.	27 (\pm 12) ms

Tab. 1: Statistisch ermittelte Parameter aus dem Zeitbereich. Die angegebenen Normwerte gelten für eine 24-Stunden-Messung^{22,114}

Anzumerken ist, dass ein bestimmter HRV-Kennwert zwischen verschiedenen Studien nur dann realistisch verglichen werden kann, wenn er aus EKG-Abschnitten gleicher Länge ermittelt wurde.

ii) geometrisches Verfahren

Die NN-Intervalle lassen sich auch graphisch in einem Koordinatensystem darstellen, indem man die Länge der NN-Intervalle gegen die jeweilige Anzahl der NN-Abschnitte gleicher Länge aufträgt. Hiermit lässt sich der trianguläre Index ermitteln, der sich als Fläche unter der Kurve berechnet, dividiert durch das Maximum der Häufigkeitsverteilung.

Der Vorteil der geometrischen Methode ist ihre Robustheit gegenüber einem möglicherweise nicht durchgängigen Sinusrhythmus und einer fehlerhaften Aufzeichnungsqualität.

Variable	Einheit	Definition und Anmerkung	Normwert (\pm SD)
HRVi	ms	Triangulärer Index der HRV. Da er besonders durch niedrige Frequenzanteile beeinflusst ist, sollte zur Berechnung immer eine 24-Stunden-Aufzeichnung herangezogen werden.	37 (\pm 15) ms

Tab. 2: Ein geometrisch ermittelter Parameter aus dem Zeitbereich ¹¹⁴

2.2.2. Frequenzbasierte Auswertung – („Frequency Domain Analysis“)

Bei der frequenzbasierten Auswertung werden durch Spektralanalyse regulär wiederkehrende Komponenten aus dem EKG ermittelt. Die Spektralanalyse analysiert dabei die Häufigkeitsverteilungen der variierenden Herzfrequenzen und ordnet sie bestimmten Frequenzbändern zu.

Aus den aufeinander folgenden RR-Intervallen entsteht zuerst ein Intervalltachogramm, aus dem statistische Kennwerte ermittelt werden, wie etwa die relative Frequenzverteilung. Mit Hilfe des mathematischen Verfahrens der Fast-Fourier-Transformation (FFT) lassen sich die zeitbezogenen RR-Intervalle in frequenzbezogene Daten umwandeln. Das Ergebnis lässt sich ebenfalls grafisch präsentieren, indem man das Ausmaß der Fluktuation in einer Aufnahme auf der vertikalen Achse aufträgt und die Frequenz, bei welcher sie auftritt, auf der horizontalen Achse. Man erhält ein numerisches Maß für den Anteil hoher und niedriger Frequenz, indem man die Fläche unter der Kurve (also die Integrale) des jeweiligen Frequenzbandes errechnet.

Letztlich zeigt die Spektralanalyse also, wie sich die Power, d.h. die Varianz der RR-Intervalle, über die unterschiedlichen Frequenzen verteilt. Dabei enthalten einzelne

Frequenzbänder verschiedene Teile des ANS. Somit kann die sympathovagale Balance bestimmt werden.

Ein Nachteil der frequenzbasierten Auswertung ist ihre hohe Anforderung an die Qualität der EKG-Daten bzw. ihre Anfälligkeit für Artefakte, was vor allem bei Langzeit-Untersuchungen von Bedeutung ist.

Die gesamte spektrale Power über alle Frequenzen hinweg bezeichnet man als „total power“ (TP). Sie lässt sich bei einer 24-stündigen EKG-Aufzeichnung in vier Frequenzbänder zerlegen, die dem Einfluss des ANS unterliegen und jeweils verschiedene physiologische Einflüsse repräsentieren:

- High frequency (HF): Sie ist Indikator der vagalen Aktivität, und kann entsprechend durch vagale Stimulation erhöht werden ⁵³. Außerdem verschwindet sie fast nach Vagotomie ⁴⁴. Zahlreiche Untersuchungen weisen überdies darauf hin, dass die HF-Komponente die respiratorisch bedingte vagale Modulation der Sinusarrhythmie (0,15 Hz entsprechen 9 Atemzügen) widerspiegelt ⁷³.
- Low frequency (LF): An ihrer Entstehung scheinen sympathische und parasympathische Modulationen beteiligt zu sein. Durch die Blockade von kardialen sympathischen Efferenzen kommt es zu einer Reduktion, durch die sympathische Aktivierung zu einem Anstieg der LF-Komponente ⁸⁶.
- Very low frequency (VLF): Dieser Frequenzbereich ist noch weniger gut charakterisiert, soll aber hauptsächlich dem Parasympathikus unterliegen ¹¹⁵. Er wird außerdem durch thermoregulatorische Prozesse und durch das Renin-Angiotensin-System beeinflusst ^{35,39}. Die VLF-Komponente sollte wegen ihrer Artefakt-Anfälligkeit nicht aus einer Kurzzeit-Aufzeichnung gewonnen werden.
- Ultra low frequency (ULF): Sie wird durch die zirkadiane Rhythmik und physische Aktivität beeinflusst und lässt sich nur aus einer 24-stündigen Aufzeichnung ermitteln ¹⁰⁶.

Anzumerken ist des Weiteren, dass HF und LF lediglich 5% der gesamten Power umfassen, während VLF- und ULF-Komponenten die restlichen 95% des Power-Spektrums ausmachen. Bei 24-Stunden-Ableitungen wurde eine hohe Korrelation zwischen zeit- und frequenzbasierten Parametern gefunden. Zum Beispiel entspricht die SDNN mathematisch der gesamten Power der Spektralanalyse, während die RMSSD hoch mit der HF-Komponente korreliert ¹¹⁴.

Frequenzbereich		
Kennwert	(Hz)	Bedeutung / Einflüsse
HF-Bereich	0,15–0,40	<ul style="list-style-type: none"> - Indikator der Parasympathikus-Aktivität - Variation synchron zur Atemfrequenz
LF-Bereich	0,04-0,15	<ul style="list-style-type: none"> - Indikator der Sympathikus-, möglicherweise auch der Parasympathikus-Aktivität - Blutdruckschwankungen - Baroreflexaktivität
VLf-Bereich	0,0033-0,04	<ul style="list-style-type: none"> - besonders Sympathikus, aber auch Parasympathikus - thermoregulatorische Einflüsse sowie der Atmung - Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ULV-Bereich	< 0,0033	<ul style="list-style-type: none"> - zirkadiane Rhythmik - physische Aktivität

Tab. 3: Parameter aus dem Frequenzbereich; Überblick ¹¹⁴

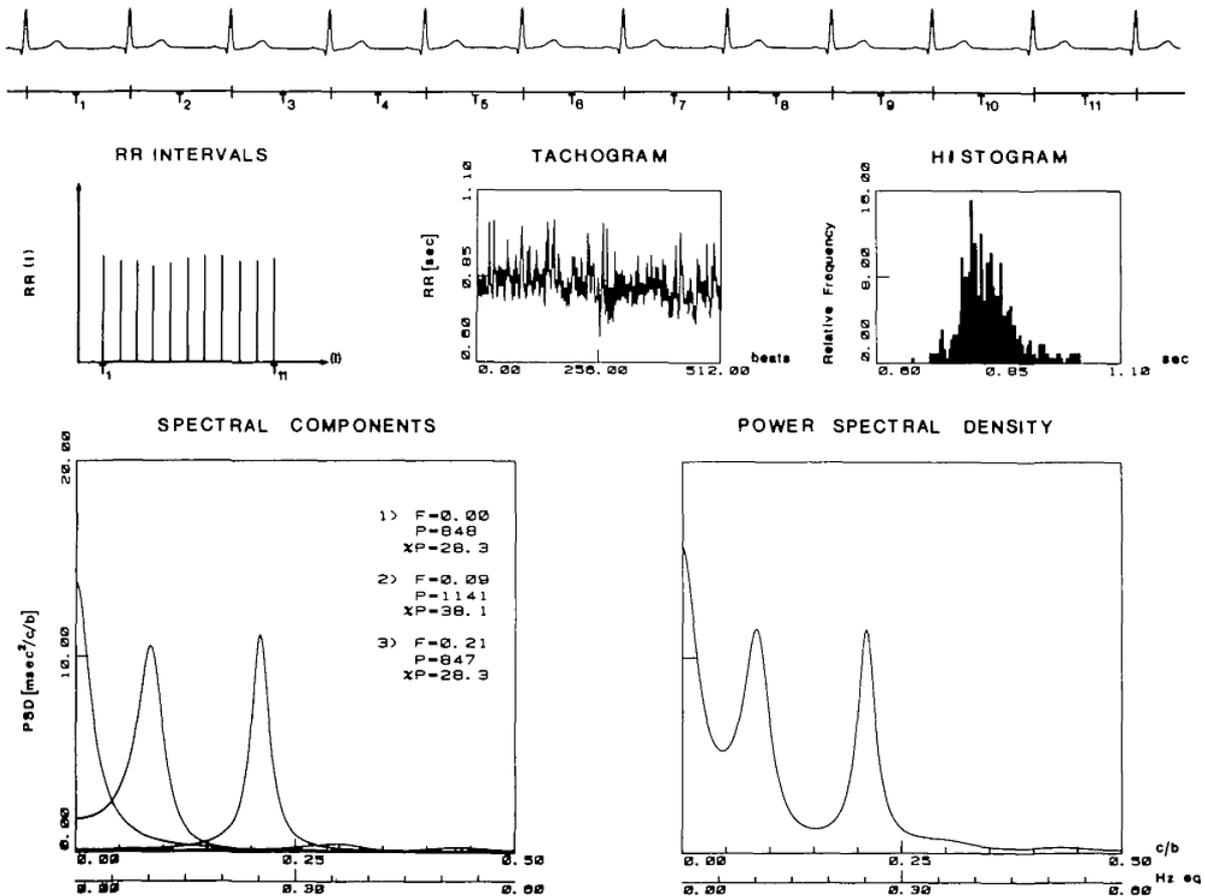


Abb. 1: Überblick über die computerisierte frequenzbasierte Auswertung: Aus dem Oberflächen-EKG werden die RR-Intervalle extrahiert und ein Intervalltachogramm gebildet, aus dem verschiedene statistische Kennwerte berechnet werden sowie die relative Frequenzverteilung in Form eines Histogramms. Daraufhin wird eine Spektralanalyse durchgeführt und die Frequenzen über zwei Achsen geplottet (aus ⁸⁶)

2.2.3. Nicht-Lineare Verfahren

An der Entstehung der HRV sind auch nicht-lineare Phänomene beteiligt. Sie entstehen durch das komplexe Zusammenspiel von hämodynamischen, elektrophysiologischen und hormonalen Faktoren sowie durch Einflüsse des ANS und ZNS ¹¹⁴. Nicht-lineare Analyse-Methoden zur Erforschung komplexer Systeme stammen ursprünglich aus der Physik und Mathematik und schon seit einer Weile erwartet man von ihnen, dass sie sensiblere Werkzeuge sein könnten als die herkömmlichen HRV-Werte bei der Untersuchung von Kontroll- und Homöostase-Mechanismen ¹⁰⁵.

Tatsächlich können nun mit der kürzlich entwickelten Signal-Verarbeitungs-Technik des *phase-rectified signal averaging* (PRSA) ganz unterschiedliche Regulationsmechanismen verschiedener Zweige des ANS abgebildet werden, die für die Zu- und Abnahme der Herzfrequenz verantwortlich sind. Mit den herkömmlichen HRV-Werten war dies ebenso wenig möglich wie eine exakte Trennung zwischen sympathischem und parasympathischem Einfluss. Hinzu kommt, dass die PRSA-Methode durch die Eliminierung nicht-periodischer Komponenten robust gegenüber ventrikulären Extrasystolen, Artefakten und Stör-Rauschen ist. Aus der PRSA lässt sich die durchschnittliche Fähigkeit des Herzens ermitteln, den Herzrhythmus zu entschleunigen oder zu beschleunigen. Die HRV-Kennwerte, die diese Informationen enthalten, heißen *deceleration capacity* (DC) und *acceleration capacity* (AC). Die DC spiegelt dabei die parasympathische Aktivität wider^{17,54}.

2.3. Stabilität und Reliabilität der HRV

Insgesamt ist die Analyse der HRV gut reproduzierbar – wenn die notwendigen Bedingungen eines ausreichend guten Signals und das Einhalten der erwähnten Richtlinien bei der Aufnahme und Auswertung erfüllt sind. Unter diesen Voraussetzungen ist die Reproduzierbarkeit der HRV für gesunde Probanden sowohl in 5-Minuten- als auch in 24-Stunden-Ableitungen nachgewiesen worden^{49,58,61,75,108}. Insgesamt erscheint die Reproduzierbarkeit der zeitbasierten Parameter höher als der frequenzbasierten^{75,87,88,100}.

Da 24-Stunden Messungen stabil und frei von Placebo-Effekten zu sein scheinen, könnten sie nach Einschätzung der Task Force eine sehr günstige Ausgangslage für Interventions-Studien sein¹¹⁴. Plausibel erscheint dies auch vor der Überlegung, dass schon das alleinige Tragen des EKG-Recorders zu einer Veränderung der HRV führen könnte. Da bei 24h-Messungen einen Gewöhnung an das Gerät eintritt und es insbesondere in der Nacht gar nicht mehr bewusst wahrgenommen wird, dürfte dieser Einfluss deutlich geringer ein.

Obwohl die Stabilität und Reliabilität von standardisierten Kurzzeit-Messungen insgesamt viel besser untersucht ist, gibt es auch Daten, die darauf hinweisen, dass die Reproduzierbarkeit von Langzeit-Messungen noch höher ist³⁴. Die Reliabilität bei Kurzzeit-Messungen ist ferner höher in Ruhebedingungen, d.h. ohne spezielle Tests oder Interventionen¹⁰¹. Da die HRV durch das unterschiedliche Bewegungsausmaß und emotionale Faktoren beeinflusst sein kann, scheint eine Auswertung von Schlaf-Abschnitten auch hinsichtlich der Reliabilität als günstig^{23,109}.

2.4. Teilnehmerbeschreibung

Für unsere Langzeit-EKG-Studie verglichen wir drei Untersuchungsgruppen miteinander: 19 unmedizierte schizophrene Patienten, 42 medizierte und eine gesunde Kontrollgruppe aus 47 Personen.

Bei 8 der unmedizierten Patienten führten wir zusätzlich eine Wiederholungsmessung nach 6 Wochen durch, innerhalb derer diese Patienten durchgehend mit Antipsychotika behandelt worden waren.

Eine entsprechende Wiederholungsmessung führten wir zudem bei 10 Patienten der a priori Medizierten, ebenfalls unter fortlaufender antipsychotischer Medikation, durch sowie bei 23 Teilnehmern aus der Kontrollgruppe.

2.4.1. Patienten

In die Untersuchung wurden insgesamt 61 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie (ICD-10: F20) eingeschlossen. Alle Patienten wurden vor Studieneinschluß standardmäßig ausführlich psychiatrisch exploriert sowie körperlich und neurologisch untersucht.

Patienten mit Erkrankungen des Herzkreislaufsystems oder des autonomen Nervensystems wie Bluthochdruck, koronarer Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Z. n. Myokardinfarkt Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus oder Polyneuropathien unabhängig von ihrer Ursache wurden ausgeschlossen. Auch bei Vorliegen weiterer psychischer Erkrankungen, wie z.B. einer depressiven Episode, einer Suchterkrankung oder unmittelbar zurückliegendem Substanzmissbrauch (außer Nikotin) wurden die Patienten nicht in die Studie aufgenommen.

Die 19 unbehandelten Schizophrenen hatten entweder noch nie Antipsychotika oder seit mindestens 8 Wochen überhaupt keine psychopharmakologischen Medikamente eingenommen.

Bei allen behandelten Patienten wurde streng darauf geachtet, dass zum Messzeitpunkt die antipsychotische Medikation bzgl. der Präparateauswahl und Dosierung mindesten drei Tage lang konstant gehalten war, um einen stabilen Medikamentenspiegel – auch hinsichtlich möglicher Arzneimittelinteraktionen – zu gewährleisten. Patienten, die während eines Messzeitpunkts Medikamente mit bekannt ausgeprägt anticholinergem Wirkung einnahmen, wie z.B. Clozapin, Flupentixol, trizyklische Antidepressiva oder Biperiden, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Von den zum Untersuchungszeitpunkt behandelten Patienten wurden 28 mit einer *antipsychotischen* Monotherapie und 12 mit einer Kombination aus zwei Antipsychotika therapiert. Die einzelnen Präparate, die jeweils nach klinischen Gesichtspunkten ausgewählt und teilweise in Kombination eingenommen wurden, sind in Tab. 4 aufgelistet.

Medikamente	Durchschnittliche Tagesdosis (mg) *	Dosisbereich (mg)	N
Antipsychotika			
Olanzapin	18,9	10-30	22
Risperidon	3,6	1-6	15
Quetiapin	521,9	100-1000	8
Amisulprid	600	400-1200	4
Aripiprazol	15	10-30	6
Antidepressiva			
Citalopram	32,73	20-60	11
Duloxetin	25	20-30	2
Mirtazapin	30	30	2
Benzodiazepine			
Lorazepam	1,94	0,5-5	16
Zopiclon	11,25	7,5-15	2
Zolpidem	8	8	1
Mood-Stabiliser			
Lithium	785	675-1000	5
Valproat	650	450-900	3
Gabapentin	1500	1500	1
Lamotrigin	25	25	1
Oxcarbazepin	900	900	1

Tab. 4: Medikation der 42 medizierten Patienten (Mehrfachnennungen möglich)

* durchschnittliche Tagesdosis zum Untersuchungszeitpunkt

2.4.2. Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe fungierten 47 körperlich und seelisch gesunde Probanden, die bisher an keiner psychischen Erkrankung gelitten haben durften. Dies wurde durch ein klinisches Interview einschließlich Familienanamnese und durch die selben Selbstbeurteilungsfragebögen sichergestellt, die auch die Patienten erhielten: Das *Eppendorfer Schizophrenie Inventar (ESI)*, das *State-Trait-Anxiety Inventory (STAI)* und das *Beck Depressions Inventar*“ (*BDI*).

Bei der Auswahl der Teilnehmer wurde des weiteren darauf geachtet keine Schichtdienst-Arbeiter, wie etwa Klinik-Personal, in die Kontrollgruppe aufzunehmen, um einen etwaigen Einfluss einer gestörten zirkadianen Rhythmik auf die HRV zu verhindern.

Bei 23 der 47 Personen der Kontrollgruppe wurde nach 6 Wochen eine Wiederholungsmessung vorgenommen.

2.4.3. Soziodemographische Daten

Bei den soziodemographischen und grundlegenden klinischen Merkmalen fielen signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen bei Alter, Raucherstatus und BMI auf. So war die Gruppe der medizierten Patienten im Durchschnitt jünger, hatte mehr Raucher und den höchsten BMI. Das Geschlechterverhältnis und die Krankheitsdauer unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die genauen Angaben sind in Tab 5 zusammengefasst.

	Unmedizierte Patienten N=19	Medizierte Patienten N=42	Kontrollgruppe N=47	p-Wert
Alter [MW in Jahren] (SD)	38,8 (12,0)	31,4 (9,9)	37,7 (13,2)	0,029*
Männlich (%)	11 (58%)	23 (55%)	21 (45%)	n. s.**
Raucher (%)	6 (32%)	25 (60%)	4 (9%)	<0,001**
BMI [MW] (SD)	24,3 (4,0)	25,2 (4,5)	22,9 (3,8)	0,021*
Krankheitsdauer [Median in Jahren] (Interquartilbereich)	3,0 (5,5)	3,2 (5,0)	/	n. s.***

Tab. 5: Soziodemographische Daten der Untersuchungsteilnehmer

SD = Standardabweichung; * Kruskal-Wallis-Test; ** Chi-Quadrat-Test;

*** Mann-Whitney-U-Test

Beim Vergleich der Schulabschlüsse fällt auf, dass Kontrollgruppe und Unmedizierte über höhere Abschlüsse verfügen als die Gruppe der Medizierten. Dieser Unterschied zwischen den drei Gruppen ist auch statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p=0,004$)

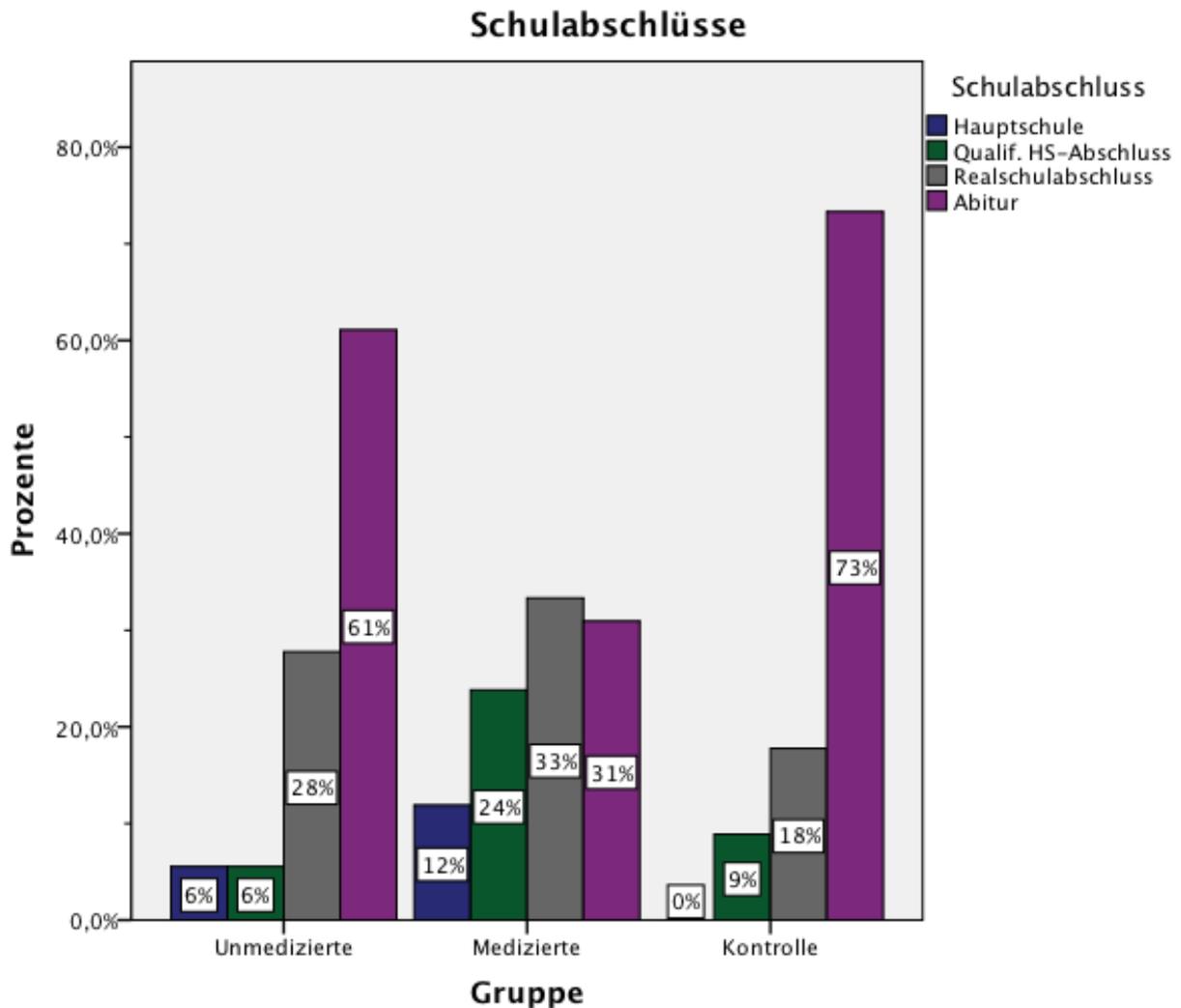


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der Schulabschlüsse auf die 3 untersuchten Gruppen (Qualif. HS-Abschluss: qualifizierter Hauptschulabschluss)

2.5. Fragebögen

Wir verwendeten für die Erhebung von besonders relevanten psychopathologischen Merkmalen insgesamt 7 Fragebögen (s. Anhang), nämlich die 3 Selbstbeurteilungsfragebögen *Eppendorfer Schizophrenie Inventar* (ESI), *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) und *Beck-Depressions-Inventar* (BDI) sowie die 4

Fremdbeurteilungsfragebögen *Clinical Global Impressions (CGI)*, *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*, *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* und die *Hamilton Depression-Skala (HAMD)*. Die Selbstbeurteilungsfragebögen wurden am Tag des 24-Stunden-EKGs vom Probanden, die Fremdbeurteilungsbögen am gleichen Tag durch den behandelnden Arzt ausgefüllt.

2.5.1. „Eppendorfer Schizophrenie Inventar“ (ESI)

Das ESI ist ein Fragebogen zur quantitativen Erfassung von subjektiven Erlebnissen, die besonders charakteristisch für die Schizophrenie sind. Hierzu zählen bestimmte Störungen der Aufmerksamkeit und Wahrnehmung ebenso wie abgeschwächt-psychotische Symptome.

Das ESI unterscheidet dabei nicht nur zwischen schizophren Erkrankten und psychisch gesunden Personen, sondern auch zwischen schizophrenen Patienten und klinischen Vergleichsgruppen (z.B. Patienten mit Depression oder Zwangsstörung). Möglich ist dies, weil das ESI keine unspezifischen Begleiterscheinungen von psychischen Störungen erfasst wie z.B. Konzentrationsstörungen oder depressive Verstimmung, sondern Merkmale erhebt, die das unmittelbare Erleben des psychotischen Prozesses selbst reflektieren.

Das ESI besteht in der Standardversion aus 40 Items, die sich auf vier faktorenanalytisch fundierte klinische Skalen sowie die Kontrollskala Offenheit verteilen (s. Tab. 6 & Anhang). Daneben gibt es eine ESI-Kurzversion mit 20 Items, die zur Verlaufsbeschreibung geeignet ist und von uns verwendet wurde^{76,77}. Der Beurteilungszeitraum war jeweils die Woche vor der EKG-Messung.

ESI-Standardversion:	normal	erhöht	extrem erhöht
Aufmerksamkeits- & Sprachbeeinträchtigung	≤ 3	4 - 8	≥ 9
Akustische Unsicherheit	≤ 2	3 - 6	≥ 7
Beziehungsideen	0	1 - 5	≥ 6
Wahrnehmungsabweichung	≤ 2	3 - 8	≥ 9

Tab. 6: Die 4 Beurteilungsskalen des Eppendorfer Schizophrenie Inventars (ESI)⁷⁷

2.5.2. „State-Trait Anxiety Inventory” (STAI)

Mit dem STAI lassen sich verschiedene Komponenten von Angst untersuchen, nämlich zum einen Angst als „Zustandsangst“ im aktuellen Moment sowie Angst als zeitüberdauerndes „Trait“⁶². In unserer Untersuchung wurde die 20 Items umfassende Skala zur momentan bestehenden Angst eingesetzt, bei der in vier Stufen das Zutreffen bzw. die Intensität einer kurzen Selbstaussage angekreuzt werden sollte. Für die Auswertung wurden die einzelnen Skalen zu einem Summenscore addiert, der zwischen 20 und 80 liegt.

2.5.3. „Beck Depressions Inventar“ (BDI)

Das BDI ist ein weit verbreiteter Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik, der in seiner ersten Version 1961 von Beck et al. veröffentlicht wurde¹⁸. Die 21 Items gehen auf die klinische Beobachtung depressiver Patienten zurück, ihnen liegt keine ätiologische Theorie der Depression zugrunde. Jedes Item beinhaltet ein typisches depressives Symptom, die Ausprägung kann auf einer vierstufigen Skala von 0-3 angekreuzt werden. Zur Auswertung wird ein einfacher Summenwert erstellt, der den Schweregrad der Depressivität wiedergibt. Die Reliabilität und Validität des BDI sowie die Trennung zwischen depressiven Patienten und anderen diagnostischen Gruppen ist gut untersucht und belegt⁴².

2.5.4 „Clinical Global Impressions“ (CGI)

Das Fremdbeurteilungsinstrument CGI wurde durch die „Psychopharmacology Research Branch Collaborative Schizophrenia Studies“ entwickelt und dient zur Nutzen-Risiko-Bewertung bei der medikamentösen Behandlung psychisch Erkrankter. Nacheinander wird durch den Arzt der Schweregrad der Krankheit, der Heilungsverlauf sowie die therapeutische Wirksamkeit im Sinne einer gewünschten Arzneimittelwirkung eingeschätzt. Zur Beurteilung des Krankheitsschweregrades, der für unsere Untersuchung relevant war, soll der Untersucher den Patienten auf einer achtstufigen Skala auf der Basis seiner gesamten Erfahrung mit dieser speziellen Patientengruppe einschätzen. Dabei gilt, je höher der Wert, desto schwerwiegender die Symptomatik³¹.

2.5.6 „Brief Psychiatric Rating Scale” (BPRS)

Die BPRS ist ein Fremdbeurteilungsinstrument, das als Kurzform aus zwei wesentlich umfangreicheren Skalen hervorging (*Multidimensional Scale Rating Psychiatric Patients:*

MSRPP und *Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale*: IMPS). Sie wurde hauptsächlich für erwachsene stationär behandelte schizophrene Patienten entwickelt. Sie eignet sich auch für Verlaufsbeschreibungen. Die BPRS besteht aus insgesamt 18 Items, die verschiedene Symptomkomplexe abbilden. Dabei wird jeder Symptomkomplex durch eine Reihe von darunter subsummierbaren Symptomen präzisiert. Insgesamt lassen sich aus den Items die fünf Faktorenwerte Angst/ Depression, Anergie, Denkstörung, Aktivierung sowie Feindseligkeit/ Misstrauen bilden³¹.

2.5.7 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Bei der PANSS handelt es sich um ein halbstrukturiertes Interview, das speziell die große Bandbreite und unterschiedliche Ausprägung schizophrener Symptome erfassen soll. Der Beurteiler schätzt in einem 30-40 minütigen Interview 30 Symptome ein, die den drei Groß-Skalen Positiv-, Negativ- und psychopathologische Globalskala zugeordnet werden. Jedes Symptom wird dabei auf einer siebenstufigen Skala beurteilt und am Ende für jede der drei Gruppen ein Summenwert gebildet. Die Beurteilungen sollen sich jeweils auf die letzten sieben Tage beziehen. Die PANSS ist seit vielen Jahren fest in der Schizophrenieforschung etabliert, sie wurde gründlich standardisiert und enthält genaue Beschreibungen der einzelnen Symptom-Kriterien⁵⁶.

2.5.8 Hamilton Depression Scale (HAMD)

Die HAMD stellt das am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression dar. Insgesamt besteht die HAMD aus 21 Items, die in einem etwa 30-minütigen Interview die typischen psychischen und körperlichen Symptome einer Depression erfragen. Dabei ist jeweils der Schweregrad des Symptoms einzuschätzen und am Ende zu einem Summenwert aufzuaddieren. Der beurteilte Zeitrahmen beinhaltet die letzten Tag bis hin zu einer Woche vor dem Interview. Reliabilität und Validität der HAMD sind gut untersucht und belegt³¹.

2.6. Langzeit-EKG

Wir verwendeten für die EKG-Aufzeichnung die digitalen Rekorder „Lifecard CF“ von der Firma „Reynolds Medizinische Elektronik GmbH“. Die Daten wurden auf einer „Compact Flashcard“ mit einem Aufzeichnungszeitraum von bis zu 48 Std. gespeichert.

Das Gerät besitzt eine integrierte Stromversorgung (AAA Alkaline Batterien), so dass die Patienten während der Aufzeichnung ihren täglichen Aktivitäten nachgehen konnten.

Für die Aufzeichnung eines Langzeit-EKG's wurden den Probanden nach gründlicher alkoholischer Hautreinigung und evtl. notwendiger Rasur drei vorgelierte Einmal-Elektroden („Blue Sensor“) aufgeklebt (s. Abb. 3).

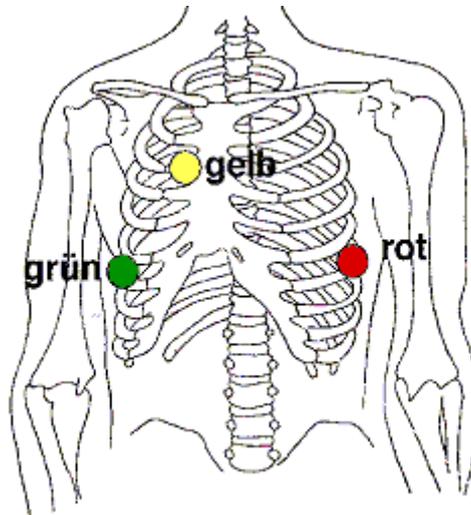


Abb. 3: Position der EKG-Elektroden zur Ableitung über drei Kanäle

Die drei Elektroden waren über Kabel mit dem Aufnahmegerät verbunden. Zur besseren Haltbarkeit und Vermeidung von Artefakten während der Aufzeichnung wurden die Klebe-Elektroden zusätzlich mit hypoallergenen Pflastern auf der Haut befestigt. Die Patienten wurden bei der Einführung darauf hingewiesen ihren täglichen Verrichtungen wie gewohnt nachzugehen.

Die Auswertung der EKG-Aufzeichnungen und Berechnung der HRV-Kennwerte wurde schließlich durch das Programm „LibRASCH“ (Version 0.7.3) vorgenommen, nachdem die Qualität der Aufzeichnungsdaten zusätzlich manuell durch erfahrene medizinisch-technische Assistenten überprüft worden war. Für die Identifizierung geeigneter Tag- und Nachtabschnitte von jeweils 4 Stunden wurden die EKG- und Aktometrie-Ausdrucke ebenfalls per Hand durchgesehen.

2.7. Aktometrie

Das Bewegungsausmaß während der EKG-Aufzeichnung wurde mithilfe von Aktometern der Firma „Gefatec GmbH“ aufgezeichnet. Die Probanden trugen die armbanduhrenähnlichen Geräte während der gesamten Aufzeichnungsdauer am Handgelenk des nicht-dominanten

Armes, in der Regel also am linken Handgelenk, um die Untersuchungsbedingungen möglichst weitgehend zu standardisieren. Der Kern eines Aktometers, dessen äußere Abmessungen 34x52x12 mm betragen, besteht aus 3 Piezokristallen, die die Beschleunigung des Armes registrieren. Alle 60 Sekunden wird dann Ausmaß und Richtung der gemessenen Bewegung auf einer x-, einer y- und einer z-Achse im Sinne des dreidimensionalen Raumes gespeichert. Über das Programm „Aktiplot“ (Version 1.3) lassen sich die Geräte auslesen und die Ergebnisse graphisch und numerisch darstellen. Durch die Daten lassen sich Rückschlüsse auf Ruhe- und Aktivitätsphasen während des Tages sowie Schlafphasen während der Nacht ziehen. Die Schlafzeiten wurden bei jeder Messung zusätzlich von den Probanden notiert, inkl. besonderer Ereignisse während der Nacht, wie nächtlichem Aufstehen, Schlafschwierigkeiten, usw. Diese Angaben wurden mit den Aktometer- und EKG-Daten abgeglichen und von der gesamten Messung der entsprechende Langzeit-Ausschnitt sowie jeweils ein 4h-Abschnitt während des Tages und während der Nacht ausgewählt („Wach-“ und „Schlaf-Abschnitt“). Für die Auswahl des Tag-Abschnitts wurde auf eine durchgehende, möglichst nicht zu niedrige oder zu hohe Aktivität geachtet (Beschleunigung mind. 57/min., Unterbrechungen nur durch höchstens 1 min. Inaktivität). Für die Auswahl der Schlaf-Abschnitte waren höchstens vereinzelt eingestreute, sehr geringe Bewegungen bis max. 15/min. an höchsten 3 aufeinanderfolgenden Minuten zugelassen, die am ehesten Bewegungen im Schlaf entsprechen. Durch diese Standards sollte ein kontinuierlicher Schlaf während des ausgewerteten „Schlaf“-EKG-Abschnitts sichergestellt werden. Außerdem wurde darauf geachtet „Wach“-Abschnitte möglichst aus dem Vormittag zu wählen und „Schlaf“-Abschnitte aus der ersten Nachthälfte, um einen evtl. Einfluss der zirkadianen Rhythmik zu reduzieren.

2.8 Statistische Analyse

Die Daten wurden deskriptiv mithilfe von absoluten und relativen Häufigkeiten sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung bzw. Interquartilbereich dargestellt. Graphisch wurden Boxplots und gruppierte Balkendiagramme verwendet. Zur Plausibilitätsprüfung und Prüfung auf Normalverteilung einzelner Variablen wurden vor der Durchführung statistischer Tests Histogramme angefertigt.

Bivariate Zusammenhänge zwischen nominalen Variablen wie z.B. Geschlecht und Raucherstatus wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit überprüft. Für stetige Messgrößen wie Alter, BMI und Krankheitsdauer wurde bei einem paarweisen Gruppenvergleich der Mann-Whitney-U-Test verwendet, für den Vergleich von mehr als 2

Gruppen der Kruskal-Wallis-Test. Gleichmaßen wurde mit dem Vergleich der Fragebögen, der Zeitabschnitte der Messungen, der Aktometrie und der Herzfrequenz verfahren.

Für Mehrgruppenvergleiche der Aktometrie- und HRV-Daten unverbundener Stichproben wurde eine univariate, einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Um für die HRV-Daten die Voraussetzung einer Normalverteilung zu erreichen, wurden diese zuvor Lg-transformiert.

Für paarweise Gruppenvergleiche wurden bei den HRV-Werten anschließend post-hoc-Analysen durchgeführt. Bei Varianzgleichheit zwischen den Gruppen wurde der Scheffé-Test verwendet, andernfalls der Tamhane-Test.

Zur Adjustierung möglicher konfundierender Variablen auf die HRV-Werte wurden schließlich lineare Regressionsmodelle berechnet.

Vergleiche bei verbundenen Stichproben, d.h. Messungen innerhalb einer Patientengruppe zu verschiedenen Zeitpunkten, wurden mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben untersucht.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Software SPSS („Statistical Product and Service Solutions ®“; Version 16) vorgenommen. Ein Testergebnis wurde konventionsgemäß als statistisch signifikant betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit bei $p < 0,05$ lag.

3. Ergebnisse

3.1. Vergleich der unmedizierten Patienten mit den medizierten Patienten und der Kontrollgruppe

3.1.1. Psychopathologie

Die Ergebnisse der Fragebögenauswertung sind in Tab. 6 zusammengefasst. Im Vergleich zu den Unmedizierten schätzten sich die medizierten Patienten deutlich weniger depressiv ein, auch die Zustandsangst war bei den behandelten Patienten geringer. In Hinblick auf die Fremdrating- Skalen fiel auf, dass die Positivsymptomatik der unmedizierten Patienten von den Untersuchern als deutlich schwergradiger eingeschätzt wurden und diese Patienten als insgesamt kränker auf der CGI eingestuft wurden, während sich die HAM-D-Werte nicht signifikant unterschieden.

	Unmedizierte Patienten	Medizierte Patienten	p*
ESI:	N=14	N=30	
Aufmerksamkeits- und Sprachbeeinträchtigung	4,50 (10)	4,50 (6)	n. s.
Akustische Unsicherheit	1,50 (4)	2,00 (4)	n. s.
Beziehungsideen	4,00 (9)	1,50 (5)	n. s.
Wahrnehmungsabweichung	1,50 (7)	2,00 (4)	n. s.
STAI:	N=13	N=31	
Zustandsangst	49,00 (11)	41,00 (9)	0,002
BDI:	N=15	N=29	
Summe	17,00 (12)	9,00 (15)	0,025
CGI:	N=18	N=38	
Krankheitsschweregrad	6,00 (1)	5,50 (1)	0,017
BPRS:	N=12	N=11	
Angst / Depression	3,75 (1,44)	4,00 (0,92)	n. s.

Anergie	2,5 (1,12)	2,75 (0,50)	n. s.
Denkstörung	3,50 (1,25)	2,75 (1,75)	n. s.
Aktivierung	3,00 (0,92)	3,00 (2,00)	n. s.
Feindseligkeit	3,17 (1,25)	3,00 (2,00)	n. s.
PANSS:			
	N=4	N=18	
Positivsymptomatik	21,50 (9)	10,00 (6)	0,009
Negativsymptomatik	23,50 (18)	15,00 (11)	n.s.
Globalsymptomatik	38,50 (16)	33,00 (18)	n.s.
HAMD:			
	N=4	N=17	
Summe	9,50 (5)	8,00 (6)	n.s.

Tab. 7: ESI, STAI, BDI, CGI, BPRS, PANSS und HAMD mit Median und Interquartilbereich bei unmedizierten und medizierten Patienten

* Mann-Whitney-U-Test

3.1.2. Vergleich der „Wach“- und „Schlaf“-Zeitabschnitte

Tab. 8 zeigt, dass die „Wach“-Abschnitte bei unmedizierten und medizierten Patienten, sowie bei der gesunden Kontrollgruppe im Zeitintervall von 7:00 bis 22:00 Uhr lagen. Die „Schlaf“-Abschnitte lagen im Intervall von 22:50 bis 8:00 Uhr.

Zeitabschnitt	Unmedizierte Patienten (Uhrzeit) N=19	Medizierte Patienten (Uhrzeit) N=42	Kontrollgruppe (Uhrzeit) N=47	p*
„Wach“-Intervalle	7:00 – 22:00 (Min.-Max., d.h. frühester Beginn bis spätestes Ende)			
Beginn	8:45	8:30	9:30	n. s.
Ende	12:45	12:30	13:30	n. s.
„Schlaf“-Intervalle	22:50 – 8:00 (Min.-Max., d.h. frühester Beginn bis spätestes Ende)			
Beginn	1:15	0:30	1:00	n. s.
Ende	5:15	4:30	5:00	n. s.

Tab. 8: „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte unmedizierter und medizierter Patienten, sowie der gesunden Kontrollgruppe (Einzeluhrzeiten: Median)

* Kruskal-Wallis-Test

3.1.3. Aktometrie

Hier zeigte sich lediglich zwischen der Kontrollgruppe und den medizierten Patienten ein signifikanter Unterschied in der 24-Std-Messung: Die Medizierten bewegten sich im Durchschnitt etwas weniger.

	Unmedizierte Patienten N=14	Medizierte Patienten N=34	Kontrollgruppe N=42	p-Wert*
24h	96	85	111	0,003 (nur zw. Kontrolle & Medizierten)
4h „Wach“	146	131	169	n.s.

Tab. 9: Mittels der Aktometrie gemessene mittlere Beschleunigung [m/s^2] der unmedizierten und medizierten Patienten sowie der Kontrollgruppe über 24 Stunden und den 4-Stunden-Wach-Abschnitt

* ANOVA

3.1.4. Herzfrequenz

Beim paarweisen Vergleich der minimalen, durchschnittlichen und maximalen Herzfrequenz zwischen den Gruppen fiel auf, dass mit Antipsychotika medizierte Patienten eine signifikant höhere minimale und durchschnittliche Herzfrequenz als die unmedizierten Patienten und die gesunden Probanden hatten.

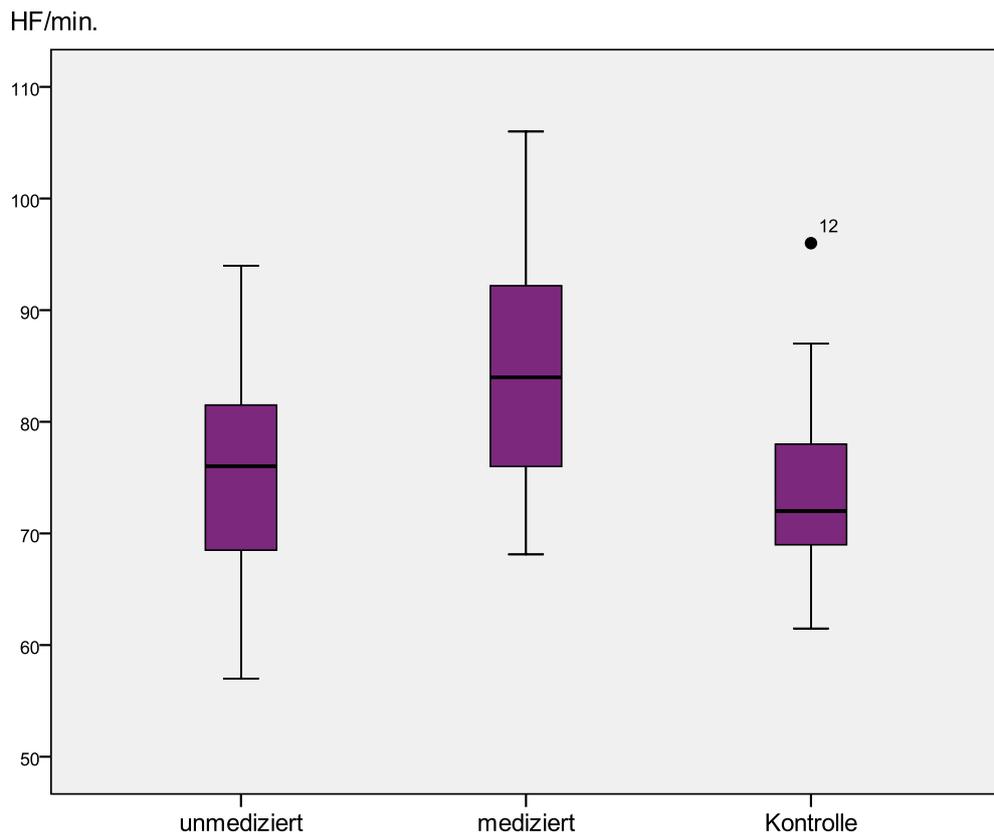


Abb. 4: Vergleich der durchschnittlichen Herzfrequenz zwischen den drei Gruppen

Mittelwerte	Gruppenvergleiche	der p-Wert*
	Mittelwerte	
HF-Minimum: Unmedizierte: 51/min. Medizierte: 58/min. Kontrolle: 52/min.	Unmedizierte (N=19) x Kontrolle (N=47)	n.s.
	Unmed. (N=19) x Medizierte (N=42)	0,004
HF-Durchschnitt: Unmedizierte: 76/min. Medizierte: 84/min. Kontrolle: 74/min.	Unmedizierte x Kontrolle	n.s.
	Unmedizierte x Medizierte	0,015
HF-Maximum: Unmedizierte: 131/min. Medizierte: 140/min. Kontrolle: 129/min.	Unmedizierte x Kontrolle	n.s.
	Unmedizierte x Medizierte	n.s.

Tab. 10: Vergleich von Herzfrequenz-Minimum, -Durchschnitt und -Maximum während der 24-Std.-Messung zwischen unmedizierten Patienten und Medizierten sowie der Kontrollgruppe

* Mann-Whitney-U-Test

3.1.5. HRV-Kennwerte

Bei den HRV-Parametern zeigte sich weder bei den statistischen, noch bei den geometrisch gewonnen Werten oder der DC eine Reduktion bei den unmedizierten Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Dagegen fiel jedoch bei den medizierten Patienten während des 24-Std.-Verlaufs eine reduzierte LgVLF auf, die auf eine reduzierte vagale Kontrolle hinweist. Während des 4-Std.-Schlaf-Abschnitts wurden indessen generell signifikant reduzierte HRV-Werte im Vergleich zu unmedizierten Patienten oder zu Probanden der Kontrollgruppe gemessen.

Auch die DC war während des Nacht-Abschnitts signifikant reduziert, wohingegen sich keine signifikante Reduktion im 24-Std.- und im Tag-Intervall erheben ließ. Auch nach der Adjustierung für Alter, Geschlecht, Raucherstatus und BMI blieb das Muster der reduzierten HRV-Werte unverändert (s. Tab. 11).

3. Ergebnisse

HRV-Kennwerte:	Un-medizierte N=19	Medi-zierte N=42	Kontrolle N=47	F	p (ANOVA)	Post-hoc Un- medizierte x Kontrolle	Post-hoc Unmedizierte x Medizierte	
24 Std.						p	p	p[#] adjustiert
Lg SDNN	2,18	2,12	2,17	1,79	n.s.	/	/	/
Lg HRVi	1,59	1,53	1,63	5,51	0,005	n.s.	n.s.	/
Lg RMSSD	1,46	1,34	1,48	5,98	0,003	n.s.	n.s.	/
Lg PNN50	0,79	0,43	0,85	6,21	0,003	n.s.	n.s.	/
Lg TP	4,42	4,25	4,36	2,96	n.s.	/	/	/
Lg ULF	4,34	4,19	4,27	1,94	n.s.	/	/	/
Lg VLF	3,39	3,13	3,40	12,54	<0,001	n.s.	0,003	<0,001
Lg LF	2,90	2,66	2,92	12,16	<0,001	n.s.	n.s.	/
Lg HF	2,43	2,15	2,35	3,87	0,024	n.s.	n.s.	/
DC	7,87	6,86	8,44	6,95	0,001	n.s.	n.s.	/
4 Std. Tag („Wach“)								
Lg SDNN	1,92	1,89	1,99	4,89	0,009	n.s.	n.s.	/
Lg HRVi	1,38	1,31	1,44	6,68	0,002	n.s.	n.s.	/
Lg RMSSD	1,35	1,26	1,41	6,75	0,002	n.s.	n.s.	/
Lg PNN50	0,41	0,08	0,61	5,55	0,005	n.s.	n.s.	/
Lg TP	3,78	3,68	3,88	4,26	0,017	n.s.	n.s.	/
Lg ULF	3,55	3,52	3,64	1,19	n.s.	/	/	/
Lg VLF	3,15	2,98	3,29	9,26	<0,001	n.s.	n.s.	/
Lg LF	2,74	2,58	2,87	7,75	0,001	n.s.	n.s.	/
Lg HF	2,00	1,85	2,16	4,97	0,009	n.s.	n.s.	/
DC	7,37	5,85	8,22	9,22	<0,001	n.s.	n.s.	/
4 Std. Nacht („Schlaf“)								
Lg SDNN	1,93	1,81	1,95	8,50	<0,001	n.s.	0,030	<0,001
Lg HRVi	1,32	1,20	1,35	10,07	<0,001	n.s.	n.s.	/
Lg RMSSD	1,59	1,43	1,56	4,75	0,011	n.s.	0,047	<0,001
Lg PNN50	1,09	0,57	1,09	6,61	0,002	n.s.	0,042	<0,001
Lg TP	3,79	3,55	3,84	8,23	<0,001	n.s.	n.s.	/
Lg ULF	3,39	3,16	3,44	5,05	0,008	n.s.	n.s.	/
Lg VLF	3,34	3,08	3,40	11,50	<0,001	n.s.	0,042	<0,001
Lg LF	2,87	2,62	2,94	13,13	<0,001	n.s.	0,025	<0,001
Lg HF	2,49	2,13	2,41	5,06	0,008	n.s.	0,035	<0,001
DC	9,80	7,12	9,72	1,30	<0,001	n.s.	0,003	<0,001

Tab. 11: Mittelwert, ANOVA und Post-hoc-Analysen für unmedizierte schizophrene Patienten, medizierte schizophrene Patienten und gesunde Kontrollgruppe

Alter, Geschlecht, Raucherstatus und BMI adjustiert

3.2. Verlaufsuntersuchung: Patienten vor und unter antipsychotischer Therapie

3.2.1. Psychopathologie

Die untersuchten 8 Patienten, die zum Messzeitpunkt 1 unmediziert waren und zum Messzeitpunkt 2 mediziert, wiesen eine Verminderung krankheitsspezifischer Symptome (ESI bzw. PANSS) nach 6 Wochen antipsychotischer Behandlung auf, die jedoch aufgrund der Anzahl kein signifikantes Niveau erreichte (s. Tab. 12).

3. Ergebnisse

	Zeitpunkt 1 (unmediziert)	Zeitpunkt 2 (mediziert)	p*
ESI:	N=7	N=7	
Aufmerksamkeit- und Sprachbeeinträchtigung	7,00 (10)	2,00 (7)	n.s.
Akustische Unsicherheit	3,00 (5)	2,00 (5)	n.s.
Beziehungsideen	7,00 (9)	2,00 (8)	n.s.
Wahrnehmungsabweichung	2,00 (6)	1,00 (2)	n.s.
STAI:	N=6	N=6	
Zustandsangst	42,50 (10)	44,00 (6)	n.s.
BDI:	N=8	N=6	
Summe	12,00 (11)	11,50 (19)	n.s.
CGI:	N=8	N=4	
Krankheitsschweregrad	6,00 (2)	5,00 (1)	n.s.
BPRS:	N=3	N=3	
Angst / Depression	3,25 (/)	3,00 (/)	n.s.
Anergie	2,75 (/)	2,50 (/)	n.s.
Denkstörung	3,50 (/)	2,25 (/)	n.s.
Aktivierung	3,33 (/)	2,33 (/)	n.s.
Feindseligkeit	2,67 (/)	2,00 (/)	n.s.
PANSS:	N=3	N=2	
Positivsymptomatik	23,00 (/)	11,00 (/)	n.s.
Negativsymptomatik	18,00 (/)	15,50 (/)	n.s.
Globalsymptomatik	40,00 (/)	22,00 (/)	n.s.
HAMD:	N=3	N=2	
Summe	10,00 (/)	6,50 (/)	n.s.

Tab. 12: ESI, STAI, BDI, CGI, BPRS, PANSS und HAMD mit Median und Interquartilbereich bei zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten (ZP 1) sowie unter Antipsychotikagabe nach sechs Wochen (ZP 2)

* Wilcoxon

3.2.2. Vergleich der „Wach“- und „Schlaf“-Zeitabschnitte

Die „Wach“-Abschnitte lagen hier zwischen 8:00 und 16.11 Uhr, die „Schlaf“-Abschnitte zwischen 23:00 und 7:40 Uhr. Dabei zeigte sich, dass der Median der ausgewählten „Schlaf“-Intervalle bei der Wiederholungsmessung (ZP 2) signifikant nach vorne verschoben war (s. Tab. 13). Diese Auswahl späterer Zeitabschnitte war notwendig, um die Kriterien für den „Schlaf“-Abschnitt einhalten zu können.

Zeitabschnitt	ZP 1 (Uhrzeit)	ZP 2 (Uhrzeit)	p*
<i>"Wach"- Intervalle</i>	8:00 – 16:11 (Min.-Max., d.h. frühester Beginn bis spätestes Ende)		
Beginn	8:37	8:50	n.s.
Ende	12:37	12:50	n.s.
<i>"Schlaf"- Intervalle</i>	23:00 – 7:40 (Min.-Max., d.h. frühester Beginn bis spätestes Ende)		
Beginn	1:57	2:30	0,031
Ende	4:57	6:30	0,031

Tab. 13: „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte von 8 schizophrenen Patienten zu ZP 1 und 6 Wochen später zu ZP 2 (Einzeluhrzeiten: Median)

* Wilcoxon-Test

3.2.3. Aktometrie

Beim Vergleich des Bewegungsausmaßes zwischen ZP 1 und ZP 2 fiel zwar auf, dass das Bewegungsausmaß während des Tag-Abschnitts bei ZP 2 höher war, der Unterschied erreichte jedoch kein signifikantes Niveau (s. Tab. 14).

	ZP 1	ZP 2	p-Wert*
	N=8	N=8	
24h	96	95	n.s.
4h „Wach“	143	177	n.s.

Tab. 14: Mittels Aktometrie gemessene mittlere Beschleunigung [m/s^2] der zu ZP 1 unmedizierten und zu ZP 2 medizierten Patienten

* t-Test

3.2.4. Herzfrequenz

Sechs Wochen nach Beginn der Antipsychotika-Therapie ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der jeweils gemessenen niedrigsten, mittleren und höchsten Herzfrequenz feststellen (s. Tab. 15).

Mittelwerte (N=8)	ZP 1	ZP 2	p*
HF-Minimum	53	58	n.s.
HF-Durchschnitt	78	80	n.s.
HF-Maximum	129	128	n.s.

Tab. 15: Mittelwerte der gemessenen HF-Minima, -Durchschnitte und -Maxima pro Minute vor Behandlungsbeginn und nach 6 Wochen antipsychotischer Behandlung

* Wilcoxon-Test

3.2.5. HRV-Kennwerte

Bei den HRV-Parametern zeigte sich 6 Wochen nach Behandlungsbeginn mit einer antipsychotischen Therapie fast durchgängig eine Reduzierung der Werte, die jedoch nur zweimal im 24-Std.-Verlauf signifikant war. Bei der DC zeigte sich im 24-Std.-Verlauf und in der Tag-Auswertung zwar eine Reduktion, im Nacht-Abschnitt jedoch eine Zunahme, wobei hier jedoch auch die Streuung der Werte deutlich höher war (s. Tab. 16).

HRV-Kennwerte	ZP 1 unmediziert N=8	ZP 2 mediziert N=8	p*
24 Std.			
Lg SDNN	2,15	2,14	n.s.
Lg HRVi	1,55	1,48	n.s.
Lg RMSSD	1,39	1,32	n.s.
Lg PNN50	0,58	0,24	n.s.
Lg TP	4,38	4,24	n.s.
Lg ULF	4,31	4,19	n.s.
Lg VLF	3,32	2,89	0,039
Lg LF	2,80	2,30	0,039
Lg HF	2,27	1,93	n.s.
DC	7,22	6,47	n.s.
4 Std. Tag („Wach“)			
Lg SDNN	1,87	1,81	n.s.
Lg HRVi	1,34	1,19	n.s.
Lg RMSSD	1,26	1,18	n.s.
Lg PNN50	0,04	-0,29	n.s.
Lg TP	3,67	3,53	n.s.
Lg ULF	3,45	3,37	n.s.
Lg VLF	3,05	2,75	n.s.
Lg LF	2,57	2,14	n.s.
Lg HF	1,79	1,44	n.s.
DC	6,74	5,09	n.s.
4 Std. Nacht („Schlaf“)			
Lg SDNN	1,89	1,80	n.s.
Lg HRVi	1,28	1,22	n.s.
Lg RMSSD	1,51	1,42	n.s.
Lg PNN50	0,85	0,43	n.s.
Lg TP	3,66	3,54	n.s.
Lg ULF	3,29	3,29	n.s.
Lg VLF	3,20	2,98	n.s.
Lg LF	2,74	2,32	n.s.
Lg HF	2,24	1,99	n.s.
DC	8,46	9,18	n.s.

Tab. 16: Gemittelte HRV-Kennwerte bei zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten (ZP 1) sowie unter Antipsychotikagabe nach 6 Wochen (ZP 2)

* Wilcoxon-Test

3.3. Verlaufsuntersuchung von medizierten Patienten

Bei 10 der zum Erstuntersuchungszeitpunkt medizierten Patienten wurde nach 6 Wochen, in denen die zumeist stationäre Therapie weitergeführt wurde, und sich hierdurch teilweise auch die Medikation änderte, eine Wiederholungsmessungen vorgenommen. Auch bei dieser zweiten Messung wurden zwecks Vergleichbarkeit die Ein- und Ausschluss-Kriterien der Untersuchung berücksichtigt.

3.3.1. Vergleich der „Wach“- und „Schlaf“-Zeitabschnitte

Beim Vergleich der ausgewerteten Zeitabschnitte fiel auf, dass die „Wach“-Intervalle zu ZP 2 signifikant weiter nach vorn gerückt waren. Dies ist auch der hohen Priorisierung von „Wach“-Kriterien geschuldet. Bei den „Schlaf“-Abschnitten war kein diesbezüglicher Unterschied feststellbar (s. Tab. 17).

Zeitabschnitt	ZP 1 (Uhrzeit)	ZP 2 (Uhrzeit)	p*
<i>„Wach“- Intervalle</i>	7:00 – 19:15 (Min.-Max., d.h. frühester Beginn bis spätestes Ende)		
Beginn	8:05	10:22	0,03
Ende	12:05	14:22	0,03
<i>„Schlaf“- Intervalle</i>	23:30 – 7:06 (Min.-Max., d.h. frühester Beginn bis spätestes Ende)		
Beginn	0:31	0:30	n.s.
Ende	4:31	4:30	n.s.

Tab. 17: „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte der 10 zu beiden Messzeitpunkt medizierten Patienten (Einzeluhrzeiten: Median)

* Wilcoxon-Test

3.3.2. Aktometrie

Der Vergleich des Bewegungsausmaßes zu beiden Messzeitpunkten ergab keinen signifikanten Unterschied (s. Tab. 18).

	ZP 1 (mediziert) N=6	ZP 2 (mediziert) N=6	p-Wert*
24h	81	69	n.s.
4h „Wach“	98	114	n.s.

Tab. 18: Aktometrisch ermittelte mittlere Beschleunigung [m/s^2] bei beiden Messungen der medizierten Patienten

* t-Test

3.3.3. Herzfrequenz

Beim Vergleich der Mittelwerte der jeweiligen Minima, Mittelwerte und Maxima der gemessenen Herzfrequenzen wurden numerisch geringe Unterschiede ermittelt, die kein signifikantes Niveau erreichten (s. Tab. 19).

Mittelwerte (N=23)	ZP 1	ZP 2	p*
HF-Minimum	61	60	n.s.
HF-Durchschnitt	87	87	n.s.
HF-Maximum	140	143	n.s.

Tab. 19: Die Mittelwerte der jeweiligen Herzfrequenzen im Vergleich

* Wilcoxon-Test

3.3.4. HRV-Kennwerte

Bei den HRV-Parametern ergab sich im Vergleich der beiden Messungen ein uneinheitliches Bild: Teils entwickelten sich die Werte leicht nach oben, teils leicht nach unten, oder es trat gar keine Veränderung ein. Eine signifikante Reduktion trat nur während des Tag-Abschnitts bei den Werten LgVLF, LgLF und LgHF auf (s. Tab. 20).

HRV-Kennwerte	ZP 1 Medizierte Patienten N=10	ZP 2 Medizierte Patienten N=10	p*
24 Std.			
Lg SDNN	2,08	2,10	n.s.
Lg HRVi	1,48	1,46	n.s.
Lg RMSSD	1,28	1,27	n.s.
Lg PNN50	0,26	0,28	n.s.
Lg TP	4,15	4,22	n.s.
Lg ULF	4,08	4,17	n.s.
Lg VLF	3,05	3,02	n.s.
Lg LF	2,57	2,49	n.s.
Lg HF	2,12	2,13	n.s.
DC	7,01	6,51	n.s.
4 Std. Tag („Wach“)			
Lg SDNN	1,89	1,84	n.s.
Lg HRVi	1,33	1,25	n.s.
Lg RMSSD	1,26	1,12	n.s.
Lg PNN50	0,02	-0,46	n.s.
Lg TP	3,60	3,50	n.s.
Lg ULF	3,39	3,35	n.s.
Lg VLF	2,96	2,70	0,039
Lg LF	2,58	2,28	0,008
Lg HF	1,89	1,53	0,039
DC	6,47	4,91	n.s.
4 Std. Nacht („Schlaf“)			
Lg SDNN	1,74	1,73	n.s.
Lg HRVi	1,14	1,16	n.s.
Lg RMSSD	1,32	1,33	n.s.
Lg PNN50	0,23	0,25	n.s.
Lg TP	3,35	3,35	n.s.
Lg ULF	2,97	3,07	n.s.
Lg VLF	2,90	2,84	n.s.
Lg LF	2,46	2,32	n.s.
Lg HF	2,02	2,04	n.s.
DC	8,00	8,00	n.s.

Tab. 20: Gemittelte HRV-Kennwerte der Kontrollgruppe mit Wiederholungsmessung nach 6 Wochen (ZP 2)

* Wilcoxon-Test

3.4. Verlaufsuntersuchung der Kontrollgruppe

Auch bei 23 Teilnehmern der Kontrollgruppe wurde nach 6 Wochen eine Wiederholungsmessung durchgeführt – ohne zwischenzeitliche Durchführung irgendeiner Intervention und unter Berücksichtigung der Studien-Einschluss-Kriterien.

3.4.1. Vergleich der „Wach“- und „Schlaf“-Zeitabschnitte

Beim Vergleich der Schlafabschnitte zwischen den zwei Messungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (s. Tab. 21).

Zeitabschnitt	ZP 1 (Uhrzeit)	ZP 2 (Uhrzeit)	p*
<i>"Wach"- Intervalle</i>	7:00 – 19:50 (Min.-Max., d.h. frühester Beginn bis spätestes Ende)		
Beginn	9:00	10:05	n.s.
Ende	13:00	14:25	n.s.
<i>"Schlaf"- Intervalle</i>	23:00 – 7:00 (Min.-Max., d.h. frühester Beginn bis spätestes Ende)		
Beginn	0:48	1:00	n.s.
Ende	4:48	5:00	n.s.

Tab. 21: „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte von 23 Probanden der Kontrollgruppe zu ZP 1 und 6 Wochen später (Einzeluhrzeiten: Median)

* Wilcoxon-Test

3.4.2. Aktometrie

Beim Vergleich des Bewegungsausmaßes zwischen ZP 1 und ZP 2 fiel lediglich eine gering reduzierte Tages-Aktivität zu ZP 2 auf, jedoch insgesamt keine signifikanten Unterschiede (s. Tab. 22).

	ZP 1 N=17	ZP 2 N=17	p-Wert*
24h	108	109	n.s.
4h „Wach“	171	160	n.s.

Tab. 22: Aktometrisch ermittelte mittlere Beschleunigung [m/s^2] bei der Kontrollgruppe zu ZP 1 und 6 Wochen später

* t-Test

3.4.3. Herzfrequenz

Beim Vergleich der Mittelwerte der jeweiligen Minima, Mittelwerte und Maxima der Herzfrequenz wurden nur sehr geringe und keine signifikanten Unterschiede gemessen (s. Tab. 23).

Mittelwerte (N=23)	ZP 1	ZP 2	p*
HF-Minimum	51	52	n.s.
HF-Durchschnitt	74	74	n.s.
HF-Maximum	128	131	n.s.

Tab. 23: Angabe der Mittelwerte und Standardabweichung

* Wilcoxon

3.4.4. HRV-Kennwerte

Bei den HRV-Werten zeigten sich bei den Wiederholungsmessungen 6 Wochen später im 24-Std.-Verlauf und in der „Tag“-Auswertung keine signifikanten Unterschiede. Bei einem Teil der „Schlaf“-Werte ließen sich jedoch signifikante Reduktionen ermitteln. Auch bei der entsprechenden DC war eine Reduktion – jedoch ohne Signifikanz – festzustellen (s. Tab. 24).

HRV-Kennwerte	ZP 1 Kontrollgruppe N=23	ZP 2 Kontrollgruppe N=23	p*
24 Std.			
Lg SDNN	2,18	2,19	n.s.
Lg HRVi	1,63	1,61	n.s.
Lg RMSSD	1,47	1,48	n.s.
Lg PNN50	0,87	0,86	n.s.
Lg TP	4,41	4,35	n.s.
Lg ULF	4,33	4,26	n.s.
Lg VLF	3,41	3,36	n.s.
Lg LF	2,96	2,95	n.s.
Lg HF	2,36	2,33	n.s.
DC	8,36	8,60	n.s.
4 Std. Tag („Wach“)			
Lg SDNN	1,99	1,98	n.s.
Lg HRVi	1,43	1,42	n.s.
Lg RMSSD	1,40	1,40	n.s.
Lg PNN50	0,60	0,60	n.s.
Lg TP	3,87	3,91	n.s.
Lg ULF	3,61	3,68	n.s.
Lg VLF	3,28	3,26	n.s.
Lg LF	2,87	2,90	n.s.
Lg HF	2,10	2,14	n.s.
DC	8,02	8,36	n.s.
4 Std. Nacht („Schlaf“)			
Lg SDNN	1,99	1,93	0,020
Lg HRVi	1,40	1,33	0,011
Lg RMSSD	1,59	1,55	n.s.
Lg PNN50	1,16	1,02	n.s.
Lg TP	3,88	3,77	0,048
Lg ULF	3,48	3,39	n.s.
Lg VLF	3,44	3,33	0,015
Lg LF	3,01	2,90	0,030
Lg HF	2,46	2,35	0,048
DC	9,79	9,71	n.s.

Tab. 24: Gemittelte HRV-Kennwerte der Kontrollgruppe (ZP 1) mit Wiederholungsmessung nach 6 Wochen (ZP 2)

* Wilcoxon-Test

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht inwieweit sich eine Schizophrenie selbst sowie eine entsprechende Therapie mit Antipsychotika auf die HRV auswirken. Hierzu wurden 19 unbehandelte schizophrene Patienten mit 42 Behandelten sowie einer 47 Personen starken Kontrollgruppe verglichen.

Dabei zeigte sich, dass die medizierten Patienten durchgängig die niedrigsten HRV-Werte hatten. Am deutlichsten wurde dies in der Schlaf-Auswertung, wo fast alle Werte im Vergleich mit den unbehandelten Patienten und den gesunden Probanden signifikant niedriger waren. Gleichzeitig zeigten die medizierten Patienten bei schlechteren HRV-Werten signifikant weniger psychotische Positiv-Symptomatik.

Demgegenüber ließen sich bei unmedizierten Schizophrenen keine signifikant reduzierten HRV-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen.

Auch bei 8 der ursprünglich unmedizierten Patienten waren in einer erneuten Messung nach sechs Wochen durchgehender antipsychotischer Therapie fast alle HRV-Werte reduziert, jedoch ohne ein signifikantes Niveau zu erreichen.

Eine analoge Wiederholungsmessung an 10 von vornherein medizierten Patienten, bei denen sich teils die Präparate und die Dosierungen im Verlauf geändert hatten, erbrachte ein uneinheitliches Ergebnis mit einzelnen reduzierten HRV-Werten.

Ebenfalls uneinheitlich waren die Ergebnisse von Wiederholungsmessungen bei einem Teil der Kontrollgruppe, obwohl die Untersuchungs-Modalitäten nicht verändert wurden.

4.1. HRV bei unbehandelten schizophrenen Patienten

Bereits vor über vier Jahrzehnten wurden bei unbehandelten Schizophrenen Veränderungen im autonomen Nervensystem festgestellt. So registrierte Zahn in einer Pionierarbeit eine höhere Herzfrequenz und höhere Hautleitfähigkeit bei einer großen Stichprobe unmedizierter schizophrener Patienten, was er als ein gesteigertes „Arousal“ interpretierte. Diese Ergebnisse konnte Zahn seither mehrfach replizieren, u.a. sogar bei schizophrenen Kindern. Teils ließ sich auch ein positiver Zusammenhang zwischen Symptomschwere und Ausmaß der sympathischen Aktivität nachweisen^{132-134,136,137}.

Auch von anderen Autoren wurde bereits vor der Etablierung klassischer HRV-Parameter eine veränderte Balance im ANS mit Übererregbarkeit im sympathischen und parasympathischen Anteil dokumentiert⁸². Volz et al. fanden eine erhöhte Herzfrequenz und einen erhöhten Blutdruck im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, Townsend et al. fanden eine positive Korrelation der im PANSS erhobenen Angst-Ausprägung mit Herzfrequenz und Blutdruck^{119,125}.

Zu den ersten Untersuchungen expliziter HRV-Parameter gehört die Studie von Rechlin, der im Vergleich zu anderen Studien keine Veränderungen der HRV bei schizophrenen Patienten finden konnte – jedoch ebenfalls eine signifikant erhöhte Herzfrequenz^{96,97}.

Malaspina et al. fanden bei 24-Std.-Messungen auch im Vergleich zu schizoaffektiven Patienten eine reduzierte HRV, wobei die Patienten mit reduziertem vagalen Tonus ein signifikant späteres Erkrankungsalter aufwiesen⁶⁸. Valkonen-Korhonen et al. fanden in einer häufig zitierten Studie ebenfalls reduzierte HRV-Parameter bei Patienten mit „Psychose“ und, ähnlich wie zuvor Zahn, eine eingeschränkte Adaptionfähigkeit des ANS gegenüber mentalem Stress. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass bei dieser Untersuchung auch akut psychotische schizoaffektive, depressive und andere Patientengruppen eingeschlossen wurden, es sich also nicht um eine reine Analyse schizophrener Patienten handelt¹²¹. 24-Std.-Messungen von schizophrenen und schizoaffektiven Patienten wurden auch von Mujica-Parodi et al. gemeinsam ausgewertet, wobei ebenfalls gezeigt werden konnte, dass diese unbehandelten „psychotischen“ Patienten eine signifikant reduzierte kardiovagale Funktion im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe hatten. Die Autoren interpretieren diesen Befund als eine „Vulnerabilität“ der Patienten⁸⁰.

Neben den klassischen HRV-Kennwerten nimmt die Verbreitung nicht-linearer Parameter immer mehr zu, da sich die Erkenntnis verbreitet hat, nicht-lineare Techniken könnten die Prozesse biologischer Systeme effektiver abbilden⁹¹. Die entsprechenden Parameter liefern einigen Autoren zufolge zusätzliche und unabhängige Informationen über physiologische und pathophysiologische Regulationsvorgänge des kardiovaskulären Systems ebenso wie weitere prognostische Information^{50,126}.

Insbesondere die Arbeitsgruppe um Bär untersuchte in den vergangenen Jahren neben klassischen HRV-Größen auch nicht-lineare HRV-Parameter bei unbehandelten

Schizophrenen. Auch hier zeigte sich immer wieder eine reduzierte Komplexität der Herzaktion mit reduzierter vagaler Modulation^{10-13,25}.

Die Annahme die schizophrene Erkrankung selbst führe zu den genannten Änderungen im ANS legt die Frage nahe, inwieweit ein Zusammenhang zwischen dem Krankheitsschweregrad, gemessen am Ausmaß der Psychopathologie, und einer reduzierten HRV bestehen könnte. So fanden beispielsweise Malaspina et al. in einer Studie mit allerdings sehr niedriger Fallzahl eine deutliche Assoziation zwischen reduzierter kardiovagaler Modulation und der Ausprägung schizophrener Negativ- und Positiv-Symptomatik⁶⁹. Auch Bär et al. konnten eine positive Korrelation zwischen einer abnormalen, labilen kardialen Repolarisation bzw. reduzierten HRV-Routine-Parametern und der Symptomschwere feststellen^{13,14}.

Anders als in den genannten Untersuchungen wiesen die 19 unbehandelten Patienten in unserer Arbeit im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe weder eine veränderte Herzfrequenz noch reduzierte HRV-Werte auf. Bezüglich der Psychopathologie ergab sich sogar, dass die unbehandelten im Vergleich zu den behandelten Patienten im CGI und der PANSS-Positivsymptomatik als kränker eingestuft wurden. Die Medizierten hatten trotz „besserer“ Psychopathologie, wie unten aufgeführt, schlechtere HRV-Werte.

Mit der DC haben wir darüber hinaus einen nicht-linearen Parameter mit großer prädiktiver Wertigkeit erhoben, der gleichermaßen keine Verschlechterung in der unmedizierten Patientengruppe anzeigte.

4.2. HRV unter Antipsychotika-Therapie

Der Einfluss von Antipsychotika bei schizophrenen Patienten auf die HRV wurde ebenfalls erstmals von Zahn et al. untersucht, die eine reduzierte HRV unter Clozapin im Vergleich zu Placebo oder Fluphenazin fanden¹³⁵. Rechlin ermittelte unter Clozapin eine HRV-Reduktion, die sogar das Ausmaß einer kardiovaskulären autonomen Neuropathie erreichte⁹⁷. Dieser deutlich negative Effekt wurde seither mehrfach repliziert und dabei sogar eine signifikante inverse Korrelation der HRV-Parameter mit dem Clozapin-Plasmaspiegel festgestellt^{2,32,36,57,80}. Die meisten Autoren führen die Auswirkung dieses weit verbreiteten Antipsychotikums auf sein bekanntes anticholinerges Rezeptorprofil zurück.

Um entsprechende Effekte auszuschließen, nahmen wir von vornherein keine Patienten in unsere Studie auf, die mit Clozapin oder einem anderen Antipsychotikum behandelt wurden,

dessen ausgeprägt anticholinerge Eigenschaften bekannt sind. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, die andere Präparate mit deutlich anticholinergen Eigenschaften einnahmen, wie z.B. trizyklische Antidepressiva oder Biperiden.

Bezüglich anderer Antipsychotika als Clozapin ist die Studienlage uneinheitlich. Der größere Teil der Untersuchungen kommt zu dem Ergebnis, dass auch die mit Haloperidol, Olanzapin oder Risperidon behandelten Patienten eine reduzierte HRV aufweisen^{12,24,36,74,128}. Silke et al. fanden in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an gesunden Probanden, dass Olanzapin die HRV erhöhte, Thioridazin sie verminderte und Risperidon gar keinen Einfluss hatte¹⁰⁷.

In einigen Studien ließ sich generell keine HRV-Reduktion nachweisen. So konnten Toichi et al. bei einer großen Stichprobe chronisch schizophrener Patienten, die mit Haloperidol, Fluphenazin oder Perphenazin behandelt wurden, initial keine HRV-Veränderungen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe feststellen. Eine parasymphatische HRV-Reduktion trat hier erst mit einer (trotz Medikation) aufgetretenen psychopathologischen Verschlechterung ein¹¹⁷. Ebenfalls keinen signifikanten Effekt konnten Bär et al. durch die 2- bis 4-tägige Anbehandlung schizophrener Patienten mit Antipsychotika finden, wobei dieser Behandlungszeitraum recht kurz erscheint und für einen durchschlagenden Effekt auf die HRV möglicherweise nicht ausreichend war⁹.

Auch Agelink et al. konnten bei einer ebenfalls großen Stichprobe keine signifikante HRV-Reduktion unter Olanzapin, Sertindol oder Amisulprid finden, ebenso wie Malaspina et al., die – bei einer sehr kleinen Stichprobe – keine zusätzliche Einschränkung der vagalen Modulation durch Haloperidol und auch nicht durch das Anticholinergikum Benztropin finden konnten^{2,69}. Letztgenannter Befund könnte im Übrigen auch ein Hinweis darauf sein, dass die Wirkungen von Medikamenten auf die HRV möglicherweise nicht nur über die einfache Rezeptor-Wirkung zu erklären sind, sondern wahrscheinlich als Ergebnis komplexer Interaktionen zwischen peripheren und zentralen Mechanismen zustande kommt³². Gleichwohl lassen sich Effekte einzelner Antipsychotika auf die HRV replizieren. So wurde beispielsweise in zwei Studien für Amisulprid ein relativ günstiges kardiovaskuläres Profil beschrieben^{2,128}.

In unserer Untersuchung hatten die medizierten Patienten durchgehend, d.h. bei den zeit- und frequenzbasierten Werten und der DC in allen Zeitabschnitten, die niedrigsten HRV-Werte von allen drei untersuchten Gruppen. Im Vergleich zu den unauffälligen Werten der

unmedizierten Patienten offenbarte sich bei den Medizierten insbesondere in den meisten Parametern der Nacht-Messung, inkl. der DC, eine signifikante Reduktion. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Raucherstatus und BMI waren die entsprechenden p-Werte hochsignifikant.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich nach unserer Einschätzung eindeutig ein negativer Effekt der verwendeten Antipsychotika auf die HRV ablesen, der jedoch überwiegend erst in der Nacht-Messung, also ohne störende Einflüsse durch körperliche Aktivität oder bewusste emotional-kognitive Prozesse, zu Tage tritt.

Dieser negative Einfluss von Antipsychotika auf die Herzaktivität wurde im Trend auch in der Verlaufsuntersuchung von 8 ursprünglich unmedizierten Patienten sichtbar. Bei ihnen zeigte sich sechs Wochen nach Behandlungsbeginn eine deutliche Besserung der Symptomatik, die jedoch – wahrscheinlich aufgrund der kleinen Stichprobe und des eingeschränkten Fragebogenrücklaufs – kein signifikantes Niveau erreichte. Unter dieser Besserung der Psychopathologie war es in Übereinstimmung mit o.g. Befunden trotzdem zu einer tendenziellen Reduktion fast aller HRV-Werte gekommen. Nur zwei Mal jedoch ergab sich, vermutlich ebenfalls bedingt durch die sehr kleine Fallzahl, ein signifikantes Ausmaß.

Um den hier dargestellten Trend genauer zu erforschen, wäre eine entsprechende Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv notwendig.

Auch die uneinheitliche Entwicklung der HRV-Werte bei einer weiteren Wiederholungsuntersuchung von 10 a priori medizierten Patienten steht mit den bisher genannten Befunden unserer Studie in Einklang, da zwischen den beiden Messzeitpunkten die antipsychotischen Medikation gemäß klinischen Erfordernissen verändert wurde. Ein signifikantes Ausmaß der Änderung ergab sich auch bei dieser ebenfalls sehr kleinen Stichprobe nur bei drei (frequenzbasierten) Werten.

4.3. Potenziell konfundierende Variablen

An möglichen konfundierenden Variablen wurde oben bereits der Krankheitsschweregrad diskutiert. Vorstellbar wäre auch, dass die Krankheitsdauer einen Einfluss auf die HRV haben könnte, allerdings ergab sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen, so dass dieser Faktor zumindest in der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen werden kann.

Es existieren neben diesen Punkten aber noch einige andere Variablen, die allgemein bei Untersuchungen der HRV zu berücksichtigen sind. So wird die HRV beispielsweise von Geschlecht und Alter beeinflusst. Übereinstimmend konnten zahlreiche Studien günstigere HRV-Werte bei Frauen sowie eine generelle Abnahme bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter nachweisen ^{1,6,26,27,65,91,92,99,108,120}. In diesen Trend reiht sich auch die DC ein, die ebenfalls mit ansteigendem Alter geringer wird ⁵⁴.

In unserer Untersuchung ergab sich allerdings kein signifikanter Geschlechterunterschied zwischen den drei Untersuchungsgruppen, und die Gruppe mit den schlechtesten HRV-Parametern, die medizierten Patienten, hatte gleichzeitig das jüngste Durchschnittsalter. Hier scheint ein begünstigender Effekt des jüngeren Alters in dieser Gruppe offenbar vom Einfluss der Medikation überwogen worden zu sein. In der statistischen Berechnung wurde zudem auch für das Alter adjustiert.

Ein weiterer Faktor, dessen Einfluss auf die HRV immer wieder diskutiert wird, ist das Rauchen. Auch hier gibt es widersprüchliche Studienergebnisse, jedoch geht die Mehrheit der Untersuchungen davon aus, dass Rauchen sich negativ auf die HRV auswirkt und über diesen Weg möglicherweise sogar ein Teil der pathogenen Wirkung des Rauchens auf das Herz-Kreislauf-System erklärt werden könnte ^{16,30}. In zwei älteren Studien konnte zwar kein negativer Effekt des Rauchens auf die HRV belegt werden ^{52,81}. Zahlreiche andere Arbeitsgruppen sehen aber insbesondere einen reduzierten vagalen Einfluss auf das Herz sowie teilweise auch eine erhöhte sympathische Modulation durch das Rauchen als belegt an ^{16,30,43,66,110}.

In unserer Arbeit wiesen die medizierten Patienten die schlechtesten HRV-Werte auf und hatten mit 60% einen etwa doppelt so hohen Raucher-Anteil wie die unmedizierten bzw. einen fast sieben Mal so hohen Anteil im Vergleich zur Kontrollgruppe. Wir berücksichtigten diese relevanten Unterschiede, indem wir in der Post-hoc-Analyse eine Adjustierung auch für den Raucherstatus durchführten. Die ungünstigen Ergebnisse für die medizierten Patienten waren nach dieser Berechnung aber weiter signifikant.

Auch ein eventueller Einfluss des Body Mass Index auf die HRV wurde mehrfach untersucht, ohne dass jedoch ein einheitliches Ergebnis erbracht werden konnte. Während eine große Populations-basierte Studie keinen Zusammenhang finden konnte, fanden andere Forscher mehrfach eine reduzierte vagale Aktivität oder sympathische Überaktivität bei Adipositas ^{6,52,55,131,139}.

In unserer Studie hatten zwar beide Patientengruppen einen signifikant höheren BMI als die Kontrollgruppe, jedoch war der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen sehr gering. Es erscheint daher nicht plausibel, die reduzierten HRV-Werte der medizierten Patienten auf ihr im Durchschnitt leichtes Übergewicht zurückzuführen. Zudem wurde auch der BMI per Adjustierung bei der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Neben der antipsychotischen Medikation könnte theoretisch auch Lorazepam zur HRV-Reduktion der medizierten Patienten beigetragen haben, da es einen vagolytischen Effekt zu haben scheint mit der Folge einer Herzfrequenz-Erhöhung und HRV-Verringerung^{3,124}. Ein ausgeprägter solcher Effekt scheint in unserer Untersuchung jedoch nicht wahrscheinlich, da beide Patientengruppen zurückhaltend nach den gleichen klinischen Kriterien mit diesem Medikament behandelt wurden.

Ein konfundierender Faktor, dem trotz seines klar belegten Einflusses allgemein nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird, ist das Ausmaß der körperlichen Aktivität während der Messung. Eine Berücksichtigung dieser Variable wurde schon vor vielen Jahren mit der Begründung gefordert, die körperliche Aktivität habe signifikanten Einfluss auf die HRV: Beispielsweise fanden Bernardi et al. eine Erhöhung der VLF durch körperliche Aktivität und Serrador et al. umgekehrt eine Reduktion der ULF durch die Verringerung der Aktivität der Studienteilnehmer^{20,106}. Auch Scavani et al. konstatierten in ihrer Untersuchung, Inaktivität führe zu einer Verminderung der HRV¹⁰³. Roach et al. ermittelten einen durch Aktivität erhöhten SDANN-Wert und äußerten den Verdacht, die reduzierten Werte ihrer Patienten mit eingeschränkter ventrikulärer Funktion könnten auf deren reduziertes Bewegungsausmaß zurückzuführen sein⁹⁸. Die Arbeitsgruppe um Osterhues et al. präsentierte schließlich den bemerkenswerten Befund, dass signifikante Unterschiede in zeitbasierten Werten der HRV bei einer Gruppe von KHK-Patienten verschwanden, als diese nicht mehr in Ruhe, sondern unter körperlich aktiven Bedingungen gemessen wurden⁸⁵. Auch Barutcu et al. stellten eine signifikante Änderung der meisten von ihnen erhobenen zeit- und frequenzbasierten HRV-Werte durch gezielte Bewegungen während der Messung fest und die Arbeitsgruppe um Grossmann et al. wies darauf hin, dass durch gleichzeitige Erhebung von Atmung und körperlicher Aktivität bei einer 24-Std.-Messung die Genauigkeit der Messung verbessert werden könnte^{16,40}.

Im Unterschied zu den meisten Untersuchungen der HRV, zumal bei schizophrenen Patienten, haben wir jeweils eine simultane Messung der körperlichen Aktivität mit Hilfe eines Aktometers vorgenommen. Diese Methode ermöglichte es uns ohne direkte Polysomnographie 4-stündige Schlafausschnitte auszuwählen, während derer die Patienten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit tatsächlich schliefen. Ein Aktometrie-Vergleich zwischen den Gruppen entfiel bei der nächtlichen Messung, da für die Auswahl des entsprechenden EKG-Abschnitts die strengen „Schlaf“-Kriterien erfüllt sein mussten.

Durch dieses Verfahren ließ sich der Einfluss körperlicher Aktivität auf die HRV ausschließen und zusätzlich die Einwirkung bewusster emotional-kognitiver Vorgänge auf ein Mindestmaß reduzieren. Letztgenannte Prozesse dürften, anders als im Schlaf, beispielsweise beim alltäglichen Kontakt mit Mitmenschen oder auch nächtlichem Grübeln besonders stark sein. Ein weiterer Vorteil der HRV-Messung während des Schlafs dürfte außerdem die im Vergleich zu Tag-Abschnitten regelmäßige Atmung sein, deren Einfluss auf die HRV ebenfalls bekannt ist.

Die Berücksichtigung o.g. Befunde und Betrachtungen zum Einfluss körperlicher Aktivität auf die HRV legt den Schluss nahe, dass Messungen unter kontrollierten Schlaf-Bedingungen eine hohe Validität haben.

Zusammengefasst lässt sich aus unserer Studie, anders als in den meisten anderen Untersuchungen, kein ungünstiger Einfluss der schizophrenen Erkrankung per se auf die HRV nachweisen. Dazu passend ergab sich bei uns auch kein Zusammenhang mit dem Krankheitsschweregrad, wie von anderen Arbeitsgruppen gelegentlich ermittelt. Umgekehrt hatten sogar die medizierten Patienten bei geringer ausgeprägter Symptomatik schlechtere HRV-Werte. Diese Ergebnisse belegen den negativen Effekt von Antipsychotika auf die HRV, der vor allem durch körperliche und mentale Aktivität tagsüber maskiert zu sein scheint, und sich in seiner ganzen Ausprägung erst in der Messung von Schlaf-Abschnitten offenbart.

4.4. Limitationen der Untersuchung

An allgemeinen Limitationen ist vor allen Dingen die relativ kleine Stichprobe unmedizierter Patienten zu nennen. Besonders deutlich fiel dies bei den 8 Patienten ins Gewicht, die zuerst unbehandelt und erneut nach sechs Wochen antipsychotischer Therapie gemessen wurden. Trotz des sehr deutlichen Trends der HRV-Werte nach unten ergab sich hier nur bei zwei Werten ein signifikantes Niveau. Möglicherweise hätten sich auch beim großen

Gruppenvergleich noch mehr signifikante Änderungen gezeigt, wenn die jeweiligen Gruppen größer gewesen wären – immerhin hatten die medizierten Patienten durchgehend die niedrigsten HRV-Werte. Allerdings sind sowohl medizierte als auch unmedizierte schizophrene Patienten, v.a. aufgrund des krankheitsbedingten Misstrauens, nicht leicht für wissenschaftliche Untersuchungen zu gewinnen.

Bezüglich der Erhebung der Psychopathologie war der Rücklauf der Fragebögen suboptimal. Hierdurch ist die Aussagekraft die Symptomatik betreffend und entsprechend auch der Zusammenhang zwischen Krankheitsschweregrad und HRV-Parametern eingeschränkt.

Bereits erwähnt wurde, dass verschiedene antipsychotische Medikamente auch unterschiedliche Auswirkungen auf die HRV haben. Es wäre in diesem Zusammenhang wünschenswert, diese Unterschiede künftig noch genauer zu erforschen und z.B. größere Gruppen zu untersuchen, die mit nur einem bestimmten Präparat behandelt werden. In unserer Untersuchung wurden die Patienten dagegen mit insgesamt fünf verschiedenen Antipsychotika mediziert, die Ergebnisse bilden also nur einen Querschnitt ab.

Einschränkend muss zudem erwähnt werden, dass die genaue Ursache bzw. die exakten physiologischen Mechanismen zwischen Antipsychotika-Therapie und reduzierter HRV durch die vorliegende Untersuchung nicht geklärt werden. Um das genaue physiologische Zusammenspiel bei der Entstehung der reduzierten HRV bei antipsychotisch behandelten Patienten besser zu beleuchten, könnten künftig etwa HRV-Untersuchungen mit funktionellen bildgebenden Verfahren, z.B. fMRI, kombiniert werden. Hierdurch ließen sich auch die Rolle des ZNS bei der Generierung der HRV und entsprechende pathologische Vorgänge besser untersuchen.

Über diese Einschränkungen hinaus warf unsere zusätzliche, analog zu den Patienten durchgeführte Wiederholungs-Messung innerhalb der gesunden Kontrollgruppe erneut die immer wieder diskutierte Frage nach Stabilität und Reliabilität der HRV auf. Hier war es ohne Änderung der Untersuchungsmodalitäten bei einigen „Schlaf“-Werten der 23 Probanden zu signifikanten Änderungen gekommen.

Bereits im entsprechenden Methoden-Abschnitt (Kap. 2.3.: Stabilität und Reliabilität der HRV) wurde jedoch erwähnt, dass die Reproduzierbarkeit der zeitbasierten Werte höher einzustufen ist als die der frequenzbasierten ^{75,87,88,100}. Von Malik wurde angemerkt, dass es

insgesamt zahlreiche Probleme bei der Interpretation spektralanalytisch analysierter biologischer Daten gebe, da diese Technologien mathematisch und technisch ursprünglich für andere Zwecke entwickelt worden seien und die mathematischen Voraussetzungen dieser Methoden regelmäßig nicht erfüllt wären⁷⁰. Von Voss et al. wurde eingewandt, dass zeitliche Veränderungen von linearen und nicht-linearen HRV-Parametern oft von „Baseline“-Charakteristiken des jeweiligen Patienten abhingen¹²⁶.

Passend hierzu ergab sich in der genannten Messung bei den bewährten zeitbasierten Parametern RMSSD und PNN50 kein signifikanter Unterschied, ebenso wie beim nicht-linearen Wert DC. Dagegen ergaben sich signifikante Unterschiede bei den meisten frequenzbasierten Werten des Schlaf-Abschnitts.

4.5. Schlussfolgerungen

Zur weiteren Erforschung der komplexen neurophysiologischen Zusammenhänge wäre ein methodenintegrativer Ansatz unter Einbezug beispielsweise funktioneller Bildgebung an größeren Patienten-Kollektiven im Rahmen eines longitudinalen Designs wünschenswert. Darüber hinaus erscheint es erstrebenswert eine universell akzeptierte Standardisierung und Verbesserung der positiven prädiktiven Genauigkeit der HRV-Parameter zu erreichen, z.B. durch die Kombination mit anderen Risikomarkern zu einem zuverlässigen und ökonomischen Index¹¹³. Hierbei könnte den nicht-linearen Parametern wie der DC eine zentrale Bedeutung zukommen, falls diese ihre Vorteile in prospektiven Studien noch besser belegen können. Hieraus könnte dann auch für schizophrene Patienten eine Methode entstehen, beispielsweise kardial besonders gefährdete Patienten genauer zu überwachen bzw. Antipsychotika mit günstigem Risikoprofil zu identifizieren und bevorzugt einzusetzen.

5. Zusammenfassung

Schizophrene Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko. Ein Teil dieses Risikos ist dabei möglicherweise auf Antipsychotika zurückzuführen.

Die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) bietet eine noninvasive, günstige Möglichkeit ein erhöhtes kardiales Mortalitätsrisiko zu erfassen. Bzgl. der Vorhersagekraft zeigte sich besonders die kürzlich entwickelte DC als vielversprechend.

Ziel der Studie war es mittels Langzeit-EKG-Untersuchungen herauszufinden, welchen Einfluss die schizophrene Störung per se sowie eine entsprechende antipsychotische Pharmakotherapie auf die HRV hat.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die HRV-Werte von 19 unbehandelten schizophrenen Patienten mit denen von 42 Patienten verglichen, die mit Antipsychotika behandelt wurden sowie mit einer aus 47 Personen bestehenden gesunden Kontrollgruppe.

Darüber hinaus wurde bei 8 der ursprünglich unmedizierten Patienten nach 6 Wochen durchgehender antipsychotischer Therapie eine Wiederholungsmessung durchgeführt. Analog wurde bei 10 der Medizierten unter fortlaufender Medikation eine Wiederholungsmessung durchgeführt und – ohne Intervention – bei 23 Teilnehmern der Kontrollgruppe.

Verglichen wurden außer den HRV-Parametern und der Herzfrequenz zu jedem Untersuchungszeitpunkt die Psychopathologie und die körperliche Aktivität.

Beim Querschnitts-Vergleich der drei Untersuchungsgruppen fiel auf, dass medizierte Patienten durchgehend die niedrigsten HRV-Werte hatten. Im Vergleich mit den unmedizierten Patienten erreichte diese Reduktion bei den meisten Kennwerten der „Schlaf“-Auswertung, inklusive der DC, ein signifikantes Niveau – und dies, obwohl die Unmedizierten signifikant mehr Positivsymptomatik (PANSS) und einen höheren Krankheitsschweregrad (CGI) aufwiesen. Passend zu den schlechteren HRV-Werten hatten die antipsychotisch behandelten Patienten auch eine signifikant höhere (minimale und durchschnittliche) Herzfrequenz im Vergleich zu den Unmedizierten.

Im Gegensatz dazu ließen sich keine signifikanten HRV-Unterschiede zwischen den unmedizierten, deutlich kranken Patienten und der gesunden Kontrollgruppe ermitteln.

Der Auswertung des mittels Aktometrie ausgewählten „Schlaf“-Abschnitts kommt insofern eine besondere Bedeutung zu, als die HRV hier nicht von körperlicher Aktivität oder ausgeprägten emotional-kognitiven Vorgängen beeinflusst ist.

Bei 8 der unmedizierten Patienten, die nach 6-wöchiger antipsychotischer Therapie erneut gemessen wurden, waren VLF und LF signifikant erniedrigt. Insgesamt zeigten sich in dieser Verlaufsuntersuchung im Trend niedrigere HRV-Werte.

Bei den 10 medizierten Patienten, die nach 6 Wochen weiterer Behandlung erneut gemessen wurden, waren die Unterschiede der HRV-Werte uneinheitlich. Lediglich im Verlauf der Tag-Auswertung ergab sich das klare Bild einer durchgehenden Reduktion. Signifikant war diese bei den Werten VLF, LF und HF. Ursächlich für diesen Befund könnte die Änderung der antipsychotischen Medikation sowohl in der Dosierung als auch der Präparateauswahl sein.

Die mittels Aktometrie gesicherte Inaktivität in der Nacht demaskiert den ungünstigen Effekt von Antipsychotika auf die HRV. Der Befund reduzierter HRV-Parameter bei mit Antipsychotika medizierten Patienten im Vergleich zu unmedizierten deckt sich mit Vorbefunden anderer Studien und legt einen negativen Effekt dieser Arzneimittelgruppe auf die Herzaktivität nahe. Demgegenüber scheint die Erkrankung selbst nach der vorliegenden Untersuchung keinen solchen Einfluss zu haben.

Die besonders bei der Kontrollgruppe im Verlauf aufgetretenen uneinheitlichen und teilweise signifikanten Änderungen einzelner HRV-Werte werfen jedoch erneut die kontrovers diskutierte Frage nach der Stabilität und Reliabilität der HRV auf bzw. lassen die genauere Planung der Fallzahl für derartige Untersuchungen notwendig erscheinen. Gerade auch in Anbetracht vielversprechender Kennwerte wie der DC erscheinen hier weitere Untersuchungen geboten.

6. Literaturverzeichnis

1. Acharya U R, Kannathal N, Sing OW, Ping LY, Chua T: Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomed Eng Online* 3, 24 (2004)
2. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H, Linka T, Klieser E: Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 21, 8-13 (2001)
3. Agelink MW, Majewski TB, Andrich J, Mueck-Weymann M: Short-term effects of intravenous benzodiazepines on autonomic neurocardiac regulation in humans: a comparison between midazolam, diazepam, and lorazepam. *Crit. Care Med.* 30, 997-1006 (2002)
4. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213, 220-222 (1981)
5. Anon.: Sudden death and phenothiazines. *Lancet* 2, 740 (1966)
6. Antelmi I, Paula RS de, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ: Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am. J. Cardiol.* 93, 381-385 (2004)
7. Appleby L, Thomas S, Ferrier N, Lewis G, Shaw J, Amos T: Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 176, 405-406 (2000)
8. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C: Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 15, 873-879 (2006)
9. Bär KJ, Letsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H: Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 39, 519-527 (2005)
10. Bär K, Boettger MK, Koschke M, Schulz S, Chokka P, Yeragani VK, Voss A: Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 118, 2009-2015 (2007)
11. Bär KJ, Boettger MK, Schulz S, Harzendorf C, Agelink MW, Yeragani VK, Chokka P, Voss A: The interaction between pupil function and cardiovascular regulation in patients with acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 119, 2209-2213 (2008)
12. Bär K, Koschke M, Berger S, Schulz S, Tancer M, Voss A, Yeragani VK: Influence of olanzapine on QT variability and complexity measures of heart rate in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 28, 694-698 (2008)
13. Bär KJ, Koschke M, Boettger MK, Berger S, Kabisch A, Sauer H, Voss A, Yeragani VK: Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. *Schizophr. Res.* 95, 115-123 (2007)

14. Bär KJ, Wernich K, Boettger S, Cordes J, Boettger MK, Löffler S, Kornischka J, Agelink MW: Relationship between cardiovagal modulation and psychotic state in patients with paranoid schizophrenia. *Psychiatry Research* 157, 255-257 (2008)
15. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, Schmidt G: Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 108, 1221-1226 (2003)
16. 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* 10, 324-329 (2005)
17. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G: Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 367, 1674-1681 (2006a)
18. Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J.: An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561-571 (1961)
19. Benkert O, Hippus H: *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2007
20. Bernardi L, Valle F, Coco M, Calciati A, Sleight P: Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. *Cardiovasc. Res.* 32, 234-237 (1996)
21. Bigger JT, Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN: Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 85, 164-171 (1992)
22. Bigger JT, Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK: RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 91, 1936-1943 (1995)
23. Birkhofer A, Schmidt G, Förstl H: Heart and brain - the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability. *Fortschr Neurol Psychiatr* 73, 192-205 (2005)
24. Birkhofer A, Alger P, Schmid G, Förstl H: The cardiovascular risk of schizophrenic patients. *Neuropsychiatr* 21, 261-266 (2007)
25. Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bär K: Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 117, 2715-2722 (2006)
26. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UKH, Brandes A, Kluge N, Katus HA: Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 14, 791-799 (2003)

27. Britton A, Shipley M, Malik M, Hnatkova K, Hemingway H, Marmot M: Changes in heart rate and heart rate variability over time in middle-aged men and women in the general population (from the Whitehall II Cohort Study). *Am. J. Cardiol.* 100, 524-527 (2007)
28. Brown S: Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 171, 502-508 (1997)
29. Brown S, Inskip H, Barraclough B: Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 177, 212-217 (2000)
30. Cagirci G, Cay S, Karakurt O, Eryasar N, Kaya V, Canga A, Yesilay AB, Kilic H, Topaloglu S, Aras D, Demir AD, Akdemir R: Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 14, 327-332 (2009)
31. CIPS (Hrsg): Internationale Skalen für Psychiatrie. Beltz Test, Weinheim 1986
32. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M: Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry* 179, 167-171 (2001)
33. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose Stang M, Jones JK: Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 65, 715-720 (2004)
34. Dekker JM, de Vries EL, Lengton RR, Schouten EG, Swenne CA, Maan A: Reproducibility and Comparability of Short- and Long-Term Heart Rate Variability Measures in Healthy Young Men. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 287-292 (1996)
35. Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel E, Rimbout S, Kaufman JM, Van Hoecke MJ, Clement DL: Renin-angiotensin-aldosterone system, RR-interval and blood pressure variability during postural changes after myocardial infarction. *Eur Heart J* 16, 1050-1056 (1995)
36. Eschweiler GW, Bartels M, Längle 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* 35, 96-100 (2002)
37. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 8, 491-498 (1985)
38. Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W: Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 65, 239-244 (1991)
39. Fleisher LA, Frank SM, Sessler DI, Cheng C, Matsukawa T, Vannier CA: Thermoregulation and heart rate variability. *Clin Sci (Lond)* 90, 97-103 (1996)

40. Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M: Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 287, H728-34 (2004)
41. Guo Z-, Li P, Longhurst JC: Central pathways in the pons and midbrain involved in cardiac sympathoexcitatory reflexes in cats. *Neuroscience* 113, 435-447 (2002)
42. Hautzinger M, Bailer M., Worall H., Keller F. (Hrsg): Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle
43. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K: Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am. J. Cardiol.* 65, 84-88 (1990)
44. Hedman AE, Hartikainen JE, Tahvanainen KU, Hakumäki MO: Power spectral analysis of heart rate and blood pressure variability in anaesthetized dogs. *Acta Physiol Scand* 146, 155-164 (1992)
45. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE: Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 150, 1115-1121 (2005)
46. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, Glasser DB, Morrison MF, Strom BL: Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 325, 1070 (2002)
47. Hilz MJ, Stemper B, Neundörfer B: Physiology and methods for studying the baroreceptor reflex. *Fortschr Neurol Psychiatr* 68, 37-47 (2000)
48. Hon EH, Lee ST: Electronic evaluation of the foetal heart rate patterns preceding foetal death. *Am J Obstet Gynecol* 87, 814-826 (1963)
49. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ: Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 65, 391-393 (1990)
50. Huikuri HV, Perkiömäki JS, Maestri R, Pinna GD: Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 367, 1223-1238 (2009)
51. Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V: Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *The British Journal of Psychiatry* 188, 122-127 (2006)
52. Kageyama T, Nishikido N, Honda Y, Kurokawa Y, Imai H, Kobayashi T, Kaneko T, Kabuto M: Effects of obesity, current smoking status, and alcohol consumption on heart rate variability in male white-collar workers. *Int Arch Occup Environ Health* 69, 447-454 (1997)
53. Kamath MV, Upton AR, Talalla A, Fallen EL: Neurocardiac responses to vagoafferent electrostimulation in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 15, 1581-1587 (1992)

54. Kantelhardt JW, Bauer A, Schumann AY, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G: Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. *Chaos* 17, 15112 (2007)
55. Karason K, Mølgaard H, Wikstrand J, Sjöström L: Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am. J. Cardiol.* 83, 1242-1247 (1999)
56. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261-276 (1987)
57. Kim JH, Yi SH, Yoo CS, Yang SA, Yoon SC, Lee KY, Ahn YM, Kang UG, Kim YS: Heart rate dynamics and their relationship to psychotic symptom severity in clozapine-treated schizophrenic subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28, 371-378 (2004)
58. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, Steinman R, Fleiss JL: Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 68, 626-630 (1991)
59. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr, Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59, 256-262 (1987)
60. Koponen H, Alaräisänen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, Savolainen M, Isohanni M: Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord J Psychiatry* 62, 342-345 (2008)
61. Kowalewski MA, Urban M: Short- and long-term reproducibility of autonomic measures in supine and standing positions. *Clin Sci (Lond)* 106, 61-66 (2004)
62. Laux L., Glanzmann P., Schaffner P., Spielberger C. D. (Hrsg): *Das State-Trait-Angstinventar; Testmappe mit Handanweisung.* Beltz, Weinheim 1981
63. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N: Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 116, 317-333 (2007)
64. Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 109, 120-124 (2004)
65. Lipsitz LA, Goldberger AL: Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA* 267, 1806-1809 (1992)
66. Lucini D, Bertocchi F, Malliani A, Pagani M: A controlled study of the autonomic changes produced by habitual cigarette smoking in healthy subjects. *Cardiovasc. Res.* 31, 633-639 (1996)
67. Luczak H, Laurig W: An analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16, 85-97 (1973)
68. Malaspina D, Bruder G, Dalack GW, Storer S, Van Kammen M, Amador X, Glassman A, Gorman J: Diminished cardiac vagal tone in schizophrenia: Associations to brain laterality and age of onset. *Biological Psychiatry* 41, 612-617 (1997)

69. Malaspina D, Dalack G, Leitman D, Corcoran C, Amador XF, Yale S, Glassman A, Gorman JM: Low heart rate variability is not caused by typical neuroleptics in schizophrenia patients. *CNS Spectr (CNS spectrums)* ISBN 1092-8529 7, 53-57 (2002)
70. Malik M: Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 98, 2643-2644 (1998)
71. Malik M, Camm AJ: Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 72, 821-822 (1993)
72. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ: Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 10, 1060-1074 (1989)
73. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84, 482-492 (1991)
74. Mann K, Rossbach W, Müller MJ, Müller-Siecheneder F, Ru H, Dittmann RW: Heart rate variability during sleep in patients with schizophrenia treated with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 19, 325-330 (2004)
75. Marks BL, Lightfoot JT: Reproducibility of resting heart rate variability with short sampling periods. *Can J Appl Physiol* 24, 337-348 (1999)
76. Mass R, Haasen C, Borgart E: Abnormal subjective experiences of schizophrenia: evaluation of the Eppendorf Schizophrenia Inventory. *Psychiatry Res* 135, 91-101 (2005)
77. Maß R (Hrsg): Eppendorfer Schizophrenie-Inventar, Manual. Hogrefe-Verlag GmbH & Co.KG, Göttingen 2001
78. Möller HJ, Laux G, Deister A: *Psychiatrie und Psychotherapie. 235 Tabellen* /. Thieme, Stuttgart 2005
79. Mortensen PB, Juel K: Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 81, 372-377 (1990)
80. Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina D: Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 51, 10-15 (2005)
81. Murata K, Landrigan PJ, Araki S: Effects of age, heart rate, gender, tobacco and alcohol ingestion on R-R interval variability in human ECG. *J. Auton. Nerv. Syst.* 37, 199-206 (1992)
82. Nielsen BM, Mehlsen J, Behnke K: Altered balance in the autonomic nervous system in schizophrenic patients. *Clin Physiol* 8, 193-199 (1988)
83. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA: Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 98, 1510-1516 (1998)

84. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P: Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 45, 21-28 (2000)
85. Osterhues HH, Hanzel SR, Kochs M, Hombach V: Influence of physical activity on 24-hour measurements of heart rate variability in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 80, 1434-1437 (1997)
86. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turicci M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59, 178-193 (1986)
87. Pinna GD, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, La Rovere MT, Raczak G: Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. *Clin. Sci.* 113, 131-140 (2007)
88. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Forleo C, Di Maggio M, Passantino A, Colombo R, Di Biase M, Rizzon P: Short- and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc. Res.* 32, 226-233 (1996)
89. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248, H151-3 (1985)
90. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluzza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP: Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 22, 1374-1450 (2001)
91. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim C, Suri J: Heart rate variability: a review. *Medical and Biological Engineering and Computing* 44, 1031-1051 (2006)
92. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, van de Werf F: Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur. Heart J.* 19, 1334-1341 (1998)
93. Ramage AG: Central cardiovascular regulation and 5-hydroxytryptamine receptors. *Brain Res Bull* 56, 425-439 (2001)
94. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT: Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 58, 1161-1167 (2001)
95. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM: Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N. Engl. J. Med.* 360, 225-235 (2009)
96. Rechlin T: Effects of psychopharmacologic therapy on heart rate variation. *Nervenarzt* 66, 678-685 (1995)

97. Rechlin T, Claus D, Weis M: Heart rate variability in schizophrenic patients and changes of autonomic heart rate parameters during treatment with clozapine. *Biol. Psychiatry* 35, 888-892 (1994b)
98. Roach D, Wilson W, Ritchie D, Sheldon R: Dissection of long-range heart rate variability: controlled induction of prognostic measures by activity in the laboratory. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 2271-2277 (2004)
99. Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA: Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J. Am. Coll. Cardiol.* 24, 1700-1707 (1994)
100. Sandercock G: Normative values, reliability and sample size estimates in heart rate variability. *Clin. Sci.* 113, 129-130 (2007)
101. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA: The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol* 103, 238-247 (2005)
102. Sayers BM: Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16, 17-32 (1973)
103. Scalvini S, Volterrani M, Zanelli E, Pagani M, Mazzuero G, Coats AJ, Giordano A: Is heart rate variability a reliable method to assess autonomic modulation in left ventricular dysfunction and heart failure? Assessment of autonomic modulation with heart rate variability. *Int J Cardiol* 67, 9-17 (1998)
104. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT Jr, Schömig A: Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 353, 1390-1396 (1999)
105. Schumacher A: Linear and nonlinear approaches to the analysis of R-R interval variability. *Biol Res Nurs* 5, 211-221 (2004)
106. Serrador JM, Finlayson HC, Hughson RL: Physical activity is a major contributor to the ultra low frequency components of heart rate variability. *Heart* 82, e9 (1999)
107. Silke B, Campbell C, King DJ: The potential cardiotoxicity of antipsychotic drugs as assessed by heart rate variability. *J Psychopharmacol* 16, 355-360 (2002)
108. Sinnreich R, Kark JD, Friedlander Y, Sapoznikov D, Luria MH: Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart* 80, 156-162 (1998)
109. Smirne S, Ferini Strambi L, Zucconi M, Pinto P, Franceschi M: Cardiac autonomic dysfunction during sleep in some neurological diseases. *Neurophysiol Clin* 20, 131-136 (1990)
110. Stein PK, Rottman JN, Kleiger RE: Effect of 21 mg transdermal nicotine patches and smoking cessation on heart rate variability. *Am. J. Cardiol.* 77, 701-705 (1996)
111. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH: Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 164, 1293-1297 (2004)

112. Szabó BM, van Veldhuisen DJ, van der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJ: Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 79, 978-980 (1997)
113. Sztajzel J: Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 134, 514-522 (2004)
114. 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* 93, 1043-1065 (1996)
115. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL: Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation* 98, 547-555 (1998)
116. Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Bégaud B, Haverkamp W, Lader M, Moore N: Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 28, 35-51 (2005)
117. Toichi M, Kubota Y, Murai T, Kamio Y, Sakihama M, Toriuchi T, Inakuma T, Sengoku A, Miyoshi K: The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 31, 147-154 (1999)
118. Tölle R, Windgassen K, Lempp R, Du Bois R, Tölle-Windgassen: *Psychiatrie*. Springer Medizin, Heidelberg 2006
119. Townsend MH, Baier MB, Becker JE, Ritchie MA: Blood pressure, heart rate, and anxiety in schizophrenia. *Psychiatry Res* 151, 155-157 (2007)
120. 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* 31, 593-601 (1998)
121. Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J, Lehtonen J: Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology* 40, 716-726 (2003)
122. van Ravenswaaij-Arts CM, Kollée LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP: Heart rate variability. *Ann Intern Med* 118, 436-447 (1993)
123. Verberne AJ, Owens NC: Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol* 54, 149-168 (1998)
124. Vogel LR, Muskin PR, Collins ED, Sloan RP: Lorazepam reduces cardiac vagal modulation in normal subjects. *J Clin Psychopharmacol* 16, 449-453 (1996)
125. Volz HP, Mackert A, Diefenbacher A, Friedrich A, Gaebel W, Müller H, Stock G, Möller HJ: Orthostatic challenge during neuroleptic test dose: a possible predictor of short-term outcome. *Neuropsychobiology* 30, 94-100 (1994)
126. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P: Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 367, 277-296 (2009)

127. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A: Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 173, 325-329 (1998)
128. Wang Y, Yang CCH, Bai Y, Kuo TBJ: Heart rate variability in schizophrenic patients switched from typical antipsychotic agents to amisulpride and olanzapine. 3-month follow-up. *Neuropsychobiology* 57, 200-205 (2008)
129. Whitsel EA, Raghunathan TE, Pearce RM, Lin D, Rautaharju PM, Lemaitre R, Siscovick DS: RR interval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease. *Eur Heart J* 22, 165-173 (2001)
130. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG: Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 2, 52-53 (1978)
131. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Lin TS, Huang YH, Wu CH, Chen JJ, Chang CJ: Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in overweight but not underweight subjects. *Int J Obes (Lond)* 32, 788-794 (2008)
132. Zahn TP, Carpenter WT, Jr, McGlashan TH: Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: I. method and comparison with normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 38, 251-258 (1981a)
133. Zahn TP, Carpenter WT, Jr, McGlashan TH: Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: II. relationships to short-term prognosis and clinical state. *Arch Gen Psychiatry* 38, 260-266 (1981b)
134. Zahn TP, Jacobsen LK, Gordon CT, McKenna K, Frazier JA, Rapoport JL: Autonomic nervous system markers of psychopathology in childhood-onset schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 904-912 (1997)
135. Zahn TP, Pickar D: Autonomic effects of clozapine in schizophrenia: comparison with placebo and fluphenazine. *Biol. Psychiatry* 34, 3-12 (1993)
136. Zahn TP, Rosenthal D, Lawlor WG: Electrodermal and heart rate orienting reactions in chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res* 6, 117-134 (1968)
137. Zahn TP, Pickar D: Autonomic activity in relation to symptom ratings and reaction time in unmedicated patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 79, 257-270 (2005)
138. Zarate CA, Jr, Patel J: Sudden cardiac death and antipsychotic drugs: do we know enough? *Arch Gen Psychiatry* 58, 1168-1171 (2001)
139. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, Löwel H: Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 114, 153-159 (2006)

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Überblick über die computerisierte frequenzbasierte Auswertung: Aus dem Oberflächen-EKG werden die RR-Intervalle extrahiert und ein Intervalltachogramm gebildet, aus dem verschiedene statistische Kennwerte berechnet werden sowie die relative Frequenzverteilung in Form eines Histogramms. Daraufhin wird eine Spektralanalyse durchgeführt und die Frequenzen über zwei Achsen geplottet (aus ⁸⁶)..... - 16 -

Abb. 2: Prozentuale Verteilung der Schulabschlüsse auf die 3 untersuchten Gruppen (Qualif. HS-Abschluss: qualifizierter Hauptschulabschluss)..... - 21 -

Abb. 3: Position der EKG-Elektroden zur Ableitung über drei Kanäle - 25 -

Abb. 4: Vergleich der durchschnittlichen Herzfrequenz zwischen den drei Gruppen - 31 -

7.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Statistisch ermittelte Parameter aus dem Zeitbereich. Die angegebenen Nomwerte gelten für eine 24-Stunden-Messung ^{22,114} - 12 -

Tab. 2: Ein geometrisch ermittelter Parameter aus dem Zeitbereich ¹¹⁴ - 13 -

Tab. 3: Parameter aus dem Frequenzbereich; Überblick ¹¹⁴ - 15 -

Tab. 4: Medikation der 42 medizierten Patienten (Mehrfachnennungen möglich)..... - 19 -

Tab. 5: Soziodemographische Daten der Untersuchungsteilnehmer - 20 -

Tab. 6: Die 4 Beurteilungsskalen des Eppendorfer Schizophrenie Inventars (ESI)⁷⁷ - 22 -

Tab. 7: ESI, STAI, BDI, CGI, BPRS, PANSS und HAMD mit Median und Interquartilbereich bei unmedizierten und medizierten Patienten..... - 29 -

Tab. 8: „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte unmedizierter und medizierter Patienten, sowie der gesunden Kontrollgruppe (Einzeluhrzeiten: Median)..... - 30 -

Tab. 9: Mittels der Aktometrie gemessene mittlere Beschleunigung [m/s^2] der unmedizierten und medizierten Patienten sowie der Kontrollgruppe über 24 Stunden und den 4-Stunden-Wach-Abschnitt - 30 -

Tab. 10: Vergleich von Herzfrequenz-Minimum, -Durchschnitt und -Maximum während der 24-Std.-Messung zwischen unmedizierten Patienten und medizierten sowie der Kontrollgruppe - 32 -

Tab. 11: Mittelwert, ANOVA und Post-hoc-Analysen für unmedizierte schizophrene Patienten, medizierte schizophrene Patienten und gesunde Kontrollgruppe - 33 -

Tab. 12: ESI, STAI, BDI, CGI, BPRS, PANSS und HAMD mit Median und Interquartilbereich bei zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten (ZP 1) sowie unter Antipsychotikagabe nach sechs Wochen (ZP 2).....	- 35 -
Tab. 13: „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte von 8 schizophrenen Patienten zu ZP 1 und 6 Wochen später zu ZP 2 (Einzeluhrzeiten: Median)	- 36 -
Tab. 14: Mittels Aktometrie gemessene mittlere Beschleunigung [m/s^2] der zu ZP 1 unmedizierten und zu ZP 2 medizierten Patienten.....	- 37 -
Tab. 15: Mittelwerte der gemessenen HF-Minima, -Durchschnitte und -Maxima pro Minute vor Behandlungsbeginn und nach 6 Wochen antipsychotischer Behandlung	- 37 -
Tab. 16: Gemittelte HRV-Kennwerte bei zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten (ZP 1) sowie unter Antipsychotikagabe nach 6 Wochen (ZP 2).....	- 38 -
Tab. 17: „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte der 10 zu beiden Messzeitpunkt medizierten Patienten (Einzeluhrzeiten: Median).....	- 39 -
Tab. 18: Aktometrisch ermittelte mittlere Beschleunigung [m/s^2] bei beiden Messungen der medizierten Patienten	- 40 -
Tab. 19: Die Mittelwerte der jeweiligen Herzfrequenzen im Vergleich	- 40 -
Tab. 20: Gemittelte HRV-Kennwerte der Kontrollgruppe mit Wiederholungsmessung nach 6 Wochen (ZP 2).....	- 41 -
Tab. 21: „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte von 23 Probanden der Kontrollgruppe zu ZP 1 und 6 Wochen später (Einzeluhrzeiten: Median)	- 42 -
Tab. 22: Aktometrisch ermittelte mittlere Beschleunigung [m/s^2] bei der Kontrollgruppe zu ZP 1 und 6 Wochen später	- 43 -
Tab. 23: Angabe der Mittelwerte und Standardabweichung	- 43 -
Tab. 24: Gemittelte HRV-Kennwerte der Kontrollgruppe (ZP 1) mit Wiederholungsmessung nach 6 Wochen (ZP 2)	- 44 -

7.3. Fragebögen

ID:

Datum:

ESI

Fragebogen

– Standardversion –

Viele Menschen machen gelegentlich eigenartige Erfahrungen mit sich selbst oder in ihrer Umgebung. Auf den beiden folgenden Seiten finden Sie eine Sammlung von Beschreibungen derartiger Erfahrungen und Zustände. Manches davon kennen Sie vielleicht aus eigenem Erleben, anderes kann Ihnen völlig unbekannt erscheinen. Mit diesem Fragebogen sollen solche subjektiven Erfahrungen, über die meistens wenig gesprochen wird, untersucht werden.

Beachten Sie bei der Bearbeitung des Fragebogens bitte folgende Hinweise:

- Wenn eine der Aussagen *jetzt* oder *in der letzten Zeit* (das heißt, innerhalb der *letzten vier Wochen*) für Sie *selbst* zutrifft, dann machen Sie bitte an der passenden Stelle ein Kreuz: „stimmt *gar*“ „stimmt **überwiegend**“ oder „stimmt *etwas*“.
- Wenn eine Aussage für Sie *noch nie* zutraf bzw. *seit längerem nicht mehr* zutrifft, kreuzen Sie bitte „stimmt **gar nicht**“ an.
- Vielleicht decken sich einige der Formulierungen nicht ganz genau mit Ihren Erlebnissen; entscheiden Sie bitte trotzdem, inwieweit die Aussage für Sie zutrifft. **Lassen Sie keine Aussage aus!**
- Bitte bewerten Sie die Aussagen so, wie es Ihrem **eigentlichen Zustand** jetzt bzw. in den letzten vier Wochen entspricht. Veränderungen, die auf *Medikamente* oder *Suchtmittel* (z.B. Alkohol) zurückgehen, sind hier *nicht gemeint*.

Bitte zögern Sie nicht lange mit Ihrer Antwort, der erste Eindruck ist meistens der richtige. Es kommt nicht darauf an, welche Antwort den „besten Eindruck“ macht; es gibt keine „guten“ oder „schlechten“ Antworten, weil jeder Mensch seine ganz persönlichen Lebenserfahrungen hat.

Muster

Alle Aussagen beziehen sich auf die letzten vier Wochen!

	stimmt genau	stimmt überwie- gend	stimmt etwas	stimmt gar nicht
1 Ich kann nicht klar und deutlich genug aufnehmen, was um mich herum ist.				
2 Manchmal ist mein Gehör äußerst fein, ich höre dann normale Geräusche ungewöhnlich laut und scharf.				
3 Ich sehe mit meinen Augen manchmal Dinge, die für andere Menschen unsichtbar sind.				
4 Mitunter scheinen sich Ereignisse, Radiosendungen o.Ä. auf mich zu beziehen, obwohl das eigentlich nicht sein kann.				
5 Wenn jemand längere Sätze beim Sprechen macht, habe ich Schwierigkeiten, den Sinn zu erfassen.				
6 Auch wenn ich etwas ganz deutlich höre, bin ich manchmal unsicher, ob ich es mir nicht nur einbilde.				
7 Wenn ich mir normale Gegenstände wie Tische oder Stühle ansehe, erscheinen sie mir manchmal fremdartig.				
8 Manchmal habe ich den Verdacht, dass es eine Verschwörung gegen mich gibt.				
9 Ich habe manchmal hässliche Bemerkungen über andere Menschen gemacht.				
10 Ich habe bei ganz alltäglichen Wörtern oft überlegen, was sie eigentlich bedeuten.				
11 Ich glaube, dass Gedanken, Gefühle oder Verhalten bei mir gelegentlich von anderen Wesen gelenkt werden.				
12 Mitunter spüre ich bei Bewegungen meine Glieder nicht richtig.				
13 Ich habe das Gefühl, dass meine Gedanken überwacht werden.				
14 Beim Fernsehen macht es mir Mühe, Bilder und Wörter zu verfolgen und gleichzeitig die Handlung zu erfassen.				
15 Oft halte ich versehentlich irgendwelche Geräusche für Stimmen.				
16 Manchmal kommt mir ein Teil meines Körpers kleiner vor, als er tatsächlich ist.				
17 Manchmal ist mir, als wären Dinge meiner Umgebung auf eine Art angeordnet, die eine merkwürdige Bedeutung hat.				
18 Ich bin hin und wieder ein wenig schadenfroh.				
19 Alltägliche Wörter scheinen manchmal eine eigentümlich fremdartige Bedeutung zu haben.				
20 Manchmal höre ich in mir die Stimmen von nicht anwesenden Menschen oder geistigen Wesen (Gott, Engel, Teufel).				

Bitte auf der nächsten Seite weitermachen!

Zwischenscores I: AS I _____ AU I _____ IR I _____ DP I _____ FR I _____

Alle Aussagen beziehen sich auf die letzten vier Wochen!

	stimmt genau	stimmt überwie- gend	stimmt etwas	stimmt gar nicht
21 Beim Sehen fallen mir oft Einzelteile viel stärker ins Auge als das Ganze (z.B. ein Finger von einer Hand).				
22 Manchmal glaube ich, dass mir persönlich besondere Zeichen gegeben werden, die kein anderer bemerkt.				
23 Ab und zu erzähle ich auch mal eine Lüge.				
24 Ich habe vieles von meinen Gewohnheiten einfach vergessen.				
25 Ich höre meine „innere Stimme“ manchmal fast so deutlich, als würde tatsächlich jemand zu mir sprechen.				
26 Ich hatte schon für Momente das Gefühl, dass mein Körper verformt und mißgestaltet ist.				
27 Oft habe ich das Gefühl, dass etwas Eigenartiges und Ungewöhnliches um mich herum geschieht.				
28 Manchmal schiebe ich etwas auf, was ich sofort tun sollte.				
29 Manchmal treffe ich Personen und merke erst hinterher, dass ich sie gut kenne.				
30 Manchmal wird es mir vor, als werden mir meine Gedanken abgehört.				
31 Häufig verliere ich schon mein inneres Gleichgewicht, wenn um mich herum hantiert oder gesprochen wird.				
32 Manche Menschen können auf irgendeine ungewöhnliche Weise meine Gedanken lesen.				
33 Manchmal bin ich beleidigt, wenn es nicht nach meinem Willen geht.				
34 Es ist bei Gesprächen anstrengend, mich aktiv zu beteiligen und eigene Vorstellungen einzubringen.				
35 Manchmal klingen ganz normale, bekannte Geräusche für mich merkwürdig verändert.				
36 Ich kann unter bestimmten Umständen die Gedanken anderer Menschen lesen (durch Telepathie o.Ä.).				
37 Ich fühlte mich schon auf der Schwelle zu einer bedeutsamen Offenbarung.				
38 Wenn jemand mit mir spricht, erfasse ich oft den Sinn der Wörter nicht richtig.				
39 Manchmal habe ich „Aussetzer“ und weiß nicht, was gerade um mich herum vorgegangen ist.				
40 Ich habe alle Fragen so genau wie möglich beantwortet.				

Muster
Vielen Dank!

Zwischenscores 2: AS 2 _____ AU 2 _____ IR 2 _____ DP 2 _____ FR 2 _____
 Endscores (1 + 2): AS _____ AU _____ IR _____ DP _____ FR _____

ESI

Auswertungsbogen

Allgemeine Angaben

Alter:

Geschlecht: m w

Familienstand:

Höchster Schulabschluss:

Nationalität:

Diagnose(n):

Medikation:

Muster

Auswertung

Referenzgruppe (SCH, MIX oder CON):

Normskala (z, T oder Stanine):

	AS	AU	IR	DP	FR	Gesamt (AS+AU+IR+DP)
Punkte						(nur für Cut-Off)
Normwerte						

Kommentar:

Muster

Fragebogen zur Selbstbeschreibung

STAI-G Form X 1

Name _____ Mädchenname _____
 Vorname _____ Geburtsdatum _____ Alter _____ Jahre
 Beruf _____ Geschlecht m/w
 Datum _____ Institution _____
 Uhrzeit _____

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich jetzt , d. h. in diesem Moment , fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt.				
	ÜBERHAUPT NICHT	EIN WENIG	ZIEMLICH	SEHR
1. Ich bin ruhig	1	2	3	4
2. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
3. Ich fühle mich angepannt	1	2	3	4
4. Ich bin komisch	1	2	3	4
5. Ich bin gelöst	1	2	3	4
6. Ich bin aufgeregt	1	2	3	4
7. Ich bin besorgt, daß etwas schiefgehen könnte	1	2	3	4
8. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
9. Ich bin beunruhigt	1	2	3	4
10. Ich fühle mich wohl	1	2	3	4
11. Ich fühle mich selbstsicher	1	2	3	4
12. Ich bin nervös	1	2	3	4
13. Ich bin zappelig	1	2	3	4
14. Ich bin verkrampft	1	2	3	4
15. Ich bin entspannt	1	2	3	4
16. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. Ich bin besorgt	1	2	3	4
18. Ich bin überreizt	1	2	3	4
19. Ich bin froh	1	2	3	4
20. Ich bin vergnügt	1	2	3	4

BDI

Name: _____

Geschlecht: _____

Geburtsdatum: _____

Ausfülldatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0-3). Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Ziffern markieren.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
 1 Ich bin traurig.
 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
 3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
 2 Ich kann aus nichts mehr Freude machen.
 3 Ich bin nicht mehr zufrieden mit dem Leben.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
 2 Ich habe ständige Schuldgefühle.
 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu werden.
 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht gestraft zu werden.
 2 Ich habe das Gefühl, gestraft zu werden.
 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
 1 Ich bin von mir enttäuscht.
 2 Ich bin mir fürchterlich.
 3 Ich bin mir selbst verhasst.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

_____ Subtotal Seite 1

The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich, Inc.
 Copyright © 1978 by Aron T. Beck. All rights reserved.
 Deutsche Ausgabe 1993 bei Verlag Hans Huber, Bern.
 Das Fotokopieren und Nachdrucken dieses Fragebogens ist nicht erlaubt.

Fortsetzung auf der Rückseite

0	K Ich bin nicht reizbarer als sonst.	0	Q Ich ermüde nicht stärker als sonst.
1	Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.	1	Ich ermüde schneller als früher.
2	Ich fühle mich dauernd gereizt.	2	Fast alles ermüdet mich.
3	Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.	3	Ich bin zu müde, um etwas zu tun.
0	L Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.	0	R Mein Appetit ist nicht so schlecht als sonst.
1	Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.	1	Mein Appetit ist nicht so schlecht wie früher.
2	Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.	2	Mein Appetit hat sich stark verbessert.
3	Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.	3	Ich habe überhaupt keinen Appetit.
0	M Ich bin so entschlußfreudig wie immer.	0	S Ich habe in letzter Zeit abgenommen.
1	Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.	1	Ich habe mich um mehr als 2 Kilo abgenommen.
2	Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.	2	Ich habe mich um mehr als 5 Kilo abgenommen.
3	Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.	3	Ich habe mich um mehr als 10 Kilo abgenommen.
0	N Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.	Ich esse offensichtlich weniger, um abzunehmen: <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	
1	Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.	0	T Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
2	Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.	1	Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden, Verstopfung.
3	Ich finde mich häßlich.	2	Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
0	O Ich kann so gut arbeiten wie früher.	3	Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.
1	Ich muß mir einen Ruck geben, um eine Tätigkeit in Angriff nehmen zu können.	0	Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
2	Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.	1	Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
3	Ich bin unfähig zu arbeiten.	2	Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
0	P Ich schlafe so gut wie sonst.	3	Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.
1	Ich schlafe nicht so gut wie sonst.		
2	Ich wache morgens früher auf als sonst, und es fällt mir schwer einzuschlafen.		
3	Ich wache morgens früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.		
			_____ Subtotal Seite 2
			_____ Subtotal Seite 1
			_____ Summenwert

CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum	
CGI Clinical Global Impressions	
Fragen 2 und 3 müssen bei Erstbewertungen ausgeklammert werden, indem man 0 (Nicht beurteilbar) ankreuzt.	
<p>1. Schweregrad der Krankheit Ziehen Sie Ihren gesamten Erfahrungsschatz an dieser Art von Kranken in Betracht, und geben Sie an, wie hoch Sie den jetzigen Grad der seelischen Erkrankung des Patienten einschätzen.</p>	<p>2. Gesamtbeurteilung des Zustands Beurteilen Sie den jetzigen Zustand des Patienten insgesamt, also nicht nur den Erfolg der Medikamentenbehandlung, sondern vergleichen Sie den jetzigen Zustand des Patienten mit dem zu Beginn der Therapie, und geben an, wie weit sich das Krankheitsbild des Patienten verändert hat.</p>
<input type="checkbox"/> 0 Nicht beurteilbar.	<input type="checkbox"/> 0 Nicht beurteilbar.
<input type="checkbox"/> 1 Patient ist überhaupt nicht krank.	<input type="checkbox"/> 1 Zustand ist sehr viel besser.
<input type="checkbox"/> 2 Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung.	<input type="checkbox"/> 2 Zustand ist viel besser.
<input type="checkbox"/> 3 Patient ist nur leicht krank.	<input type="checkbox"/> 3 Zustand ist nur wenig besser.
<input type="checkbox"/> 4 Patient ist mäßig krank.	<input type="checkbox"/> 4 Zustand unverändert.
<input type="checkbox"/> 5 Patient ist deutlich krank.	<input type="checkbox"/> 5 Zustand ist etwas schlechter.
<input type="checkbox"/> 6 Patient ist schwer krank.	<input type="checkbox"/> 6 Zustand ist viel schlechter.
<input type="checkbox"/> 7 Patient gehört zu den extrem schwer Kranken.	<input type="checkbox"/> 7 Zustand ist sehr viel schlechter.
<p>3. Wirksamkeits-Index Bitte beurteilen Sie das Verhältnis von therapeutischem Effekt und auftretenden Nebenwirkungen.</p>	
<p>3.1 Therapeutische Wirksamkeit (gewünschte Arzneimittelwirkungen)</p>	<p>3.2 Unerwünschte Wirkungen (Therapie-Risiken)</p>
<input type="checkbox"/> 0 Nicht beurteilbar.	<input type="checkbox"/> 0 Nicht beurteilbar.
<input type="checkbox"/> 1 Sehr gut - vollständige Besserung. Vollständige oder fast vollständige Rückbildung aller Symptome.	<input type="checkbox"/> 1 Keine.
<input type="checkbox"/> 2 Gut - teilweise Besserung. Teilweise Rückbildung aller Symptome.	<input type="checkbox"/> 2 Beeinträchtigen den Patienten nicht wesentlich.
<input type="checkbox"/> 3 Geringe Besserung. Eine weitere Behandlung des Patienten ist dennoch nötig.	<input type="checkbox"/> 3 Beeinträchtigen den Patienten wesentlich.
<input type="checkbox"/> 4 Zustand unverändert oder verschlechtert.	<input type="checkbox"/> 4 Überwiegen die therapeutische Wirksamkeit.
© by Beltz Test GmbH, Göttingen - Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten - Best.-Nr. 04 034 25	

<p>CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Scalearum</p>	
<p>BPRS Brief Psychiatric Rating Scale</p>	
<p>Anleitung Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!</p>	
<p>nicht vorhanden sehr gering gering mäßig mäßig stark stark extrem stark</p> <p>1 2 3 4 5 6 7</p>	<p>nicht vorhanden sehr gering gering mäßig mäßig stark stark extrem stark</p> <p>1 2 3 4 5 6 7</p>
<p>1. Sorge um die (körperliche) Gesundheit Grad der Anteilnahme am augenblicklichen körperlichen Gesunden. Bewerten Sie, in welchem Ausmaß physische Gesundheit vom Patienten als Problem angesehen wird, gleichgültig ob ein realer Grund für die Klagen besteht oder nicht.</p>	<p>6. Gespanntheit Körperlich-motorische Anzeichen für Gespanntheit, „Mutigkeit“ und allgemein erhöhte Aktivität. Bewerten Sie nur die körperlichen Anzeichen von Gespanntheit mit dem gemesserten subjektiven Erleben des Patienten.</p>
<p>2. Angst Besorgnis, Befürchtungen, Überbesorgnis in bezug auf Gegenwart und Zukunft. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sein subjektives Erleben. Es soll nicht von körperlichen Symptomen oder neurotischen Abwehrmechanismen auf Angst geschlossen werden.</p>	<p>7. Unkoordiniertheit, Affektiertheit, Positur Unregelmäßigkeiten der Psychomotorik, unübliches Verhalten, das bestimmte psychische Zustände aus der Gruppe der „Normalen“ heraushebt. Bewerten Sie nur die Abnormalität des Bewegungsablaufs und der Ausdrucksmotorik, nicht einfach erhöhte motorische Aktivität.</p>
<p>3. Emotionale Zurückgezogenheit Mangel an emotionalem Kontakt zu anderen Personen und unzureichende Beziehung zur Interviewsituation. Beurteilen Sie lediglich, wie gut es dem Patienten anscheinend misslingt, emotionalen Kontakt zu anderen Personen in der Interviewsituation herzustellen.</p>	<p>8. Überhöhte Selbsteinschätzung, Überzeugung, in ungewöhnlicher Kräfte und Fähigkeiten zu verfügen. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sich selbst oder im Vergleich zu anderen, nicht jedoch das Verhalten in der Interviewsituation.</p>
<p>4. Zerfall der Denkfähigkeit Grad, bis zu dem der Patient sich verworren, inkohärent oder zerfahren fühlt. Bewerten Sie die Integration der verbalen Äußerungen des Patienten über sein subjektives Erleben der Patienten mit dem eigenen Denken.</p>	<p>9. Depressive Stimmung Mutlosigkeit, Traurigkeit. Bewerten Sie nur den Grad der Mutlosigkeit. Ziehen Sie keine Rückschlüsse auf Grund von depressiven Begleitsymptomen wie allgemeiner Verlangsamung und körperlichen Beschwerden.</p>
<p>5. Schuldgefühle Vorhandensein oder Grad des Bewusstseins in Hinsicht auf Schuldgefühle. Bewerten Sie das subjektive Schuldgefühl auf Grund der verbalen Äußerungen des Patienten und seiner angemessenen affektiven Beteiligung. Es soll nicht von Depression, Angst oder neurotischer Abwehr auf Schuldgefühle geschlossen werden.</p>	<p>10. Feindseligkeit Animosität, Geringschätzung, Feindseligkeit, Verachtung gegenüber Personen außerhalb der Interviewsituation. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über seine Gefühle und Handlungen anderen gegenüber. Es soll nicht von neurotischer Abwehr, Angst oder körperlichen Beschwerden auf Feindseligkeit geschlossen werden. Das Verhalten dem Interviewer gegenüber ist unter 14 (mangelnde Kooperation) zu bewerten.</p>
<p>© by Beltz Test GmbH, Göttingen · Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten · Best.-Nr. 04 034 24</p>	

<p>CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum</p>	
<p>BPRS Brief Psychiatric Rating Scale</p>	
<p>nicht vorhanden sehr gering gering mäßig mäßig stark stark extrem stark</p>	<p>sehr gering gering mäßig mäßig stark stark extrem stark</p>
<p>1 2 3 4 5 6 7</p>	<p>1 2 3 4 5 6 7</p>
<p>11. Misstrauen, paranoide Inhalte Überzeugung (wahnhaft oder in anderer Weise), dass andere jetzt oder früher böswillige oder diskriminierende Absichten gegenüber dem Patienten haben oder hatten. Bewerten Sie nur solche Verdächtigungen, die auf Grund entsprechender Äußerungen nach wie vor bestehen, gleichgültig ob sie frühere oder derzeitige Situationen betreffen.</p>	<p>15. Ungewöhnliche Denkinhalte Ungewöhnliche, seltsame, fremde oder bizarre Denkinhalte. Bewerten Sie nur das Ausmaß der Ungewöhnlichkeit, nicht den Grad des Verfalls der Denkweise (falls Denkstörungen sind unter 4 bewertet).</p>
<p>1 2 3 4 5 6 7</p>	<p>1 2 3 4 5 6 7</p>
<p>12. Halluzinationen Wahrnehmungen ohne entsprechende normale äußere Reize. Bewerten Sie nur solche Erlebnisse, die laut Patient in der letzten Woche aufgetreten sind und die sich – so wie sie beschrieben werden – deutlich vom Denken und der Vorstellung Normaler abheben.</p>	<p>16. Affektive Abstumpfung, Verflachung Reduzierte Emotionalität, offensichtlicher Mangel an Empfindlichkeit, Fühlen und Engagement.</p>
<p>1 2 3 4 5 6 7</p>	<p>1 2 3 4 5 6 7</p>
<p>13. Motorische Verlangsamung Verminderung des Energieniveaus, sichtbar verlangsamten Bewegungen. Bewerten Sie das beobachtete Verhalten des Patienten, nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seiner Vitalität hat.</p>	<p>17. Erregung Erhöhte Emotionalität, Agitation, erhöhte Unruhe, Irritabilität.</p>
<p>1 2 3 4 5 6 7</p>	<p>1 2 3 4 5 6 7</p>
<p>14. Unkooperatives Verhalten Offensichtlicher Widerstand, Unfreundlichkeit, Vorbehalte und Unbereitschaft, mit Interviewer zusammenzuarbeiten. Bewerten Sie nur die Einstellung des Patienten gegenüber dem Interviewer, nicht seine Reaktionen gegenüber dem Interviewer. Teilen Sie die Beobachtungen über ablehnendes oder unkooperatives Verhalten außerhalb des Interviews mit.</p>	<p>18. Orientierungsstörungen Verwirrtheit oder mangelnde Fähigkeit Personen, Örtlichkeiten oder Zeit zuzuordnen.</p>
<p>1 2 3 4 5 6 7</p>	<p>1 2 3 4 5 6 7</p>
<p>Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!</p>	
<p>Summe: <input type="checkbox"/> DP <input type="checkbox"/> 2 ANER <input type="checkbox"/> 3 THOT <input type="checkbox"/> 4 ACTV <input type="checkbox"/> 5 HOST <input type="checkbox"/> 6 TOTAL</p>	<p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>Mittelwertscore: <input type="checkbox"/> :4 = <input type="checkbox"/> :4 = <input type="checkbox"/> :4 = <input type="checkbox"/> :3 = <input type="checkbox"/> :3</p>	<p><input type="checkbox"/> = <input type="checkbox"/> = <input type="checkbox"/> = <input type="checkbox"/></p>

Positiv- und Negativ-Syndrom Skala (PANSS) – Scoreblatt

1 = fehlt / nicht vorhanden
 2 = minimal / vorhanden
 3 = leicht
 4 = mäßig

5 = mäßig schwer
 6 = schwer
 7 = extrem

I. Positivskala (P)

P1	Wahnideen	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
P2	Formale Denkstörungen	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
P3	Halluzinationen	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
P4	Erregung	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
P5	Größenideen	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
P6	Mißtrauen / Verfolgungsideen	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
P7	Feindseligkeit	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7

II. Negativskala (N)

N1	Affektverflachung	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
N2	Emotionaler Rückzug	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
N3	Mangelnder affektiver Rapport	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
N4	Soziale Passivität / Apathie	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
N5	Schwierigkeiten beim abstrakten Denken	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
N6	Mangel an Spontaneität / Flüssigkeit der Sprache	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
N7	Stereotype Gedanken	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7

III. Skala der Allgemeinpsychopathologie (G)

G1	Sorge um die Gesundheit	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G2	Angst	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G3	Schuldgefühle	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G4	Anspannung	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G5	Manierismen und unnatürliche Körperhaltung	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G6	Depression	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G7	Motorische Verlangsamung	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G8	Unkooperatives Verhalten	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G9	Ungewöhnliche Denkinhalte	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G10	Desorientiertheit	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G11	Mangelnde Aufmerksamkeit	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G12	Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G13	Willensschwäche	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G14	Mangelnde Impulskontrolle	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G15	Selbstbezogenheit	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7
G16	Aktives soziales Vermeidungsverhalten	<input type="checkbox"/> - 1	<input type="checkbox"/> - 2	<input type="checkbox"/> - 3	<input type="checkbox"/> - 4	<input type="checkbox"/> - 5	<input type="checkbox"/> - 6	<input type="checkbox"/> - 7

CIPS Collegium Internationale Psychiatricae Sclorum	
HAMD Hamilton Depression Scale	
Anleitung Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!	
<p>1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)</p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0</p> <p>Nur auf Befragen geäußert <input type="checkbox"/> 1</p> <p>Vom Patienten spontan geäußert <input type="checkbox"/> 2</p> <p>Aus dem Verhalten zu erkennen (z. B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) <input type="checkbox"/> 3</p> <p>Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus <input type="checkbox"/> 4</p>	<p>7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten</p> <p>Keine Beeinträchtigung <input type="checkbox"/> 0</p> <p>Hält sich für leistungsfähig, schläft ein oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbys) und fühlt sich entsprechend <input type="checkbox"/> 1</p> <p>Verlust von Interesse an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbys), zwingt sich dazu <input type="checkbox"/> 2</p> <p>Schweres selbst geäußertes durch Lustlosigkeit, Müdigkeit und sprichwörtliche Entschlossenheit <input type="checkbox"/> 3</p> <p>Wendet sich nicht für seine Tätigkeiten auf oder leistet nur noch bei ärztlicher Behandlung Ziffer 3 ankreuzend <input type="checkbox"/> 3</p> <p>Weniger an der jetzigen Krankheit mit der Arbeit <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 ankreuzend, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann. <input type="checkbox"/> 4</p>
<p>2. Schuldgefühle</p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0</p> <p>Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben <input type="checkbox"/> 1</p> <p>Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und Sünden <input type="checkbox"/> 2</p> <p>Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn <input type="checkbox"/> 3</p> <p>Anklagende oder bedrohende akustisch oder optische Halluzinationen <input type="checkbox"/> 4</p>	<p>8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, verminderte Motorik)</p> <p>Denken und Denken normal <input type="checkbox"/> 0</p> <p>Leichte Verlangsamung bei der Exploration <input type="checkbox"/> 1</p> <p>Mittlere Verlangsamung bei der Exploration <input type="checkbox"/> 2</p> <p>Exploration schwierig <input type="checkbox"/> 3</p> <p>Ausgeprägter Stupor <input type="checkbox"/> 4</p>
<p>3. Suizid</p> <p>Keiner <input type="checkbox"/> 0</p> <p>Lebensüberdruß <input type="checkbox"/> 1</p> <p>Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod <input type="checkbox"/> 2</p> <p>Suizidgedanken oder entsprechende Äußerungen <input type="checkbox"/> 3</p> <p>Suizidversuche (jeder ernste Versuch) <input type="checkbox"/> 4</p>	<p>9. Erregung</p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0</p> <p>Zappeligkeit <input type="checkbox"/> 1</p> <p>Spielen mit den Fingern, Haaren usw. <input type="checkbox"/> 2</p> <p>Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können <input type="checkbox"/> 3</p> <p>Händerringen, Nägelbeißen, Haareraufen, Lippenbeißen usw. <input type="checkbox"/> 4</p>
<p>4. Einschlafstörung</p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0</p> <p>Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als 1/2 Stunde) <input type="checkbox"/> 1</p> <p>Regelmäßige Einschlafstörung <input type="checkbox"/> 2</p>	<p>10. Angst – psychisch</p> <p>Keine Schwierigkeit <input type="checkbox"/> 0</p> <p>Subjektive Spannung und Reizbarkeit <input type="checkbox"/> 1</p> <p>Sorgt sich um Nichtigkeiten <input type="checkbox"/> 2</p> <p>Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert <input type="checkbox"/> 3</p> <p>Ängste werden spontan vorgebracht <input type="checkbox"/> 4</p>
<p>5. Durchschlafen</p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0</p> <p>Patient klagt über häufiges Aufstehen <input type="checkbox"/> 1</p> <p>Schwaches Aufstehen (keine Mühlentleerung) <input type="checkbox"/> 2</p>	
<p>6. Schließen am Morgen</p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0</p> <p>Vorzeitiges Erwachen für nochmaliges Einschlafen <input type="checkbox"/> 1</p> <p>Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen <input type="checkbox"/> 2</p>	

© by Beltz Test GmbH, Göttingen · Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten · Best.-Nr. 04 034 30

8. Danksagung

Danken möchte ich zuallererst den Patienten, die sich bereit erklärt haben an der vorliegenden Untersuchung teilzunehmen. Ohne sie wäre auch diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Hans Förstl danke ich für die Überlassung des Themas, die Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Bei Dr. med. Andreas Birkhofer möchte ich mich für die außerordentlich geduldige Betreuung und Unterstützung sowie die Durchsicht und Korrektur der Arbeit bedanken.

Dr. med. Patricia Alger danke ich für die Überlassung der von ihr erhobenen Daten und die vielen hilfreichen Hinweise für meine eigene Arbeit.

Frau Dr. Monika Kriner möchte ich für die ausführliche, kompetente und geduldige Hilfe bei der statistischen Datenverarbeitung danken.

Herrn Zdenko Vesely gilt mein Dank für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft bei den Aktometern.

Herrn Dipl. Ing. Alexander Müller danke ich für die rasche und zuverlässige Weiterverarbeitung der EKG-Rohdaten.

Dem Hogrefe-Verlag möchte ich für die Überlassung von Fragebogen-Mustern für den Anhang danken.

Zu guter Letzt danke ich ganz besonders meinen Eltern für die langjährige finanzielle und seelische Unterstützung bei meinem Studium.