

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

**DAS KARDIOVASKULÄRE RISIKO  
SCHIZOPHRENER PATIENTEN:  
HERZFREQUENZVARIABILITÄT UND  
SCHIZOPHRENIE**

Patricia Maria Alger

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

2. Priv.-Doz. Dr. J. Mehilli

Die Dissertation wurde am 04.09.2008 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.03.2009 angenommen.

Gewidmet:  
meinem Vater

---

# 1. INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>- 3 -</b>
<b>2.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>- 7 -</b>
<b>3.</b>	<b>HERZFREQUENZVARIABILITÄT (HRV)</b>	<b>- 9 -</b>
3.1	EINFÜHRUNG	- 9 -
3.2	METHODEN ZUR BESTIMMUNG DER HRV	- 11 -
3.2.1	ZEIT-BASIERTE AUSWERTUNG („TIME DOMAIN ANALYSIS“)	- 11 -
3.2.2	FREQUENZBASIERTE AUSWERTUNG („FREQUENCY DOMAIN ANALYSIS“)	- 14 -
3.2.3	NICHT-LINEARE VERFAHREN	- 15 -
3.3	STABILITÄT UND RELIABILITÄT DER HRV	- 16 -
<b>4.</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>- 17 -</b>
4.1	TEILNEHMERBESCHREIBUNG	- 17 -
4.1.1	PATIENTEN	- 17 -
4.1.2	KONTROLLGRUPPE	- 19 -
4.1.3	SOZIODEMOGRAPHISCHE DATEN	- 20 -
4.2	FRAGEBÖGEN	- 22 -
4.2.1	EPPENDORFER SCHIZOPHRENIE INVENTAR (ESI)	- 22 -
4.2.2	„STATE-TRAIT-ANXIETY INVENTORY“ (STAI)	- 23 -
4.2.3	BECK DEPRESSIONS INVENTAR (BDI)	- 24 -
4.2.4	„CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS“ (CGI)	- 24 -
4.2.5	„BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE“ (BPRS)	- 25 -
4.3	LANGZEIT-EKG: 24 STD.	- 26 -
4.4	AKTOMETRIE	- 27 -
4.5	STATISTISCHE ANALYSE	- 28 -

---

<b>5.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>- 30 -</b>
<hr/>		
<b>5.1</b>	<b>UNMEDIZIERTE VERSUS MEDIZIERTE PATIENTEN / KONTROLLGRUPPE: UNVERBUNDENE STICHPROBE</b>	<b>- 30 -</b>
5.1.1	PSYCHOPATHOLOGIE	- 30 -
5.1.2	AKTOMETRIE	- 32 -
5.1.3	HERZFREQUENZ	- 36 -
5.1.4	HRV-KENNWERTE	- 38 -
<b>5.2</b>	<b>UNMEDIZIERTE VERSUS MEDIZIERTE PATIENTEN: VERBUNDENE STICHPROBE</b>	<b>- 40 -</b>
5.2.1	PSYCHOPATHOLOGIE	- 40 -
5.2.2	AKTOMETRIE	- 42 -
5.2.3	HERZFREQUENZ	- 45 -
5.2.4	HRV-KENNWERTE	- 46 -
<b>5.3</b>	<b>KONTROLLGRUPPE: ZEITPUNKT 1 VERSUS ZEITPUNKT 2</b>	<b>- 53 -</b>
5.3.1	AKTOMETRIE	- 53 -
5.3.2	HERZFREQUENZ	- 53 -
5.3.3	HRV-KENNWERTE	- 53 -
<b>6.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>- 55 -</b>
<hr/>		
<b>7.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>- 61 -</b>
<hr/>		
<b>8.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>- 63 -</b>
<hr/>		
<b>9.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>- 75 -</b>
<hr/>		
9.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 75 -
9.2	TABELLENVERZEICHNIS	- 77 -
9.3	FRAGEBÖGEN	- 79 -
<b>10.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>- 87 -</b>
<hr/>		

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
BMI	„Body Mass Index“
bpm	„beats per minute“; Herzschläge pro Minute
BPRS	„Brief Psychiatric Rating Scale“
CGI	„Clinical Global Impressions“
DC	„Deceleration Capacity“; Dezelerationskapazität
d. h.	das heißt
etc.	„et cetera“; und so weiter
EKG	Elektrokardiogramm
ESI	Eppendorfer Schizophrenie Inventar
et al.	„et alteri“; und andere
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
LF	„Low Frequency“
LVEF	„Left Ventricular Ejection Fraction“; Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Lg	Logarithmus
max.	Maximum
Med.	medizierte Patienten
mind.	mindestens
min.	Minimum
Min.	Minuten
m	Mittelwert

## 1. INHALTSVERZEICHNIS

---

Mon	Monate
NN-Intervalle	„Normal to Normal RR-Intervals“; Normalabstände zwischen zwei R-Zacken im Elektrokardiogramm
n. s.	nicht signifikant
N	Menge der natürlichen Zahlen
o. ä.	oder ähnliches
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PNN50	„Percentage of Differences in NN-Intervals>50ms“; 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 quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
RR-Intervalle	Abstände zwischen zwei R-Zacken im Elektrokardiogramm
RS	Realschulabschluss
SD	„Standard Deviation“; Standardabweichung
SDNN	„Standard Deviation of NN-Intervals“; Standardabweichung der NN-Intervalle
sog.	sogenannte/r/s
STAI	„State-Trait-Anxiety Inventory“
Tab.	Tabelle
TP	„Total Power“
u. a.	unter anderem
ULF	„Ultra Low Frequency“
Unmed.	unmedizierte Patienten
VLF	„Very Low Frequency“

## 2. EINLEITUNG

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stehen in den westlichen Industrieländern an erster Stelle der Sterblichkeitsstatistik. Jährlich sterben 0,1 bis 0,2 % der Bevölkerung an einem plötzlichen Herztod.

Im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung haben an Schizophrenie erkrankte Patienten durchschnittlich eine um zirka 20 % verringerte Lebenserwartung<sup>36, 36</sup>. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache schizophrener Frauen und Männer<sup>22, 36, 72</sup>. Die erhöhte kardiovaskulär bedingte Mortalität bei schizophrenen Patienten wird zum Teil durch eine ungünstige Lebensführung wie Nikotinabusus, ungesunde Ernährung und geringe körperliche Aktivität erklärt<sup>36</sup>. Davon unabhängig wird ein ungünstiger Einfluss der schizophrenen Erkrankung per se auf das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko diskutiert<sup>16, 84</sup>.

Psychische Erkrankungen wirken sich über das autonome Nervensystem auf das Herz-Kreislaufsystem aus: Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis sind mit einer erhöhten kardiovaskulär bedingten Mortalität assoziiert<sup>25, 36, 99</sup>.

Autonome Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten sind schon lange bekannt<sup>103</sup>. Beschrieben wird insbesondere eine sympathikotone Übererregung, welche sich beispielsweise in Form von Tachykardie<sup>59</sup> oder Hyperhidrosis<sup>23</sup> äußert.

Kardiovaskuläre Risiken bei schizophrenen Patienten unter antipsychotischer Behandlung werden derzeit ebenfalls intensiv diskutiert. Über den plötzlichen Herztod bei mit Neuroleptika behandelten Patienten wurde bereits in den frühen sechziger Jahren berichtet<sup>66, 76, 83</sup>. Es gibt mittlerweile viele Befunde, die den Einfluss der antipsychotischen Medikation auf das autonome Nervensystem beschreiben<sup>37</sup>. Antipsychotika können zu unspezifischen elektrokardiografischen Zeichen, zu AV-Überleitungsstörungen<sup>54</sup> bis hin zu ventrikulären Rhythmusstörungen mit der Gefahr des plötzlichen Herztodes führen<sup>5, 37, 85</sup>.

Das Risiko in der Allgemeinbevölkerung für einen plötzlichen Herztod steigt unter Antipsychotika auf das Dreifache und ist unabhängig von der Grunderkrankung<sup>92</sup>. Todesfälle bei medizierten schizophrenen Patienten wurden größtenteils durch ven-

## 2. EINLEITUNG

---

trikuläre Tachykardien verursacht, deren Entstehung vor allem auf eine autonome Dysregulation zurückzuführen ist<sup>37</sup>.

In der Kardiologie ist die Bestimmung der HRV zur Risikoprädiktion hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse etabliert. Dies gilt sowohl für kardial erkrankte<sup>7, 94</sup> als auch für initial asymptomatische Patienten<sup>101</sup>.

Der klinische Nutzen der HRV war bislang auf Grund der lediglich moderaten Korrelation der klassischen HRV-Kennwerte mit dem Mortalitätsrisiko eingeschränkt<sup>86</sup>.

In unserer Studie wurde erstmals die Dezelerationskapazität der Herzfrequenz („Deceleration Capacity“, DC) bei schizophrenen Patienten unter Antipsychotika-Therapie untersucht. Die Risikostratifizierung durch die DC erwies sich bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Auswurfraction als besonders präzise<sup>9</sup>. Die DC bietet sich somit gerade bei schizophrenen Patienten an, da diese in der Regel kardial asymptomatisch sind.

Ziel der Studie war es zu klären, welche Auswirkungen bei schizophrenen Patienten die Erkrankung per se, als auch eine an klinischen Gesichtspunkten orientierte Antipsychotika-Therapie auf das autonome Nervensystem hat.



### 3. HERZFREQUENZVARIABILITÄT (HRV)

#### 3.1 EINFÜHRUNG

Unter der HRV versteht man Schwankungen in der zeitlichen Abfolge normaler, vom Sinusknoten ausgehender Schläge des Herzens.

Erste Beobachtungen zum Phänomen der Herzfrequenzvariabilität (HRV) wurden bereits im dritten Jahrhundert n. Chr. festgehalten. Der chinesische Arzt Wang Shuhe analysierte in seinen Schriften verschiedene Puls-Typen <sup>105</sup>. Er betrachtete einen variablen Herzschlag als Zeichen guter Gesundheit. Mitte der sechziger Jahre wurde die HRV in der modernen Wissenschaft erstmals erwähnt. Hon und Lee beschrieben 1963 die klinische Relevanz der HRV im Rahmen der Geburtsheilkunde <sup>39</sup>. Bei einer Verschlechterung des fötalen Zustandes zeigten sie eine verminderte Variabilität der RR-Intervalle (Abstände zwischen zwei R-Zacken im Elektrokardiogramm), noch bevor ein pathologischer Herzfrequenzabfall registriert werden konnte. Einen Zusammenhang zwischen der HRV und der Prognose nach einem Myokardinfarkt konnten erstmals Wolf et al. nachweisen <sup>102</sup>. Sie leiteten bei Postmyokardinfarkt-Patienten jeweils ein EKG über 60 Sekunden ab und berechneten die Varianz der RR-Intervalle. Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität war mit einer erhöhten Letalität verbunden.

Eine kontinuierliche Aufzeichnung der periodischen Schwankungen der Herzfrequenz wurde durch die Entwicklung von leistungsfähigen Computern und der entsprechenden Software in den Folgejahren ermöglicht. Erstmals konnten HRV-Daten unter klinischen Bedingungen <sup>3, 27, 52</sup> ohne wesentliche physische und psychische Beeinflussung des Patienten <sup>12, 49</sup> aufgezeichnet werden. Der nicht-invasive Charakter des Verfahrens und die daraus resultierende Schmerz- und Risikofreiheit für den Patienten führten zu einer zunehmenden Verbreitung der HRV-Analyse. Dies gilt besonders in der Früherkennung von Krankheiten, welche das autonome Nervensystem beeinträchtigen.

### 3. HERZFREQUENZVARIABILITÄT

---

Die Analyse der HRV basiert auf der zeitlichen Abfolge von RR-Intervallen. Extrasystolen und Artefakte müssen von Sinusknotendepolarisationen unterschieden werden. Aus diesem Grund erfolgt eine Filterung der RR-Intervalle. Ein „absoluter Filter“ wird verwendet, um die Zeitserie von Artefakten zu befreien. RR-Intervalle werden akzeptiert, wenn sie länger als 200ms und kürzer als 2500ms sind. Um Extrasystolen zu entfernen, wird ein sog. „relativer Filter“ eingesetzt. Der Filter erkennt Extrasystolen vor allem durch ihre Vorzeitigkeit. Ein RR-Intervall wird akzeptiert, wenn seine Länge weniger als 20% vom vorherigen als auch vom nachfolgenden Intervall abweicht<sup>51</sup>.

Die HRV ist ein anerkannter Risikoparameter sowohl für die Gesamtletalität, als auch für die Inzidenz von anhaltenden Kammertachykardien und plötzlichem Herztod<sup>7, 51</sup>. Die HRV ist unabhängig von anderen Risikofaktoren wie der durchschnittlichen Herzfrequenz, der Anzahl von Extrasystolen sowie der klinischen und demographischen Charakteristika<sup>9</sup>.

Die HRV unterliegt Einflüssen des autonomen Nervensystems, das durch permanente Wechselwirkung zwischen der sympathischen (Transmittersubstanzen: Adrenalin und Noradrenalin) und der parasympathischen (Transmittersubstanz: Acetylcholin) Aktivität bestimmt wird. Zentrale Projektionen, insbesondere des präfrontalen und insulären Kortex sowie des limbischen Systems, wirken sich auf die HRV aus<sup>32, 98</sup>. Die Vermittlung erfolgt hauptsächlich über zentrale Serotonin-Rezeptoren<sup>80</sup>. Entscheidenden Anteil an der Konstanthaltung der Herz-Kreislaufregulation hat der Baroreflex<sup>38</sup>. Eine hohe HRV ist ein Zeichen für die erhaltene Adaptionfähigkeit des autonomen Nervensystems. Der Parasympathikus dominiert unter Ruhebedingungen mit seiner die Herzfrequenz senkenden Wirkung.

Sowohl endogene als auch exogene Störungen des sympatho-vagalen Gleichgewichts können die Länge eines RR-Intervalls verändern<sup>68</sup>. Eine hohe HRV ist ein Zeichen für die erhaltene Adaptionfähigkeit des autonomen Nervensystems. Erhöhte sympatho-adrenerge Aktivität führt zu einer Verminderung der HRV, ein Überwiegen des Parasympathikus zu einer Erhöhung<sup>94</sup>.

Hinsichtlich der sympatho-vagalen Balance besteht eine zirkadiane Periodik. So dominiert in den Morgenstunden der Sympathikus, während in der Nacht der Parasympathikus überwiegt<sup>28</sup>.

Zur Charakterisierung der HRV sind eine Reihe von Kennwerten etabliert.

Die „Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology“ legte die Bestimmung und die inhaltliche Bedeutung der gebräuchlichsten Kennwerte fest<sup>94</sup>.

Drei Kategorien von HRV-Kennwerten können grundsätzlich unterschieden werden: zeit- oder frequenzbasierte und nicht-lineare Verfahren.

## **3.2 METHODEN ZUR BESTIMMUNG DER HRV**

### **3.2.1 ZEIT-BASIERTE AUSWERTUNG („TIME DOMAIN ANALYSIS“)**

Das zeitbasierte Auswertverfahren kann statistisch oder geometrisch erfolgen. Die Analysen im Zeitbereich registrieren alle QRS-Komplexe sowie die normalen RR-Intervalle („Normal to Normal-Intervals“; NN-Intervalle), die durch Sinusknoten-Depolarisation entstanden sind.

#### **A) STATISTISCHE VERFAHREN**

Zeitbasierte HRV-Kennwerte werden durch eine statistische Analyse der Intervalle zwischen den einzelnen Herzschlägen (RR-Intervalle) bzw. ihrer Differenzen<sup>27, 75</sup> generiert. Die zeitbasierten Kennwerte der HRV gelten als globale Indikatoren der autonomen Aktivität. Grundlage der statistischen Auswertverfahren ist die Bestimmung der Abstände aufeinanderfolgender regulärer QRS-Komplexe. Intervalle zwischen zwei R-Zacken, die nicht auf einer Sinusknoten-Depolarisation beruhen, werden ausgeschlossen.

Der Mittelwert der Standardabweichung aller NN-Intervalle („Standard Deviation of NN-Intervals“: SDNN) ist ein häufig angegebenes Maß der HRV. Die SDNN beinhal-

### 3. HERZFREQUENZVARIABILITÄT

---

tet alle periodischen HRV-Komponenten. Die SDNN hat als prognostischer Faktor klinische Bedeutung in der ersten groß angelegten Studie zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos bei Postmyokardinfarkt-Patienten erlangt<sup>51</sup>.

Ein weiterer Parameter ist der Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom vorausgegangenen Intervall („Proportion of Differences in NN-Intervals>50ms“: PNN50). Differenzen unter 50ms werden hier nicht berücksichtigt. Eine hohe PNN50 ist Hinweis auf eine rasche und relativ ausgeprägte Änderung der Herzfrequenz. Grund dafür ist die parasympathische Modulation der Herzfrequenz, die innerhalb eines Schlags<sup>15, 48, 57</sup> erfolgen kann, während eine Reaktion auf den efferenten Sympathikus bis zu 20 Sekunden dauert<sup>53, 91, 100</sup>. Schnelle ( $\geq 0,15\text{Hz}$ ) Fluktuationen der Herzfrequenz sind deshalb hauptsächlich vagal determiniert<sup>3, 79, 91</sup>. Ein hoher PNN50-Wert ist ein Zeichen für einen hohen vagalen Tonus.

Die Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen („Root Mean Squares of Successive Differences“: RMSSD) ist ebenfalls ein wichtiger zeitbasierter Parameter. Die RMSSD steht für die Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender NN-Intervalle. Er ist vor allem für kurzfristige hochfrequente Schwankungen der Herzfrequenz sensitiv. Bei nicht Metronen-gestützter Atmung besitzt die RMSSD eine besondere Aussagekraft, da sie wenig durch respiratorische Schwankungen der Herzfrequenz beeinflusst wird<sup>77</sup>.

Tab. 1 zeigt eine Übersicht der im Text erläuterten Parameter des Zeitbereichs.

## B) GEOMETRISCHE VERFAHREN

Der Trianguläre Index der HRV (HRVi) ist der geometrische Parameter der HRV-Analyse im Zeitbereich. In einem Koordinatensystem wird die Länge der NN-Intervalle gegen die jeweilige Anzahl von NN-Abschnitten gleicher Länge aufgetragen. Der HRVi ist das Integral der Häufigkeitsverteilung der NN-Intervalle (Anzahl aller NN-Intervalle dividiert durch das Maximum der Häufigkeitsverteilung). Der Trianguläre Index wird besonders durch niedrige, langamplitudige Frequenzanteile beeinflusst, wodurch eine Aussage über die Gesamt-Herzfrequenzvariabilität in 24 Std.

### 3. HERZFREQUENZVARIABILITÄT

getroffen werden kann. Der Vorteil der Methode liegt in ihrer relativen Unempfindlichkeit gegenüber der Analysequalität normaler RR-Intervallzyklen<sup>94</sup>.

Variable	Einheit	Definition	Normwerte
SDNN	ms	Standardabweichung aller NN-Intervalle über 24 Std.	141 (±39)
PNN50	%	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom vorangegangenen Intervall	k. A.
RMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwertes aus den quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender NN-Intervalle pro Zeiteinheit	27 (±12)
HRVi	ms	Triangulärer Index der HRV	37 (±15)

**Tab.1:** Parameter aus dem Zeitbereich<sup>94</sup>

### 3.2.2 FREQUENZBASIERTE AUSWERTUNG („FREQUENCY DOMAIN ANALYSIS“)

Die frequenzbasierte Auswertung trennt die Herzfrequenzvariabilität mittels Spektralanalyse in ihre einzelnen, sich überlagernden Komponenten auf.

Die Spektralanalyse ist ein rechnerisches Verfahren, in dem aufeinanderfolgende RR-Intervalle gegen die Zeit aufgetragen werden; es entsteht ein sog. Intervalltachogramm. Das Signal wird in seine einzelnen Frequenzbestandteile aufgegliedert. Der prozentuale Anteil am gesamten Signal im Quadrat wird dann gegen die jeweilige Frequenz aufgetragen. Das mathematische Verfahren der „Diskreten Fourier Transformation“ wird für die computergestützte Auswertung eines Intervalltachogramms angewandt. Es entsteht ein Leistungsdichtespektrum mit verschiedenen Frequenzbändern unterschiedlicher Frequenz, Amplitude und Phase. In den einzelnen Frequenzbändern repräsentieren sich u. a. Teile des autonomen Nervensystems wie Sympathikus und Parasympathikus. Die „Fast-Fourier-Transformation“ (FFT) wird

### 3. HERZFREQUENZVARIABILITÄT

verwendet, um eine besonders hohe Bearbeitungsgeschwindigkeit zu erreichen. FFT hat den Vorteil, bei N-Datenpunkten nur einen Bruchteil der Rechenzeit zu benötigen. Als nachteilig stellt sich die hohe Artefaktanfälligkeit vor allem bei 24-Std.-Ableitungen heraus.

Das Leistungsdichtespektrum gibt die „Totale Power“ (TP) wieder. Die TP lässt sich in vier Frequenzbereiche unterteilen, denen folgende physiologische Einflüsse zugeordnet werden (s. Tab. 2).

HRV-Kennwerte	Frequenzintervall (Hz)	Definition / Einflüsse
HF-Bereich	0,15–0,40	- Indikator der Parasympathikus-Aktivität - Variation synchron zur Atemfrequenz
LF-Bereich	0,04-0,15	- Indikator der Sympathikus- (und auch der Parasympathikus-) Aktivität - Blutdruckschwankungen - Baroreflexaktivität
VLV-Bereich	0,0033-0,04	- Sympathikus (und auch Parasympathikus) - Schwankungen des peripheren Gefäßtonus, der Temperatur und der Atmung - endogene Katecholamine - Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ULV-Bereich	<0,0033	- zirkadiane Rhythmik - physische Aktivität

**Tab. 2:** Parameter aus dem Frequenzbereich <sup>94</sup>

Die HF-(„High Frequency“) Komponente kann beispielsweise durch direkte vagale Stimulation erhöht werden <sup>44</sup>. Nach Vagotomie ist sie nahezu verschwunden <sup>35</sup>. Viele Untersuchungen legen nahe, dass die HF-Komponente die respiratorisch bedingte vagale Modulation der Sinusarrhythmie (0,15Hz entsprechen 9 Atemzügen) reflektiert und ein Indikator für die vagale Aktivität ist <sup>71</sup>.

### 3. HERZFREQUENZVARIABILITÄT

---

An der Entstehung der LF-(„Low Frequency“) Komponente sind sympathische als auch parasympathische Modulationen beteiligt. Die Blockade kardialer sympathischer Efferenzen führt zu einer Reduktion, die sympathische Aktivierung zu einem Anstieg der LF-Komponente <sup>74</sup>.

Die VLF-(„Very Low Frequency“) Komponente wird hauptsächlich durch sympathische, aber auch parasympathische Aktivität beeinflusst. Weiterhin wirken sich Schwankungen des peripheren Gefäßtonus, der Temperatur und der Atmung, als auch endogene Katecholamine sowie das Renin-Angiotensin-System auf die VLF aus. Für Kurzeitaufzeichnungen (beispielsweise 5-Min.-Aufzeichnungen) eignet sich die Bestimmung der VLF nicht, da sie dann eine hohe Artefaktanfälligkeit aufweist <sup>94</sup>.

Die ULF-(„Ultra Low Frequency“) Komponente wird hauptsächlich durch zirkadiane Einflüsse und insbesondere durch physische Aktivität moduliert. ULF kann nur bei 24-stündigen EKG-Aufzeichnungen generiert werden.

Insgesamt ist zu beachten, dass 95% der gesamten Power die Komponenten ULF und VLF ausmachen.

#### 3.2.3 NICHT-LINEARE VERFAHREN

Die Methoden der nicht-linearen Dynamik wurden in der Mathematik und Physik zur Datenanalyse entwickelt. Unter anderem kann mit Hilfe nicht-linearer Verfahren erkannt werden, ob Daten ein deterministisches Prinzip zugrunde liegt oder ob sie durch einen Zufallsprozess erzeugt worden sind.

Der Herzrhythmus kann als ein dynamisches System mit unendlich vielen Freiheitsgraden angesehen werden, welches durch mechanische, rheologische, elektrophysiologische und neuronale Komponenten beeinflusst wird.

Das nicht-lineare Verfahren der PRSA-Bestimmung („Phase Rectified Signal Averaging“ <sup>10</sup>) eliminiert nicht-periodische Komponenten wie beispielsweise Artefakte. Dezelerations- und akzelerationsabhängige Modulationen der Herzfrequenzen werden quantifiziert. Die dezelerationsabhängigen Modulationen werden durch den Kennwert DC wiedergegeben. Die PRSA-Bestimmung ermöglicht zwischen vagalen und sympathischen Komponenten der HRV zu unterscheiden. Die DC gibt das Ausmaß der parasympathischen Aktivität wieder <sup>10</sup>.

## 3.3 STABILITÄT UND RELIABILITÄT DER HRV

HRV-Analysen, die auf EKG-Daten guter Qualität basieren, zeigen in der Regel eine gute Reproduzierbarkeit. Die Reproduzierbarkeit der HRV ist für gesunde Probanden sowohl in 5-Min.- als auch in 24-Std.-Ableitungen belegt worden<sup>40, 50, 55, 64, 86</sup>. Dimier-David et al. zeigten bei gesunden Personen, dass besonders die HF-Komponenten der HRV eine hohe intra- und interindividuelle Reproduzierbarkeit bei kurzen Zeitabständen (von einem Tag bis zu einem Monat) aufweisen<sup>24</sup>. Um die Aussagekraft der HRV beim Vergleich verschiedener Studien zu erhöhen, sollten nur Studien miteinander verglichen werden, welche die HRV aus gleich langen EKG-Abschnitten generiert haben. Dabei werden überwiegend 24-Std.-Indizes verwendet, um den Therapieverlauf bei psychotisch erkrankten Patienten zu beurteilen<sup>89</sup>.

Verschiedene Studien zeigten eine hohe Korrelation zwischen zeit- und frequenzbasierten Kennwerten bei Kurzaufzeichnungen<sup>47, 62</sup> insbesondere jedoch bei 24-Std.-Ableitungen<sup>43</sup>. Beispielsweise entspricht die SDNN der gesamten „Power“ (TP) der Spektralanalyse (Übersicht:<sup>94</sup>).

Um eine möglichst exakte Aussage über die HRV machen zu können, ist es sinnvoll „Schlaf“-Abschnitte aus den 24-Std.-Aufzeichnungen auszuwählen und diese separat auszuwerten, da während der Schlafzeit Einflüsse wie Aktivität, bewusste emotionale und kognitive Prozesse auf das autonome Nervensystem minimiert werden.

HRV-Kennwerte werden immer häufiger zur Risikoprädiktion hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität bei Postmyokardinfarkt-Patienten als auch bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien oder Herzinsuffizienz bestimmt<sup>46, 51, 69, 93</sup>. Einen Durchbruch auf diesem Gebiet konnten erstmals Bauer et al. in ihrer Studie verzeichnen<sup>9</sup>. Sie zeigten, dass der nicht-lineare HRV-Kennwert DC bezüglich der Mortalitätsprädiktion bei Postmyokardinfarkt-Patienten selbst dem bisherigen Goldstandard, der LVEF („Left Ventricular Ejection Fraction“; Linksventrikuläre Ejektionsfraktion) überlegen ist.



### **4. MATERIAL UND METHODIK**

#### **4.1 TEILNEHMERBESCHREIBUNG**

Unsere Langzeit-EKG-Studie setzte sich aus drei Untersuchungsgruppen zusammen. Wir verglichen 14 unmedizierte schizophrene Patienten sowohl mit 21 medizierten als auch mit einer aus 34 gesunden Probanden bestehenden Kontrollgruppe.

Von den 14 unmedizierten Patienten wählten wir sechs Patienten aus, bei denen wir nach zwei Wochen erneut ein Langzeit-EKG durchführten. Während der zwei Wochen wurden diese sechs Patienten mit einer antipsychotischen (Kombinations-) Therapie behandelt.

Bei 17 der 34 Probanden erfolgte nach sechs Wochen ebenfalls eine zweite Langzeit-EKG-Aufzeichnung.

##### **4.1.1 PATIENTEN**

In unserer Studie nahmen ausschließlich Patienten mit der Diagnose paranoider oder hebephrener Schizophrenie (ICD-10: F20.0; F20.1) teil. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems oder des autonomen Nervensystems, wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Z. n. Myokardinfarkt sowie Polyneuropathien jeder Genese. Ausgeschlossen wurden auch weitere psychische Erkrankungen, wie das Vorliegen einer Major-Depression, einer Suchterkrankung oder unmittelbar zurückliegender Substanzmissbrauch (außer Nikotin).

Daraufhin umfasste unser Patientenkollektiv insgesamt 35 Patienten (14 unmedizierte und 21 medizierte).

#### 4. MATERIAL UND METHODIK

Sieben der 14 unbehandelten Patienten hatten noch nie Antipsychotika erhalten; weitere sieben Patienten nahmen seit mindestens 16 Wochen keine psychopharmakologischen Medikamente zu sich.

21 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 10 Wochen Antipsychotika, welche seit mindestens drei Tagen bezüglich der Präparateauswahl als auch deren Dosierung konstant verabreicht wurden.

Die einzelnen, vom behandelnden Kliniker gegebenen Substanzen können aus Tabelle 3 entnommen werden. Die Mehrzahl der medizierten Patienten erhielt die Neuroleptika Olanzapin (11 Patienten) oder Risperidon (7 Patienten).

<b>Medikament</b>	<b>Durchschnittliche Tagesdosis (mg) *</b>	<b>Dosisbereich (mg)</b>	<b>N</b>
<b>Neuroleptikum</b>			
Olanzapin	19,1	10-30	11
Risperidon	3,1	1-6	7
Quetiapin	700	500-1000	3
Amisulprid	400	400	1
Aripiprazol	15	15	1
Ziprasidon	80	80	1
<b>Antidepressivum</b>			
Citalopram	26,7	20-40	3
<b>Benzodiazepin</b>			
Lorazepam	2,8	0,5-5	8
Diazepam	30	30	1
Zolpidem	8	8	1
Zopiclon	15	15	1

**Tab. 3:** Verordnete Medikamente (Mehrfachnennungen möglich) der 21 medizierten Patienten

\*Durchschnittliche Tagesdosis aller medizierten Patienten am Tag der EKG-Untersuchung

## 4. MATERIAL UND METHODIK

Bei sechs zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten führten wir eine 24-Std.-Langzeit-EKG-Untersuchung (ZP1: Zeitpunkt 1) durch, welche unter Antipsychotika-Therapie nach zwei Wochen (m 11,5 Tage; SD 1,76 Tage; ZP2: Zeitpunkt 2) wiederholt wurde (s. Tab. 4).

<b>Medikament</b>	<b>Durchschnittliche Tagesdosis (mg) *</b>	<b>Dosisbereich (mg)</b>	<b>N</b>
<b>Neuroleptikum</b>			
Risperidon	2,8	2-4	3
Amisulprid	350	300-400	2
Olanzapin	7,5	5-10	2
<b>Benzodiazepin</b>			
Zopiclon	7,5	7,5	2

**Tab. 4:** Verordnete Medikamente (Mehrfachnennungen möglich) der sechs im Longitudinalverlauf untersuchten Patienten

\*Durchschnittliche Tagesdosis aller medizierten Patienten am Tag der EKG-Untersuchung

### 4.1.2 KONTROLLGRUPPE

Als Kontrollgruppe untersuchten wir 34 gesunde Probanden. Die Probanden waren ohne jegliche psychische Erkrankung, was durch ein klinisches Interview inklusive Familienanamnese sowie durch die Selbstbeurteilungsskalen Eppendorfer Schizophrenie Inventar (ESI; s. 4.3.1), „State-Trait-Anxiety Inventory“ (STAI; s. 4.3.2) sowie Beck Depressions Inventar (BDI; s. 4.3.3) überprüft wurde.

## 4. MATERIAL UND METHODIK

Bei 17 der 34 gesunden Probanden wurden zwei Langzeit-EKGs, im Abstand von sechs Wochen (m 45,9 Tage; SD 13,9 Tage), durchgeführt.

Die erhobenen Messinstrumente ESI, STAI und BDI erwiesen sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten als unauffällig.

### 4.1.3 SOZIODEMOGRAPHISCHE DATEN

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienteilnehmer sind in Tab. 5 beschrieben. Während sich Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer bei den drei untersuchten Gruppen (unmedizierte und medizierte Patienten sowie Kontrollgruppe) nicht signifikant unterschieden, fanden sich in der Patientengruppe unter Antipsychotika-Therapie mehr Raucher und ein höherer „Body Mass Index“ (BMI).

	<b>Unmedizierte Patienten N=14</b>	<b>Medizierte Patienten N=21</b>	<b>Kontroll- gruppe N=34</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter [Jahre] (SD)</b>	36,4 (12,2)	30,9 (9,7)	36,8 (12,5)	n. s.*
<b>Männlich (%)</b>	10 (71,4)	15 (71,4)	15 (44,1)	n. s.**
<b>Raucher (%)</b>	3 (21,4)	14 (66,7)	5 (14,7)	0,005**
<b>BMI (SD)</b>	24,5 (3,8)	26,1 (5,2)	22,6 (3,8)	0,024*
<b>Krankheitsdauer [Jahre] (SD)</b>	4,3 (4,1)	4,7 (2,9)	/	n. s.#

**Tab. 5:** Soziodemographische Daten der Teilnehmer

SD = Standardabweichung

\* Kruskal-Wallis-Test;

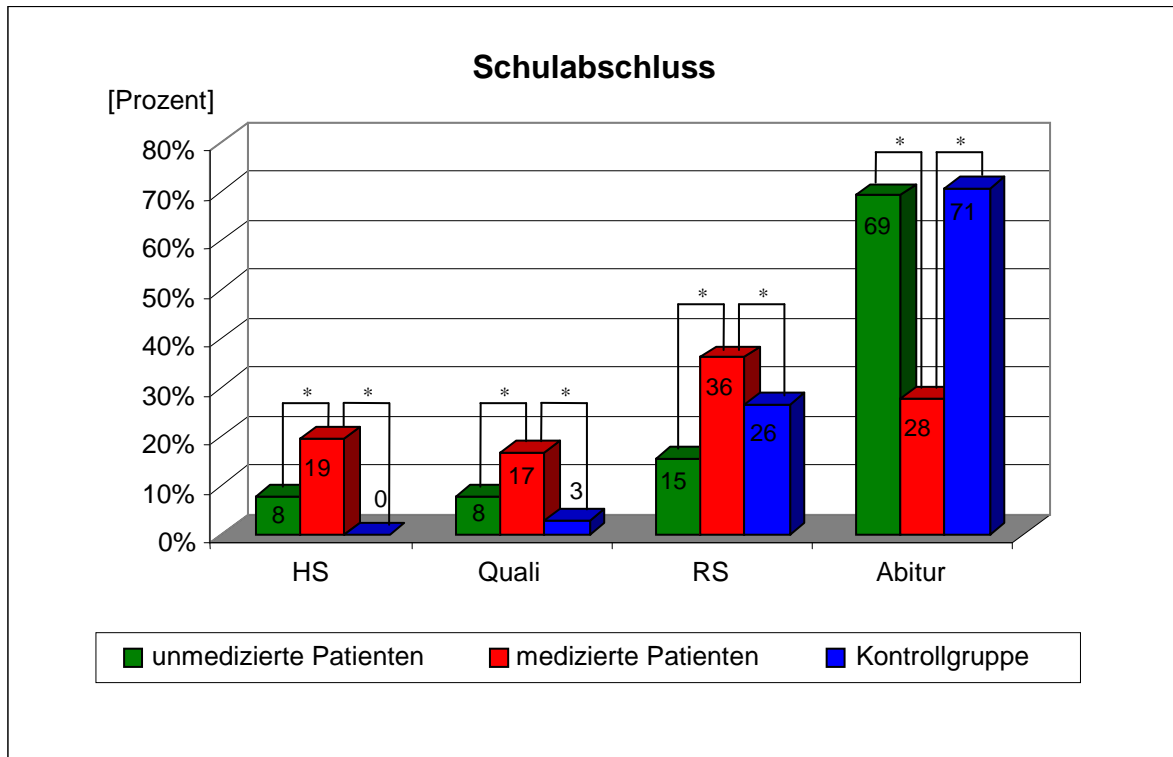
\*\* Chi-Quadrat-Test

# Mann-Whitney-U-Test

Bezüglich des Schulabschlusses zeigte sich, dass die medizierten Patienten häufiger über niedrigere Schulabschlüsse ( $p < 0,01$ ) verfügten, während unmedizierte bzw.

#### 4. MATERIAL UND METHODIK

Personen aus der Kontrollgruppe vermehrt einen höheren Schulabschluss besaßen (s. Abb. 1). Unmedizierte Patienten zeigten nahezu die gleichen Schulabschlüsse wie die Kontrollgruppe.



**Abb. 1:** Schulabschlüsse (HS: Hauptschule; Quali: qualifizierter Hauptschulabschluss; RS: Realschulabschluss sowie Abitur) mit prozentualer Angabe

\* Mann-Whitney-U-Test

Im Longitudinalvergleich schizophrener Patienten betrug das durchschnittliche Alter der sechs männlichen Patienten 33,8 (SD 7,8) Jahre. Von den sechs Patienten war einer Raucher. Der durchschnittliche BMI lag bei 25,2 (SD 3,8) und die durchschnittliche Krankheitsdauer bei 4,8 (SD 4,7) Jahren. Ein Patient besaß einen qualifizierten Hauptschulabschluss und ein weiterer Patient einen Realschulabschluss. Die vier restlichen Patienten verfügten über ein Abitur.

Bei den 17 gesunden Probanden der Kontrollgruppe, welche ebenfalls sequentiell untersucht wurden, handelte es sich um zehn weibliche sowie sieben männliche Personen. Das Durchschnittsalter betrug 36,1 Jahre (SD 12,1 Jahre). Unter den 17 Probanden waren drei Raucher. Der durchschnittliche BMI lag bei 22,8 (SD 4,9).

Ein Proband hatte die Hauptschule besucht, während vier weitere Personen einen Realschulabschluss bzw. zwölf Probanden das Abitur besaßen.

### 4.2 FRAGEBÖGEN

In unserer Studie verwendeten wir fünf Fragebögen. Es handelte sich dabei um drei Selbstbeurteilungsbögen (Eppendorfer Schizophrenie Inventar: ESI; „State-Trait-Anxiety Inventory“: STAI; Beck Depressions Inventar: BDI) und zwei Fremdbeurteilungsbögen („Clinical Global Impressions“: CGI; „Brief Psychiatric Rating Scale“: BPRS). Die beiden Fremdbeurteilungsbögen wurden durch den jeweils behandelnden Kliniker ausgefüllt.

#### 4.2.1 EPPENDORFER SCHIZOPHRENIE INVENTAR (ESI)

Das Eppendorfer Schizophrenie Inventar (ESI) ist ein Fragebogen zur quantitativen Erfassung subjektiver Phänomene, die besonders charakteristisch für die Schizophrenie sind. Dazu zählen bestimmte Störungen der Aufmerksamkeit und Wahrnehmung ebenso wie psychotische Symptome.

Das ESI differenziert dabei nicht nur zwischen schizophren erkrankten und psychisch gesunden Personen, sondern auch zwischen schizophrenen Patienten und klinischen Vergleichsgruppen (z.B. Patienten mit Depressionen oder Zwangsstörungen). Dies ist möglich, da das ESI ausschließlich Merkmale erhebt, die das unmittelbare Erleben des psychotischen Prozesses selbst widerspiegeln.

Unspezifische Symptome psychischer Störungen wie depressive Verstimmung oder Konzentrationsstörung -welche die Trennschärfe mindern können- werden nicht erfasst.

Das ESI ist als Kurzform (20 „Items“) und als Standardversion (40 „Items“) erhältlich.

## 4. MATERIAL UND METHODIK

Die „Items“ verteilen sich auf folgende faktorenanalytisch gewonnene Subskalen (s. Tab. 6): Aufmerksamkeits- und Sprachbeeinträchtigung, akustische Unsicherheit, Beziehungsideen und Wahrnehmungsabweichung<sup>65</sup>.

Die Kontrollskala Offenheit ist in der ESI-Standardversion als zusätzliche Skala enthalten.

Der Patient markiert auf einer Intensitätsskala von „stimmt genau“, „stimmt überwiegend“, „stimmt etwas“ bzw. „stimmt gar nicht“ die für ihn zutreffende Antwort.

Der Beurteilungszeitraum für die in unserer Studie verwendete ESI-Kurzform (s. 9.3.1) beträgt die letzten acht Tage vor dem EKG-Untersuchungszeitpunkt.

ESI-Kurzversion:	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:** Beurteilungsskala des Eppendorfer Schizophrenie Inventars (ESI)

### 4.2.2 „STATE-TRAIT-ANXIETY INVENTORY“ (STAI)

Ausgehend von der Differenzierung der Angst als Zustand und der Angst als Eigenschaft<sup>19</sup>, entwickelten Spielberger, Gorsuch und Lushene (1970) das „State-Trait-Anxiety Inventory“ (STAI). In unserer Untersuchung fand die 20 „Items“ beinhaltende Skala zur Erfassung von Angst als Zustand („State-Anxiety“; s. 9.3.2) Verwendung.

Zur Beantwortung der „Items“ sind die Intensitätsangaben „überhaupt nicht“ (1), „ein wenig“ (2), „ziemlich“ (3) und „sehr“ (4) anzukreuzen.

Die Beurteilung der Skalenform bezieht sich auf den Zeitpunkt der Testdurchführung. Sie eignet sich somit in besonderem Maße zur Verlaufsbeschreibung. Dabei gilt, je höher der Gesamtsummenwert ist, desto größer ist die Zustandsangst des Patienten.

### **4.2.3 BECK DEPRESSIONS INVENTAR (BDI)**

Das Beck Depressions Inventar (BDI) ist ein seit 40 Jahren international weit verbreitetes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades depressiver Symptomatik <sup>11</sup>. Es entstand durch klinische Beobachtungen depressiver Patienten. Die häufigsten Beschwerden sind zu 21 „Items“ zusammengefasst (u.a. traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Entschlussunfähigkeit, Schlafstörungen, Appetitverlust), welche sich keiner ätiologischen Theorie verpflichten. Innerhalb der „Items“ gibt es vier Graduierungen (0-3), die die Intensität der „Items“ beschreiben (s. 9.3.3). Die für die vorangegangenen sieben Tage am Meisten zutreffende Antwort ist anzukreuzen. Das BDI ist für psychisch gesunde und psychisch kranke Patienten valide und reliabel. Die Skala ist somit gut für Verlaufsuntersuchungen geeignet. Die Aussage des BDI bleibt von Lebensalter, Geschlecht und nosologisch-diagnostischer Eingruppierung des Patienten weitgehend unberührt. Die diskriminante Validität, d.h. die Trennung depressiver und anderer diagnostischer Gruppen, wird als sehr gut eingestuft <sup>34</sup>. Der Gesamtsummenwert korreliert mit dem Schweregrad der depressiven Symptomatik.

### **4.2.4 „CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS“ (CGI)**

Die „Clinical Global Impressions“ (CGI) wurden innerhalb der „Psychopharmacology Research Branch Collaborative Schizophrenia Studies“ entwickelt. Sie dienen zur Nutzen-Risiko-Bewertung bei der medikamentösen Behandlung psychisch Kranker und bestehen aus drei „Items“ (s. 9.3.4). Die Beurteilung erfolgt durch den behandelnden Arzt, der initial den Schweregrad der Krankheit, bezogen auf die Gesamtheit



der an Schizophrenie Erkrankten, einschätzt. Der Kliniker beurteilt ebenso den Heilungserfolg sowie die therapeutische Wirkung im Zeitverlauf.

Die ersten beiden Skalen enthalten jeweils sieben Antwortrubriken verschiedener Graduierung sowie eine Rubrik mit „nicht beurteilbar“. Das dritte „Item“ ermöglicht die Ermittlung eines Wirksamkeitsindex, der die Beeinträchtigung des therapeutischen Effekts der medikamentösen Behandlung durch das Auftreten von Nebenwirkungen angibt. Bei der Einschätzung der Zustandsänderung wird unterschieden zwischen der Beurteilung der Zustandsänderung insgesamt („Item“ 2) und der Veränderung, die nach Meinung des Beurteilers allein der Wirkung des verabreichten Medikaments zuzuschreiben ist („Item“ 3).

Die CGI ist gut für Verlaufsbeschreibungen geeignet. Die Beurteilung bezieht sich auf die Woche vor dem Untersuchungszeitpunkt. Dies gilt jedoch nur für Skala 1: Schweregrad der Erkrankung. Bei Skala 2 ist die Zustandsänderung seit Beginn der jeweiligen Behandlung zu berücksichtigen.

Für jede einzelne Skala gilt: je höher der Gesamtsummenwert, umso schwerwiegender die Symptomatik des Patienten.

### **4.2.5 „BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE“ (BPRS)**

Bei der „Brief Psychiatric Rating Scale“ (BPRS) handelt es sich um eine Fremdbeurteilungsskala, die als Kurzform aus zwei wesentlich umfangreicheren Skalen („Multidimensional Scale Rating Psychiatric Patients“: MSRPP; „Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale“: IMPS) hervorging.

Die Beurteilung erfolgt durch Psychiater oder Psychologen. Die Skala wurde in erster Linie für erwachsene hospitalisierte Patienten, insbesondere für Patienten mit Schizophrenie, entwickelt und eignet sich gut für Verlaufsbeschreibungen.

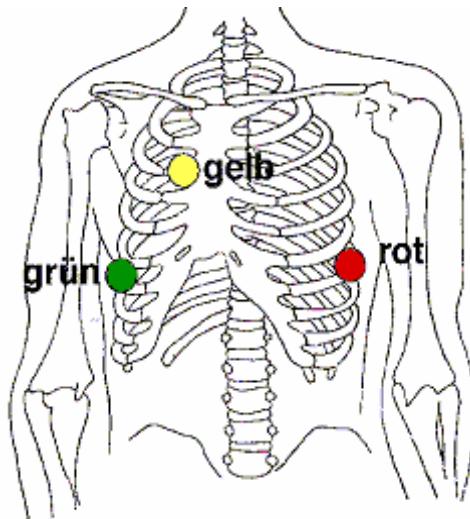
Die Skala besteht aus insgesamt 18 Items (s. 9.3.5), wobei jedes „Item“ sieben Ausprägungen von „nicht vorhanden“ (1) bis „extrem stark“ (7) aufweist. Aus den einzelnen „Items“ lassen sich fünf Faktorenwerte bilden: Angst / Depression, Anergie, Denkstörung, Aktivierung sowie Feindseligkeit / Misstrauen.

### 4.3 LANGZEIT-EKG: 24 STD.

Zur EKG-Aufzeichnung verwendeten wir die digitalen Langzeit-EKG-Rekorder „Life-card CF“ von der Firma „Reynolds Medizinische Elektronik GmbH“. Die gewonnenen Daten wurden auf einer „Compact Flashcard“ mit einem Aufzeichnungszeitraum von bis zu 48 Std. gespeichert.

Das Gerät verfügt über eine integrierte Stromversorgung (AAA Alkaline Batterien), so dass der Patient während der EKG-Aufzeichnung seinen täglichen Aktivitäten nachgehen konnte.

Zur Aufzeichnung eines Langzeit-EKGs wurden den zu untersuchenden Personen nach sorgfältiger Hautreinigung bzw. -rasur drei vorgelierte Einmal-Elektroden („Blue Sensor“) aufgeklebt (s. Abb. 2).



**Abb. 2:** Elektrodenposition zur EKG-Aufzeichnung über drei Kanäle

Die Elektroden waren mittels dreier separater Kabel mit dem Aufnahmerekorder verbunden. Zusätzlich wurden die Einmal-Elektroden mit hypoallergenen „Durapore“-Pflastern am Oberkörper befestigt, um einen ungehinderten Bewegungsspielraum zu

ermöglichen und Artefakte zu vermindern. Es wurde darauf hingewiesen, tägliche Arbeiten wie gewohnt zu verrichten.

Die Auswertung der EKG-Aufzeichnungen als auch die Berechnung der HRV-Kennwerte erfolgte elektronisch durch das kompatible Analysesystem „LibRASCH“ (Version 0.7.3). Zusätzlich wurde die Qualität der Aufzeichnungsdaten manuell durch erfahrene medizinisch-technische Assistenten überprüft.

### 4.4 AKTOMETRIE

Das Bewegungsausmaß während der EKG-Aufzeichnung wurde mittels Aktometer der Firma „Gefatec GmbH“ aufgezeichnet.

Das Aktometer wurde während der gesamten EKG-Untersuchungsdauer, in unserem Fall 24 Std., am Handgelenk des nicht-dominanten Armes (beispielsweise bei Rechtshändern am linken Handgelenk) getragen.

Die Geräte sind armbandgroß (Gehäuse 34x52x12 mm) und bequem zu tragen, so dass alltägliche Aktivitäten nicht behindert wurden. Ein Aktometer bestand aus drei Piezokristallen, die als Beschleunigungsaufnehmer dienten. Je niedriger die Sensitivitätsschwelle des Aktometers ist, umso eher werden kleine Bewegungen detektiert. Eine höhere Sensitivitätsschwelle hingegen erfasst lediglich größere Bewegungen und erleichtert somit das Erkennen von Schlafzeiten.

In Zeitintervallen von 60 Sekunden speicherte ein Chip im Aktometer Daten über die Art und Dauer der Bewegung. Dabei waren die Aufzeichnungskanäle für die Originalkurve der Bewegung in x-y-z-Richtungen getrennt. Die Messergebnisse der Kanäle wurden anschließend mit Hilfe des Computerprogramms „Aktiplot“ (Version 1.3) integriert, summiert und ausgewertet.

Die so gewonnenen Aktometerdaten erlauben Rückschlüsse auf die Ruhe-Aktivitäts-Verteilung sowie die Schlafzeiten der untersuchten Personen.

Erfolgt ein Abgleich zwischen Aktometerdaten und persönlichen Angaben der untersuchten Personen, so unterscheidet sich die Detektion der tatsächlichen Schlafdauer bei Patienten mit Schlafstörungen nicht von Werten der Polysomnographie (Korrelation 0,92; <sup>56</sup>).

Zur Plausibilitätskontrolle erfassten wir die von den Teilnehmern notierten Schlafzeiten. Nach erfolgreichem Abgleich der Aktometerdaten und der Patientenangaben, bestimmten wir aus unserer Langzeit-EKG-Aufzeichnung jeweils einen vierstündigen „Wach“- bzw. „Schlaf“-Abschnitt. Neben den Patientenangaben wurde bei der Auswahl des „Wach“-Abschnitts“ auf durchgehende Aktivität (Aktometrie: Beschleunigung mind. 57/min.) sowie bei der Bestimmung des „Schlaf“-Abschnitts auf Kontinuität des Schlafs (Aktometrie: einzelne Beschleunigungen bis max. 15/min) geachtet.

### 4.5 STATISTISCHE ANALYSE

Im Zuge der anamnestischen Datenanalyse wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, um bivariate Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen (Geschlecht, Raucherstatus, Schulabschluss) zu untersuchen. Zur Beschreibung der Daten wurden absolute und relative (Prozent) Häufigkeiten angegeben.

Für stetige Variablen der Anamnesedaten (Alter, BMI, Erkrankungsdauer) sowie für die psychometrischen Variablen (ESI, STAI, BDI, CGI, BPRS) als auch für die Aktometriedaten bzw. Herzfrequenzwerte berechneten wir die Mittelwerte und Standardabweichungen. Für Mehrgruppenvergleiche stetiger Variablen verwendeten wir den Kruskal-Wallis-Test bzw. für paarweise Gruppenvergleiche den Mann-Whitney-U-Test.

Mehrgruppenvergleiche der HRV-Kennwerte unverbundener Stichproben wurden mittels univariater, einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

Die Varianzanalyse setzt die Normalverteilung der Variablen voraus. Da für die HRV-Kennwerte die Normalverteilungsannahme nicht verifiziert werden konnte, wurde eine Lg-Transformation vorgenommen, um eine entsprechende Näherung (Normalverteilung) zu erhalten.

Für paarweise Gruppenvergleiche unverbundener Stichproben wurden zusätzlich Post-hoc-Analysen durchgeführt. Lag Varianzgleichheit in den Gruppen vor, wurde der Scheffé-Test verwendet. War dies nicht der Fall, wurde der Tamhane-Test angewendet. Um den multiplen Einfluss verschiedener Parameter / Kovariablen auf metrische Zielgrößen zu untersuchen, wurden lineare Regressionsmodelle berechnet

#### 4. MATERIAL UND METHODIK

---

(ANCOVA). Dieser Modellansatz erlaubt insbesondere die Adjustierung von Gruppeneffekten bezüglich Störvariablen.

Für Longitudinalvergleiche wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewandt.

Alle Berechnungen wurden mit dem statistischen Software Programm SPSS® („Statistical Product and Service Solutions®“; Version 15.0) durchgeführt. Ein Testergebnis wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  betrug.

Für die graphische Darstellung wurden Streu- und Liniendiagramme verwendet.

## **5. ERGEBNISSE**

### **5.1 UNMEDIZIERTE VERSUS MEDIZIERTE PATIENTEN / KONTROLLGRUPPE: UNVERBUNDENE STICHPROBE**

#### **5.1.1 PSYCHOPATHOLOGIE**

Die beiden voneinander unabhängigen Gruppen, unmedizierte und medizierte Patienten, unterschieden sich nicht bezüglich des Schweregrades der klinischen Symptomatik (s.Tab.7).

Dies gilt sowohl für die Selbsteinschätzung der Patienten, welche anhand von ESI, STAI sowie BDI durchgeführt wurde, als auch für die durch den behandelnden Arzt mittels CGI und BPRS erfolgte Fremdeinschätzung.

Unmedizierte Patienten gaben im Rahmen des ESI an, neben Aufmerksamkeits- und Sprachbeeinträchtigung, besonders unter Beziehungsideen zu leiden. Im Normalbereich bewegten sich die Angaben zur akustischen Unsicherheit sowie zur Wahrnehmungsabweichung.

Medizierte Patienten wiesen bezüglich Aufmerksamkeits- und Sprachbeeinträchtigung sowie Beziehungsideen vergleichbar hohe Werte wie die unmedizierten Patienten auf. Darüber hinaus zeigten die Behandelten auffällige Befunde im Bereich akustischer Unsicherheit. Die Angaben der medizierten Patienten zur Wahrnehmungsabweichung lagen innerhalb des Normbereiches.

Zustandsangst (STAI) oder Depression (BDI) wurden bei den unbehandelten als auch bei den behandelten Patienten in gleichem Umfang beschrieben.

Der behandelnde Arzt beobachtete ebenfalls keinen signifikant unterschiedlichen Krankheitsschweregrad (CGI) in den beiden Untersuchungsgruppen. Ebenso verhielt

## 5. ERGEBNISSE

es sich mit allen Subskalen des BPRS (Angst / Depression, Anergie, Denkstörung, Aktivierung, Feindseligkeit / Misstrauen).

Test-Subskalen	Unmedizierte Patienten	Medizierte Patienten	p*
<hr/>			
<b>ESI:</b>	<b>N=10</b>	<b>N=12</b>	
Aufmerksamkeits- / Sprachbeeinträchtigung	3,50 (3,63)	2,75 (2,63)	n. s.
Akustische Unsicherheit	2,00 (3,16)	2,17 (1,99)	n. s.
Beziehungsideen	3,60 (4,12)	3,83 (3,56)	n. s.
Wahrnehmungsabweichung	1,50 (3,47)	1,58 (1,78)	n. s.
<hr/>			
<b>STAI:</b>	<b>N=10</b>	<b>N=13</b>	
Zustandsangst	50,90 (4,61)	43,70 (10,10)	n. s.
<hr/>			
<b>BDI:</b>	<b>N=11</b>	<b>N=13</b>	
Summe	15,82 (9,05)	10,08 (8,48)	n. s.
<hr/>			
<b>CGI:</b>	<b>N=13</b>	<b>N=21</b>	
Krankheitsschweregrad	6,50 (0,80)	6,10 (0,83)	n. s.
<hr/>			
<b>BPRS:</b>	<b>N=12</b>	<b>N=12</b>	
Angst / Depression	3,94 (0,83)	3,86 (0,62)	n. s.
Anergie	2,48 (0,73)	2,92 (0,66)	n. s.
Denkstörung	3,33 (0,85)	3,13 (1,24)	n. s.
Aktivierung	3,08 (0,99)	2,94 (1,00)	n. s.
Feindseligkeit / Misstrauen	3,19 (0,77)	2,97 (1,09)	n. s.

**Tab. 7:** ESI, STAI, BDI, CGI und BPRS mit Mittelwert und Standardabweichung bei unmedizierten und medizierten Patienten

\*Mann-Whitney-U-Test

## 5.1.2 AKTOMETRIE

### A) „WACH“- UND „SCHLAF“-ZEITEN

Die Bestimmung der „Wach“-Abschnitte bei unmedizierten und medizierten Patienten sowie der gesunden Kontrollgruppe erfolgte in Zeitintervallen von 7:00 bis 22:00 Uhr bzw. der „Schlaf“-Abschnitte von 22:50 bis 7:50 Uhr (s. Tab.8).

Zeitabschnitt	Unmedizierte Patienten (Uhrzeit)	Medizierte Patienten (Uhrzeit)	Kontroll- gruppe (Uhrzeit)	p*
<i>"Wach"-Intervall</i>		7:00 - 22:00		
<b>Beginn</b>	11:07	10:36	10:43	n. s.
<b>Ende</b>	15:07	14:36	14:43	n. s.
<i>"Schlaf"-Intervall</i>		22:50 - 7:50		
<b>Beginn</b>	01:39	01:14	01:54	n. s.
<b>Ende</b>	05:39	05:14	05:54	n. s.

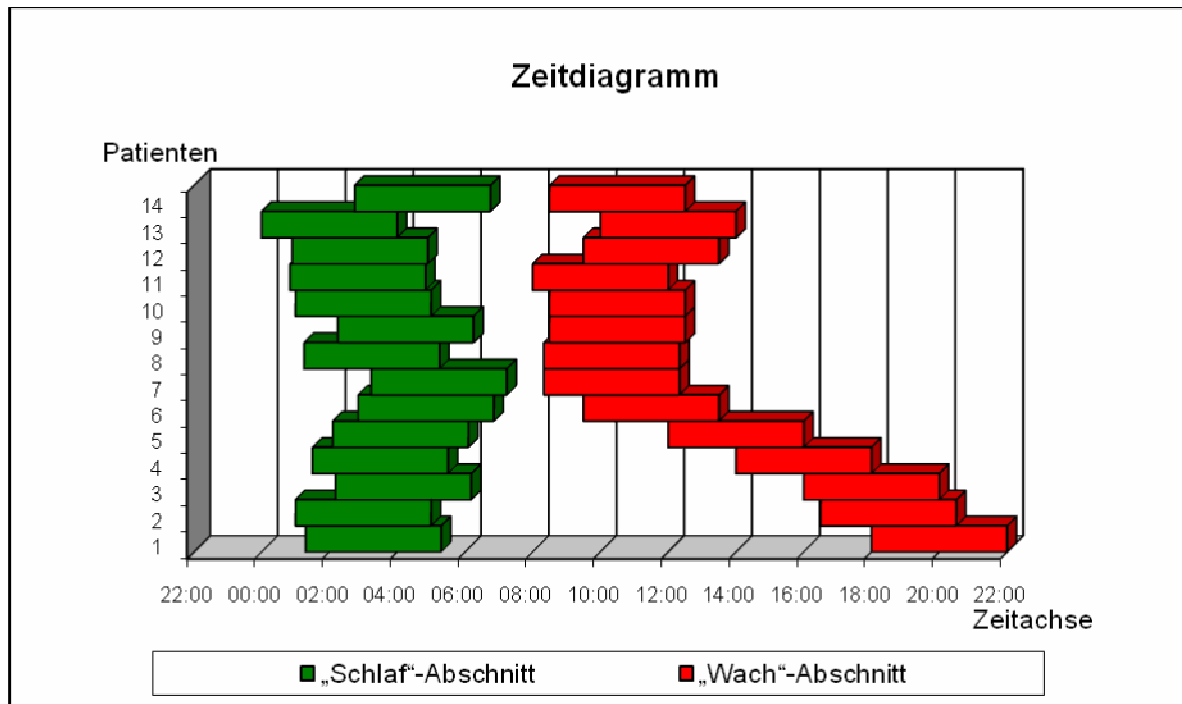
**Tab. 8:** Durchschnittlich ausgewählte „Wach“- bzw. „Schlaf“-Abschnitte bei unmedizierten und medizierten Patienten sowie der gesunden Kontrollgruppe

\*Kruskal-Wallis-Test

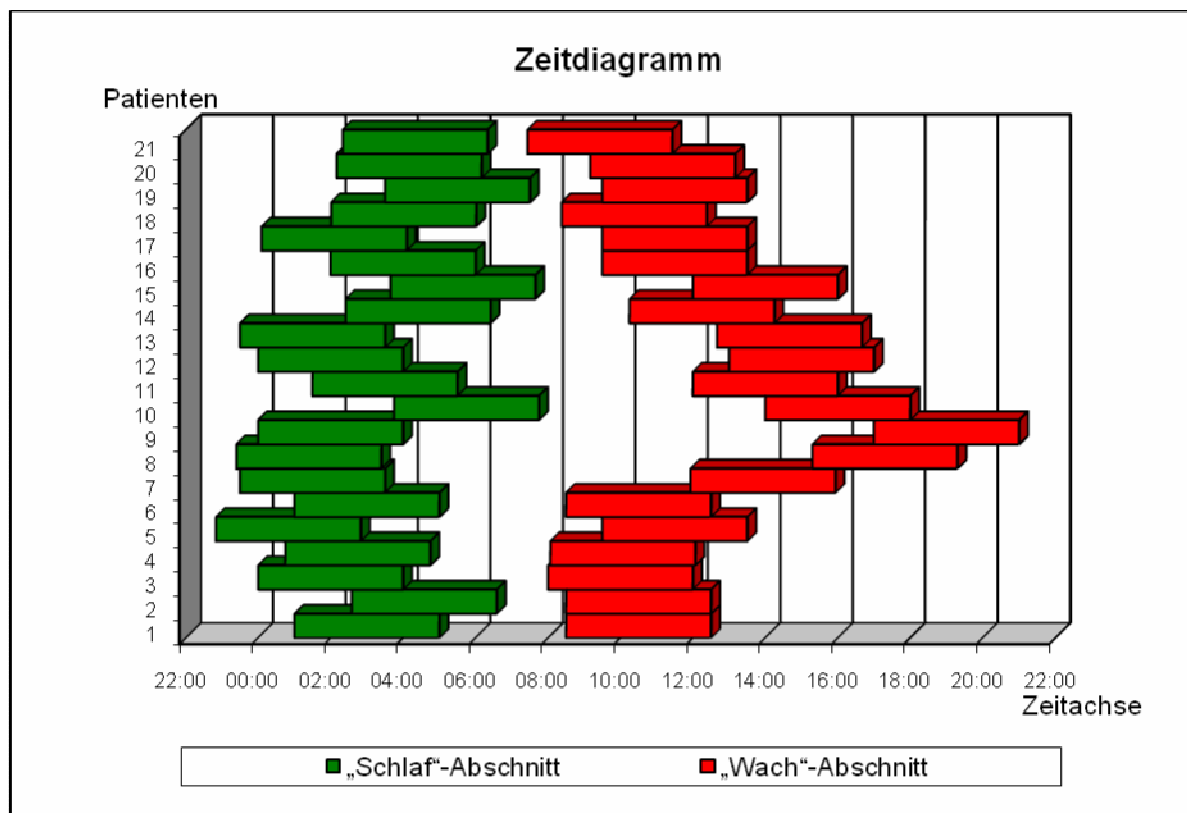
Eine detaillierte Übersicht über die Auswahl der jeweiligen vierstündigen „Wach“- bzw. „Schlaf“-Abschnitte zeigt für unmedizierte Patienten Abb. 3, für medizierte Patienten Abb. 4 sowie für die gesunde Kontrollgruppe Abb. 5.



## 5. ERGEBNISSE

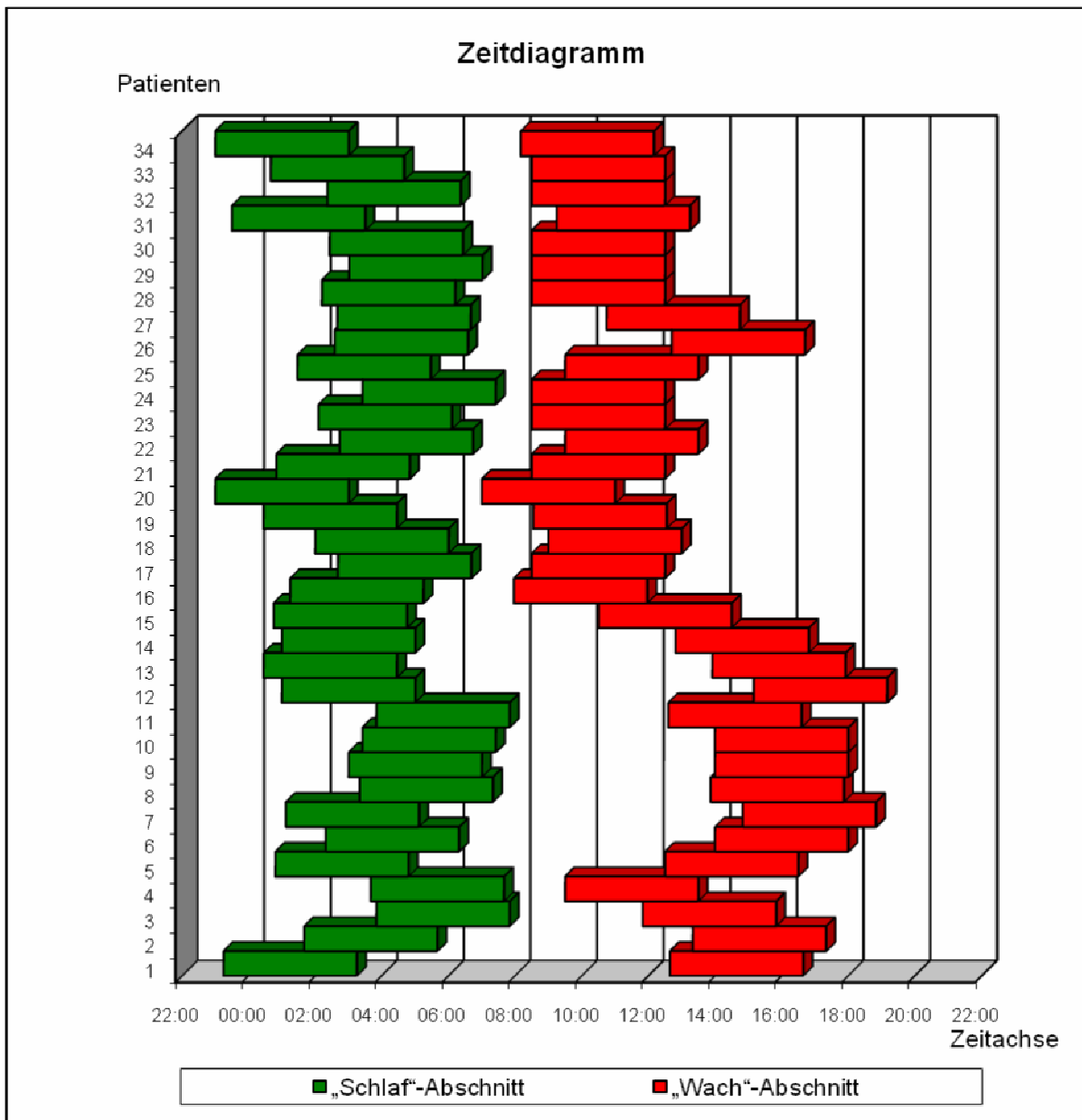


**Abb. 3:** Übersicht der ausgewählten vierstündigen „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte bei unmedizierten schizophrenen Patienten



## 5. ERGEBNISSE

**Abb. 4:** Übersicht der ausgewählten vierstündigen „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte bei medizierten schizophrenen Patienten

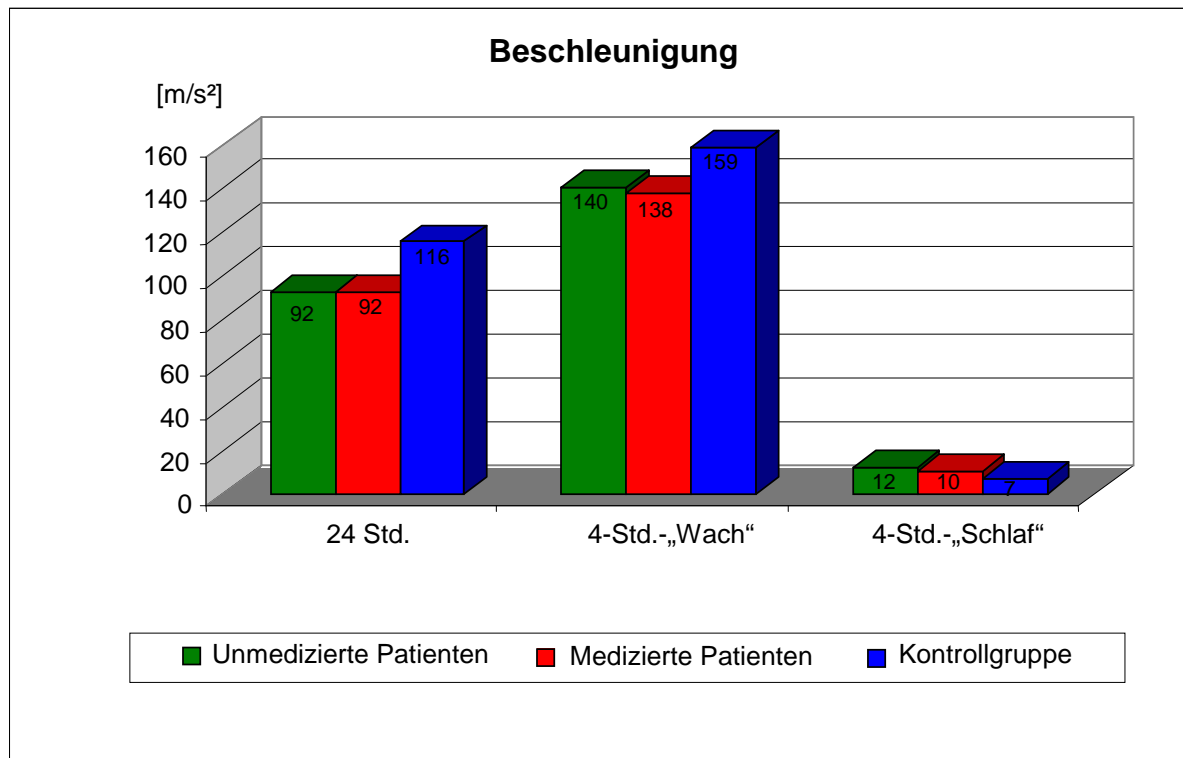


**Abb. 5:** Übersicht der ausgewählten vierstündigen „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte der gesunden Kontrollgruppe

## B) BESCHLEUNIGUNG

Die mittels Aktometrie bestimmte Aktivität zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen unmedizierten und medizierten Patienten sowie der Kontrollgruppe (s. Abb. 6).

Über den Zeitraum von 24 Std. sowie dem vierstündigen „Wach“-Abschnitt bewegte sich die Kontrollgruppe verglichen mit den beiden Patientengruppen zwar am Meisten, ein signifikanter Unterschied konnte allerdings nicht verzeichnet werden. Im „Schlaf“-Abschnitt war die größte Aktivität bei den Unmedizierten zu beobachten.



**Abb. 6:** Durchschnittliche Beschleunigung [m/s<sup>2</sup>] über 24 Std. als auch über 4-Std.-„Wach“ sowie 4-Std.-„Schlaf“ bei unmedizierten und medizierten Patienten sowie der gesunden Kontrollgruppe

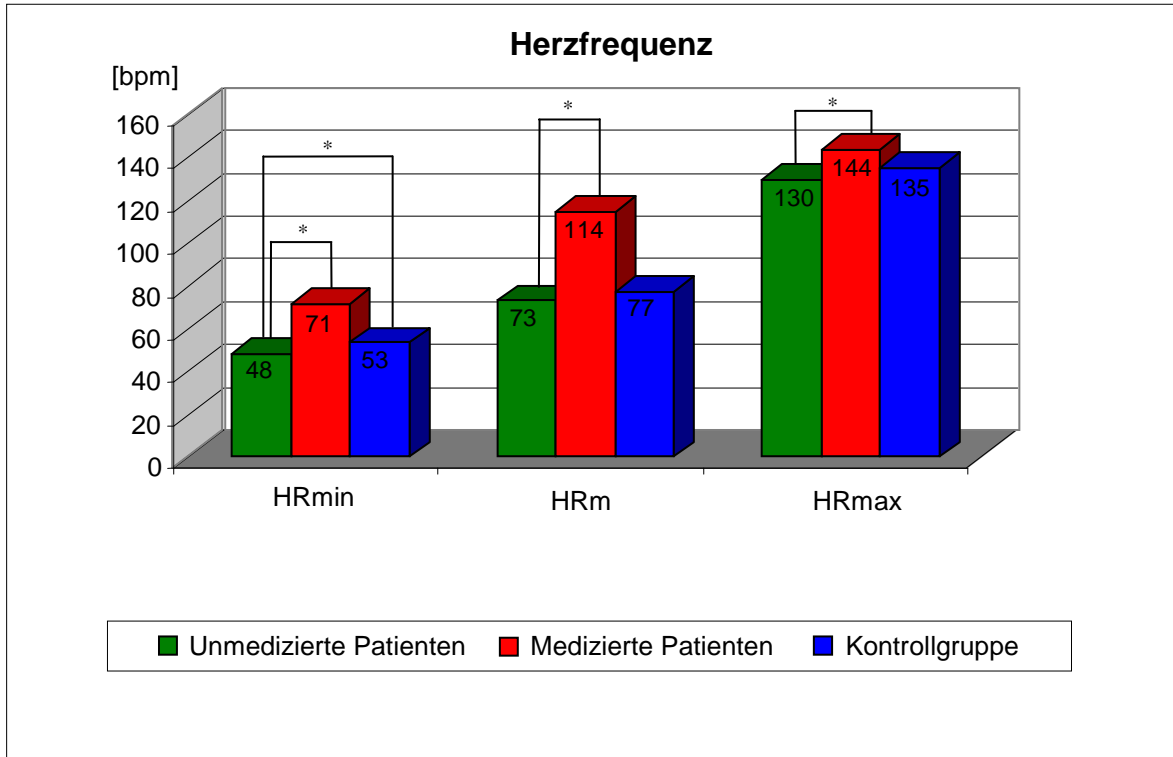
### 5.1.3 HERZFREQUENZ

Beim Vergleich der unmedizierten und medizierten Patienten sowie der gesunden Kontrollgruppe (s. Abb. 7) zeigte sich bezüglich der minimalen als auch der durchschnittlichen Herzfrequenz ein signifikanter Unterschied (HRmin  $p=0,004$ ; HRm  $p=0,005$ ).

Der Paarvergleich unmedizierte Patienten versus Kontrollgruppe ergab eine signifikant verminderte minimale Herzfrequenz auf Seiten der Unmedizierten ( $p=0,015$ ). Die durchschnittliche sowie die maximale Herzfrequenz waren bei den Unbehandelten, verglichen mit der Kontrollgruppe, erniedrigt.

Verglich man die unmedizierten mit den medizierten Patienten, so zeigte sich bei den Behandelten eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz (HRmin:  $p=0,003$ ; HRm:  $p=0,020$ ; HRmax:  $p=0,044$ ).

## 5. ERGEBNISSE



**Abb. 7:** Minimale, durchschnittliche und maximale Herzfrequenz über 24 Std. bei unmedizierten und medizierten Patienten sowie gesunder Kontrollgruppe

\* Mann-Whitney-U-Test

### 5.1.4 HRV-KENNWERTE

Alle untersuchten zeit- und frequenzbasierten Kennwerte der HRV als auch die DC unterschieden sich nicht zwischen den unbehandelten Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Dies gilt sowohl für die 24-Std.-Auswertung als auch für die jeweiligen vierstündigen „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte (s. Tab. 8).

Adjustierte man die HRV-Kennwerte um die Kovariablen Alter, Geschlecht, Raucherstatus sowie BMI, konnte in der 24-Stunden-Auswertung ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Eine Ausnahme stellten hierbei die VLF und die HF in der 24-Std.-Auswertung sowie die RMSSD in der „Schlaf“-Auswertung dar.

Medizierte Patienten wiesen im 24-Std.-Intervall eine Verminderung der HRV-Kennwerte auf, die mit vagaler Aktivität assoziiert sind (RMSSD, PNN50), während die Indikatoren der globalen HRV gegenüber den unbehandelten Patienten unverändert waren. Im „Schlaf“-Abschnitt zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion der HRV-Werte auf Seiten der Behandelten im Vergleich mit den Unbehandelten in allen HRV-Kennwerten sowie der DC.

Adjustierte man die HRV-Kennwerte um die Kovariablen Alter, Geschlecht, Raucherstatus sowie BMI blieb die signifikante Minderung der HRV bei den Behandelten im Vergleich mit den Unbehandelten bestehen.

## 5. ERGEBNISSE

HRV-Kennwerte:	Unmedizierte Patienten N=14	Medizierte Patienten N=21	Kontrollgruppe N=34	F	p*	Post-hoc Unmediziert x Kontrolle	Post-hoc Unmediziert x Mediziert	
<b>24 Std.</b>						<b>p</b>	<b>p</b>	<b>*p adjustiert</b>
Lg SDNN	2,22	2,21	2,17	2,38	n. s.	/	/	/
Lg HRVi	1,62	1,55	1,60	1,65	n. s.	/	/	/
Lg RMSSD	1,53	1,36	1,46	4,00	0,023	n. s.	0,016	0,009
Lg PNN50	1,02	0,40	0,81	4,93	0,010	n. s.	0,015	0,007
Lg TP	4,47	4,24	4,36	3,47	0,037	n. s.	0,041	0,023
Lg ULF	4,39	4,18	4,29	2,5	n. s.	/	/	/
Lg VLF	3,50	3,12	3,34	10,14	<0,001	n. s.	<0,001	<0,001
Lg LF	2,98	2,69	2,87	6,78	0,002	n. s.	0,002	0,001
Lg HF	2,58	2,10	2,36	5,98	0,004	n. s.	0,005	0,002
DC	8,45	5,69	8,26	4,71	0,012	n. s.	n. s.	n. s.
<b>4-Std.-, „Wach“</b>								
Lg SDNN	1,96	1,89	1,97	1,68	n. s.	/	/	/
Lg HRVi	1,42	1,32	1,44	4,00	0,023	n. s.	n. s.	n. s.
Lg RMSSD	1,41	1,29	1,41	3,56	0,034	n. s.	n. s.	n. s.
Lg PNN50	0,66	0,24	0,62	3,04	n. s.	/	/	/
Lg TP	3,86	3,72	3,86	1,56	n. s.	/	/	/
Lg ULF	3,60	3,57	3,60	0,06	n. s.	/	/	/
Lg VLF	3,27	3,01	3,28	6,58	0,002	n. s.	0,004	0,013
Lg LF	2,83	2,65	2,90	4,99	0,010	n. s.	n. s.	n. s.
Lg HF	2,12	1,91	2,19	3,30	0,043	n. s.	n. s.	n. s.
DC	7,90	5,65	8,23	6,08	0,004	n. s.	n. s.	n. s.
<b>4-Std.-, „Schlaf“</b>								
Lg SDNN	2,00	1,81	1,94	8,67	<0,001	n. s.	0,001	<0,001
Lg HRVi	1,40	1,19	1,32	8,78	<0,001	n. s.	0,001	<0,001
Lg RMSSD	1,68	1,44	1,57	5,27	0,008	n. s.	0,009	0,001
Lg PNN50	1,37	0,62	1,13	8,21	0,001	n. s.	0,002	<0,001
Lg TP	3,94	3,55	3,81	8,73	<0,001	n. s.	0,001	<0,001
Lg ULF	3,56	3,16	3,38	4,71	0,012	n. s.	0,015	0,005
Lg VLF	3,47	3,10	3,39	8,88	<0,001	n. s.	0,003	<0,001
Lg LF	2,99	2,65	2,91	9,66	<0,001	n. s.	0,001	<0,001
Lg HF	2,67	2,12	2,46	6,50	0,003	n. s.	0,005	<0,001
DC	10,58	6,84	9,79	5,35	0,007	n. s.	0,021	<0,001

**Tab. 9:** Mittelwert, ANOVA und Post-hoc-Analysen für unmedizierte schizophrene Patienten, medizierte schizophrene Patienten und gesunde Kontrollgruppe

\*Adjustiert Alter, Geschlecht, Raucherstatus und BMI (ANCOVA)

## **5.2 UNMEDIZIERTE VERSUS MEDIZIERTE PATIENTEN: VERBUNDENE STICHPROBE**

### **5.2.1 PSYCHOPATHOLOGIE**

Psychopathologisch zeichnete sich im longitudinalen Vergleich sowohl in der Selbst- als auch in der Fremdeinschätzung eine Besserung der klinischen Symptomatik ab (s. Tab.9).

Zu Beginn der Untersuchung (ZP1) gaben die Patienten im Rahmen des Eppendorfer Schizophrenie Inventars an, neben Aufmerksamkeits- und Sprachbeeinträchtigung besonders unter Beziehungsideen zu leiden. Im zweiwöchigen Zeitverlauf (ZP2) war gemäß den Patientenangaben lediglich ein Trend zu niedrigeren Werten in den erwähnten Subskalen erkennbar, der jedoch kein signifikantes Niveau erreichte. Die Angaben zur akustischen Unsicherheit sowie zur Wahrnehmungsabweichung rangierten zu beiden Messungszeitpunkten im Normbereich.

Die Werte für Zustandsangst (STAI;  $p=0,043$ ) und Depression (BDI;  $p=0,042$ ) verminderten sich zwischen ZP1 und ZP2.

Im Rahmen der durchgeführten Fremdeinschätzung wurde eine signifikante Reduktion des Krankheitsschweregrades (CGI) von „deutlich“ (ZP1 m 5,88; SD 0,83) auf „mäßig“ (ZP2 m 4,80; SD 0,45) beobachtet.

Zwischen erster und zweiter Messung kam es zu einer Minderung der BPRS-„Items“ Angst / Depression, Anergie, Aktivierung und Feindseligkeit / Misstrauen. Eine geringe Zunahme von ZP1 zu ZP2 ließ sich beim „Item“ Denkstörung verzeichnen.



## 5. ERGEBNISSE

Test-Subskalen	ZP1 (Unmediziert)	ZP2 (Mediziert)	p*
<b>ESI:</b>			
	<b>N=5</b>	<b>N=6</b>	
<b>Aufmerksamkeit- / Sprachbeeinträchtigung</b>	4,17 (3,31)	2,67 (2,88)	n.s.
<b>Akustische Unsicherheit</b>	1,67 (1,63)	1,00 (1,55)	n.s.
<b>Beziehungsideen</b>	3,33 (2,73)	2,67 (1,97)	n.s.
<b>Wahrnehmungsabweichung</b>	0,50 (1,22)	0,83 (1,60)	n.s.
<b>STAI:</b>			
	<b>N=5</b>	<b>N=6</b>	
<b>Zustandsangst</b>	49,40 (5,73)	40,67 (7,39)	0,043
<b>BDI:</b>			
	<b>N=6</b>	<b>N=6</b>	
<b>Summe</b>	13,00 (8,32)	6,17 (5,64)	0,042
<b>CGI:</b>			
	<b>N=6</b>	<b>N=6</b>	
<b>Krankheitsschweregrad</b>	6,00 (0,89)	5,33 (0,52)	0,046
<b>Zustandsänderung</b>	/	3,83 (0,75)	/
<b>BPRS:</b>			
	<b>N=5</b>	<b>N=4</b>	
<b>Angst / Depression</b>	3,60 (1,07)	2,94 (1,05)	n.s.
<b>Anergie</b>	2,25 (0,59)	1,81 (0,52)	n.s.
<b>Denkstörung</b>	2,65 (0,82)	2,75 (0,46)	n.s.
<b>Aktivierung</b>	3,13 (0,93)	2,75 (0,69)	n.s.
<b>Feindseligkeit / Misstrauen</b>	2,67 (0,24)	2,33 (0,82)	n.s.

**Tab. 10:** ESI, STAI, BDI, CGI und BPRS mit Mittelwert und Standardabweichung bei zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten (ZP1: Zeitpunkt1) sowie unter Antipsychotikagabe nach zwei Wochen (ZP2: Zeitpunkt2)

\*Wilcoxon

## 5.2.2 AKTOMETRIE

### A) „WACH“- UND „SCHLAF“-ZEITEN

Für die Bestimmung der „Wach“-Abschnitte wählten wir Zeitintervalle von 8:00 bis 20:00 Uhr bzw. bei den „Schlaf“-Abschnitten von 01:00 bis 7:30 Uhr aus (s. Tab. 11).

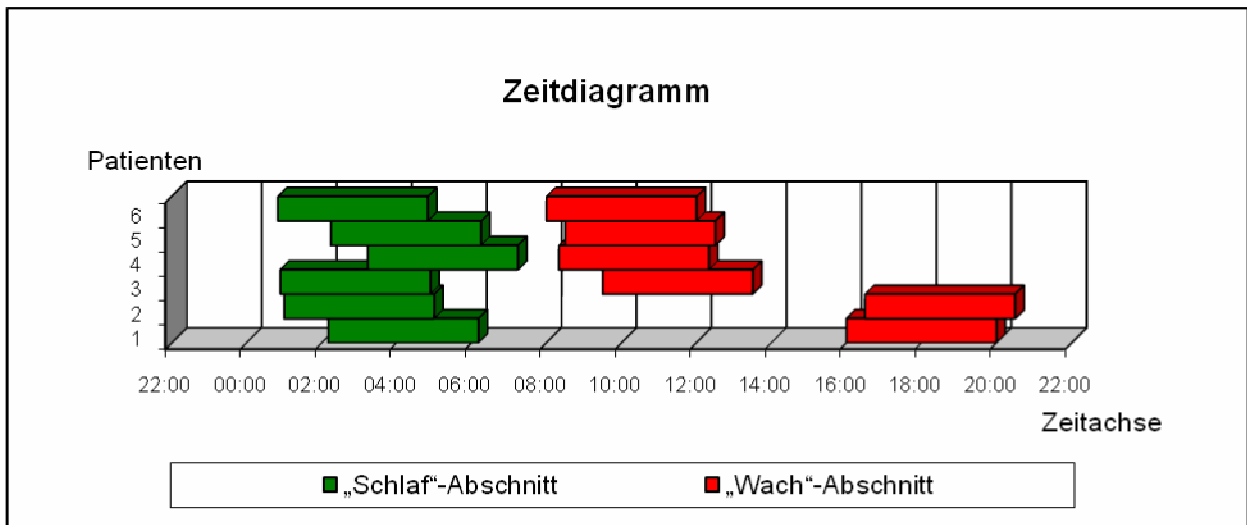
Zeitabschnitt	ZP1 (Uhrzeit)	ZP2 (Uhrzeit)	p*
<b>"Wach"-Intervall</b>			
	8:00 - 20:00		
<b>Beginn</b>	9:53	9:58	n. s.
<b>Ende</b>	13:53	13:58	n. s.
<b>"Schlaf"-Intervall</b>			
	01:00 - 7:30		
<b>Beginn</b>	1:44	1:31	n. s.
<b>Ende</b>	5:44	5:31	n. s.

**Tab. 11:** Durchschnittlich ausgewählte „Wach“- bzw. „Schlaf“-Abschnitte bei schizophrenen Patienten zu ZP1 sowie ZP2

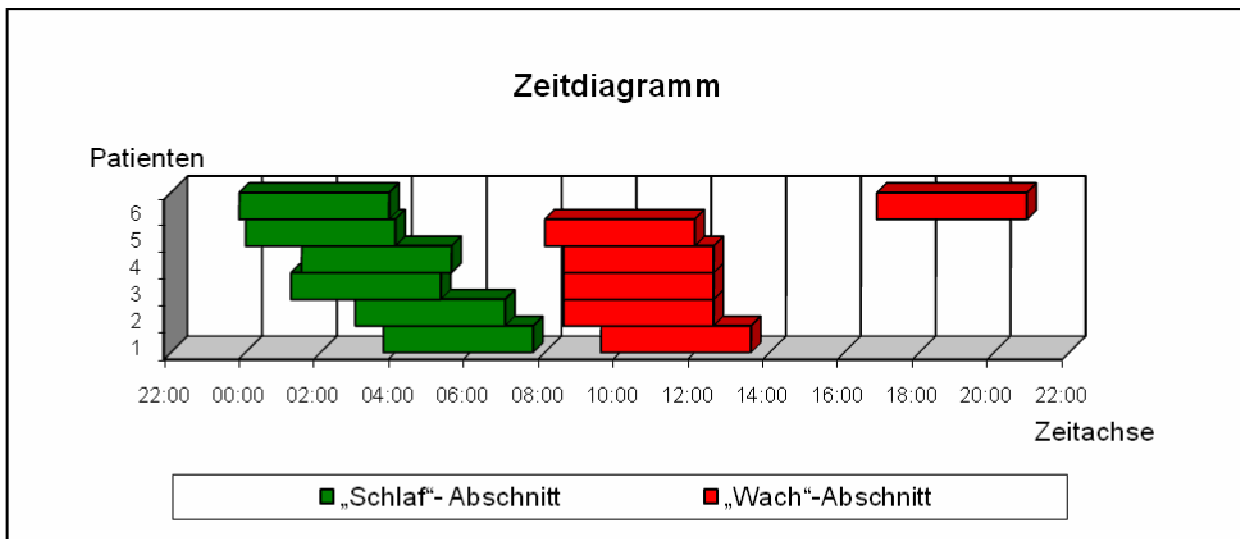
\*Wilcoxon-Test

Eine detaillierte Übersicht über die Auswahl der jeweiligen vierstündigen „Wach“- bzw. „Schlaf“-Abschnitte zeigt für unmedizierte Patienten Abb. 3, für medizierte Patienten Abb. 4 sowie für die gesunde Kontrollgruppe Abb. 5.

## 5. ERGEBNISSE



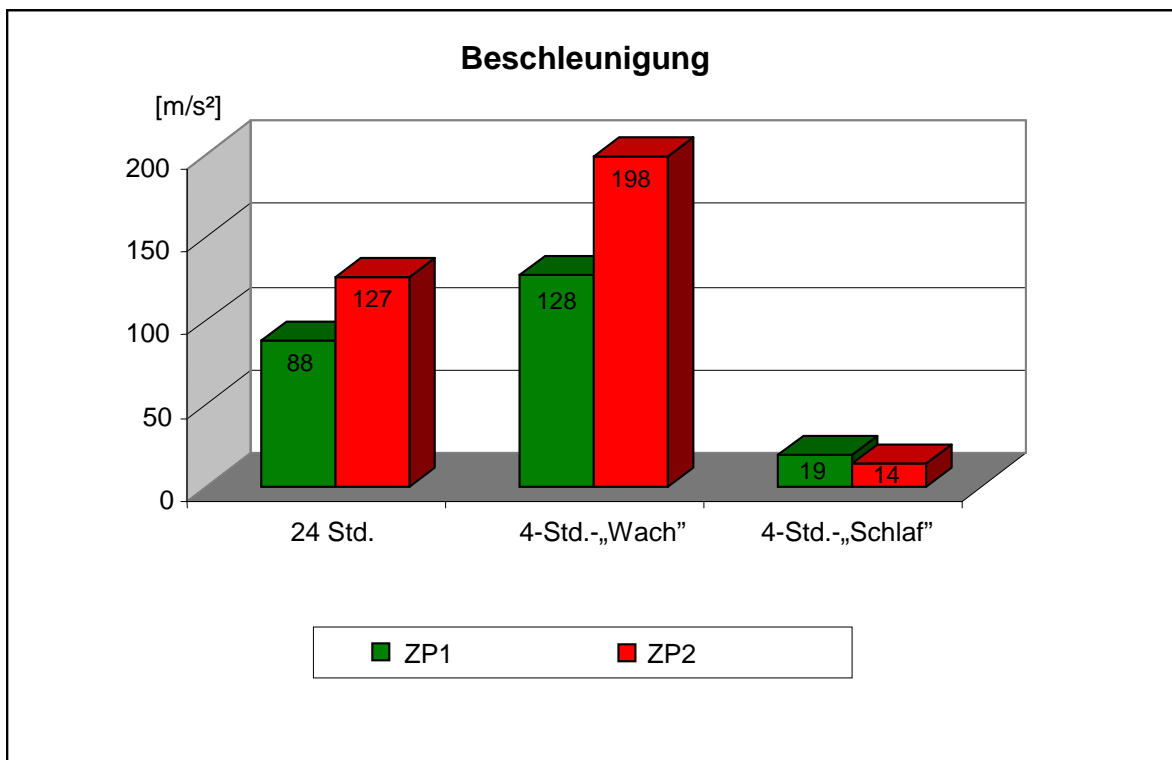
**Abb. 8:** Übersicht der ausgewählten vierstündigen „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte bei zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten (ZP1)



**Abb. 9:** Übersicht der ausgewählten vierstündigen „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte bei schizophrenen Patienten unter Antipsychotikagabe nach zwei Wochen (ZP2)

## B) BESCHLEUNIGUNG

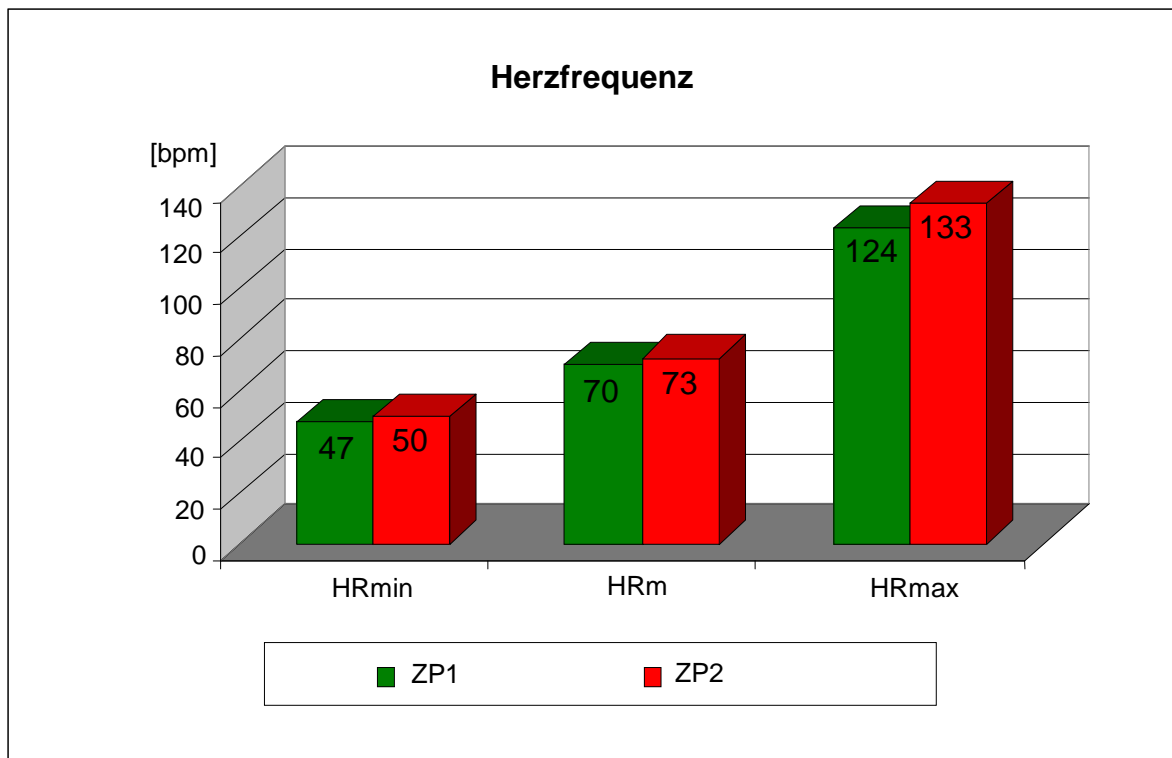
Das mittels Aktometrie detektierte Bewegungsausmaß differierte im zweiwöchigen Zeitverlauf nicht signifikant. Bei der zweiten Untersuchung konnte jedoch tendenziell mehr Aktivität im 24-Std.-Mittel sowie im vierstündigen „Wach“-Abschnitt, verglichen mit der Ausgangsuntersuchung, verzeichnet werden.



**Abb. 10:** Durchschnittliche Beschleunigung [m/s<sup>2</sup>] über 24 Std. als auch über 4-Std.-„Wach“ sowie 4-Std.-„Schlaf“ zu ZP1 sowie ZP2

### 5.2.3 HERZFREQUENZ

Die zu beiden Zeitpunkten gemessene minimale, durchschnittliche sowie maximale Herzfrequenz unterschied sich im zweiwöchigen Zeitverlauf nicht signifikant (s. Abb. 6). Allerdings konnte zu ZP2, verglichen mit ZP1, eine leichte Zunahme der Herzfrequenz festgestellt werden.



**Abb. 11:** Minimale, durchschnittliche und maximale Herzfrequenz über 24 Std. zu ZP1 sowie ZP2

### 5.2.4 HRV-KENNWERTE

Die Auswertung der HRV-Kennwerte im Zeitverlauf zeigte beim Vergleich der zwei aufeinanderfolgenden Messungen tendenziell eine Abnahme der HRV-Kennwerte zwischen der ersten und der zweiten Messung. Ein signifikantes Niveau wurde jedoch nicht erreicht (s.Tab.8). Dies gilt sowohl für die zeitbasierten als auch für die frequenzbasierten Kennwerte über den Zeitraum von 24 Std. als auch für die jeweils separat ausgewerteten vierstündigen „Wach“- bzw. „Schlaf“-Zeiten.

Beim nicht-linearen Kennwert DC ließ sich ebenfalls der Trend einer Abnahme von ZP1 auf ZP2 bei der 24-Std.- sowie bei der „Wach“- bzw. „Schlaf“-Messung vermerken.

## 5. ERGEBNISSE

HRV-Kennwerte	ZP1 Unmedizierte Patienten N=6	ZP2 Medizierte Patienten N=6	p*
<b>24 Std.</b>			
Lg SDNN	2,21	2,23	n.s.
Lg HRVi	1,63	1,64	n.s.
Lg RMSSD	1,55	1,49	n.s.
Lg PNN50	1,08	0,90	n.s.
Lg TP	4,45	4,34	n.s.
Lg ULF	4,35	4,30	n.s.
Lg VLF	3,58	3,48	n.s.
Lg LF	3,06	2,94	n.s.
Lg HF	2,55	2,40	n.s.
DC	9,04	8,50	n.s.
<b>4-Std.-, „Wach“</b>			
Lg SDNN	2,02	2,07	n.s.
Lg HRVi	1,47	1,47	n.s.
Lg RMSSD	1,46	1,42	n.s.
Lg PNN50	0,85	0,70	n.s.
Lg TP	4,00	4,02	n.s.
Lg ULF	3,70	3,82	n.s.
Lg VLF	3,50	3,38	n.s.
Lg LF	3,03	2,89	n.s.
Lg HF	2,27	2,16	n.s.
DC	9,08	8,13	n.s.
<b>4-Std.-, „Schlaf“</b>			
Lg SDNN	2,05	1,96	n.s.
Lg HRVi	1,43	1,36	n.s.
Lg RMSSD	1,69	1,60	n.s.
Lg PNN50	1,38	1,21	n.s.
Lg TP	4,07	3,88	n.s.
Lg ULF	3,75	3,43	n.s.
Lg VLF	3,59	3,52	n.s.
Lg LF	3,06	2,97	n.s.
Lg HF	2,58	2,50	n.s.
DC	10,98	10,32	n.s.

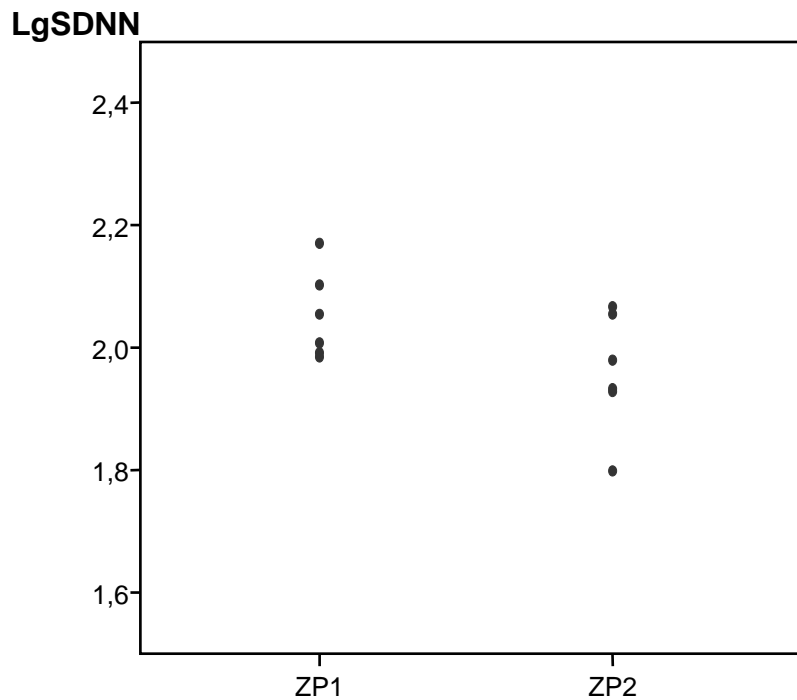
**Tab. 12:** Gemittelte HRV-Kennwerte bei zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten (ZP1) sowie unter Antipsychotikagabe nach zwei Wochen (ZP2)

\* Wilcoxon-Test

## 5. ERGEBNISSE

---

Die graphische Darstellung der HRV-Kennwerte mittels Streudiagrammen zeigte besonders während der „Schlaf“-Abschnitte eine große Spannweite (s. Abb. 5-7). Nach Medikationsgabe (ZP2) zeigte sich darüber hinaus eine tendenzielle Verminderung einzelner HRV-Kennwerte.

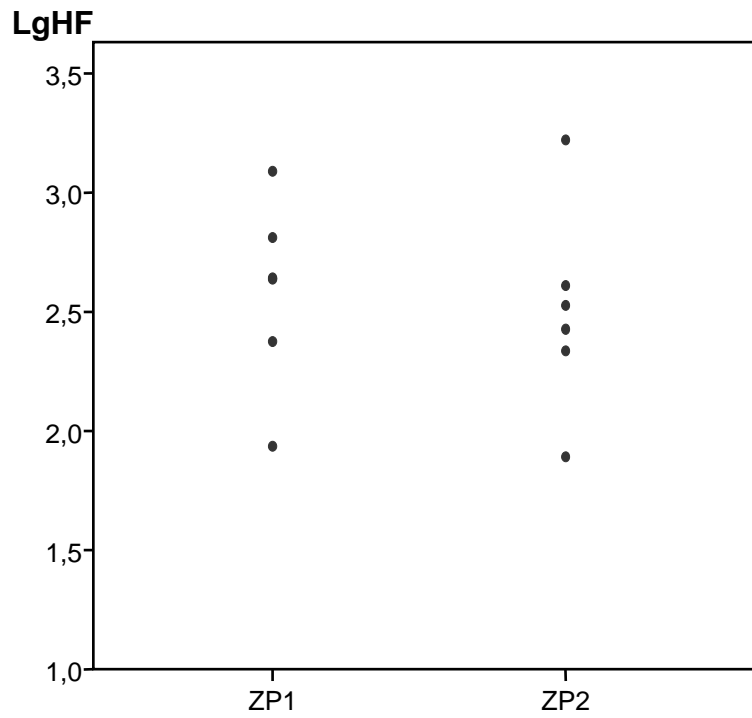


**Abb. 12:** LgSDNN der vierstündigen „Schlaf“-Auswertung mit Darstellung zu ZP1 und ZP2

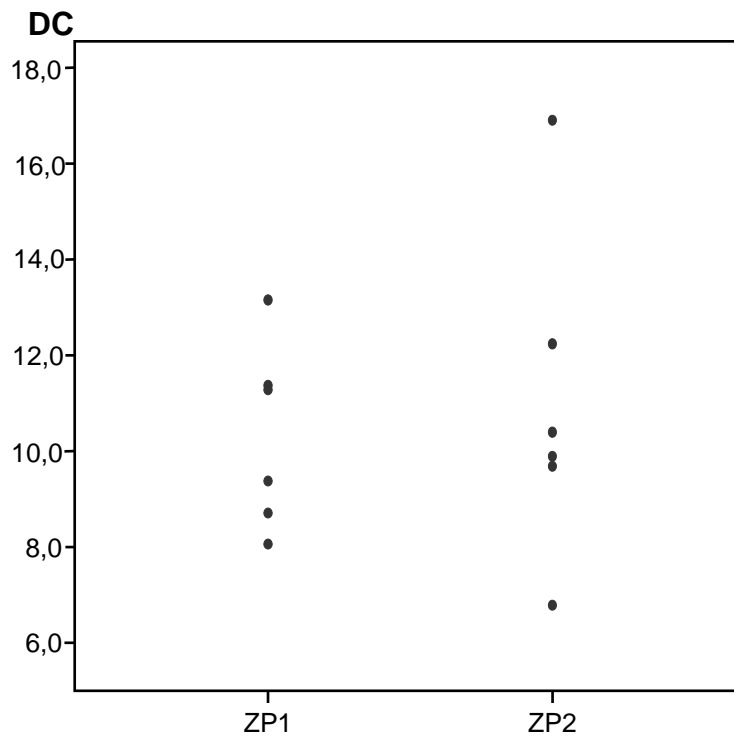


## 5. ERGEBNISSE

---



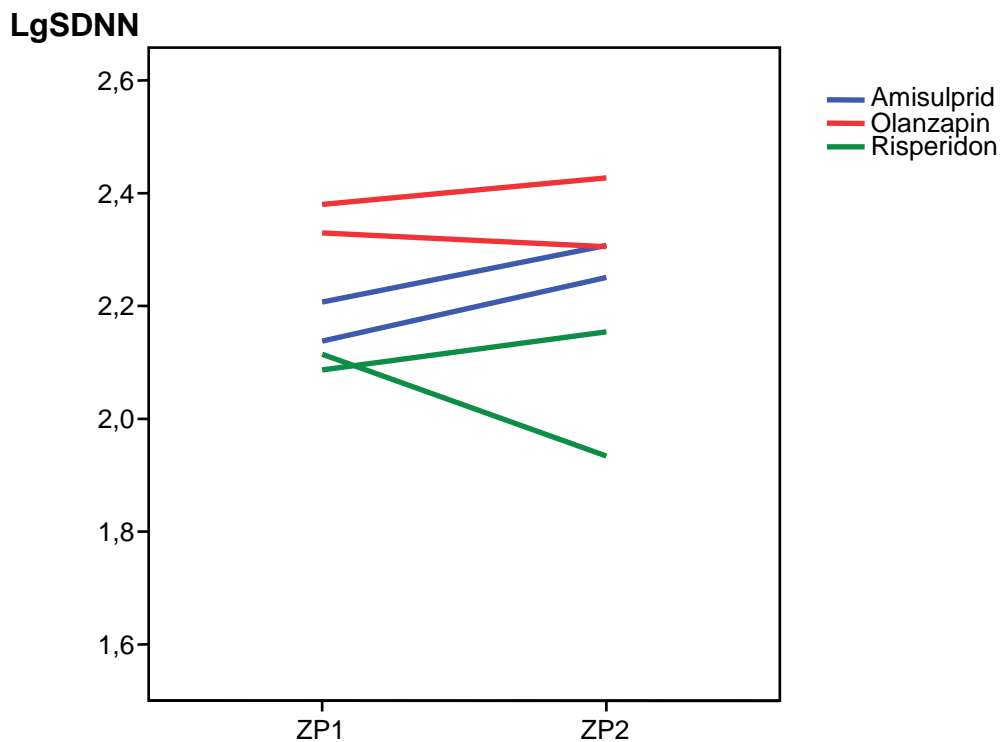
**Abb. 13:** LgHF der vierstündigen „Schlaf“-Auswertung mit Darstellung zu ZP1 und ZP2



**Abb. 14:** DC der vierstündigen „Schlaf“-Auswertung mit Darstellung zu ZP1 und ZP2

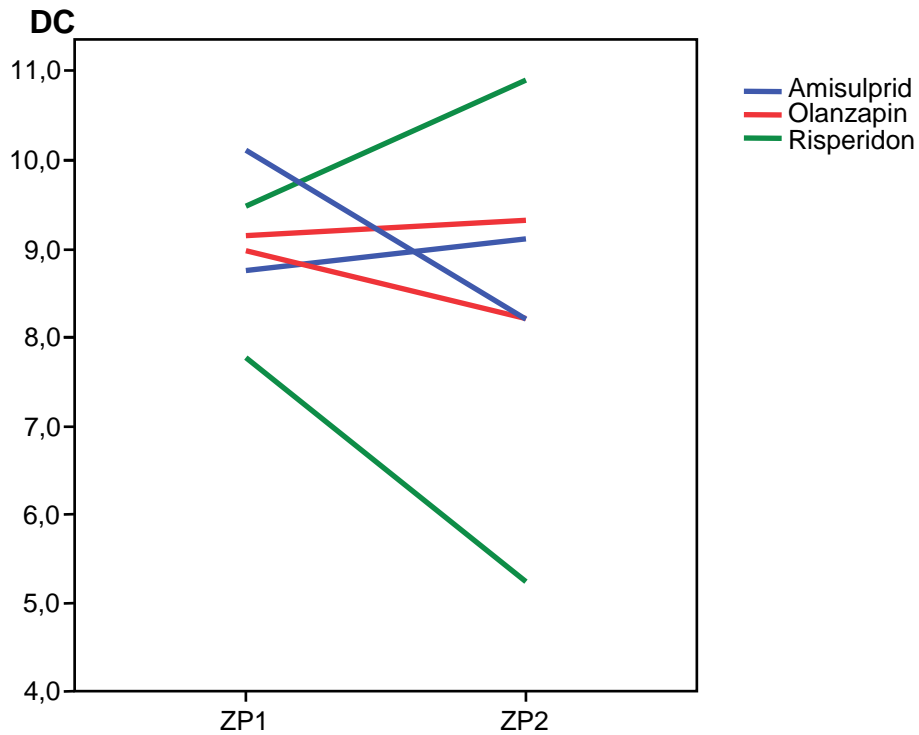
## 5. ERGEBNISSE

Als aufschlussreich für dieses Phänomen erwies sich die Aufschlüsselung der HRV-Kennwerte anhand der verabreichten Medikamente (Risperidon 2mg bzw. 2,5mg, Amisulprid 300mg bzw. 400mg und Olanzapin 5mg bzw. 10mg). Im Liniendiagramm zeigte sich eine geringfügige Abnahme der HRV-Kennwerte im Vergleich zum unmedizierten Untersuchungszeitpunkt unter Olanzapin. Bei der Gabe von Risperidon oder Amisulprid konnte dieser Effekt nicht verzeichnet werden (s. Abb. 8-10).

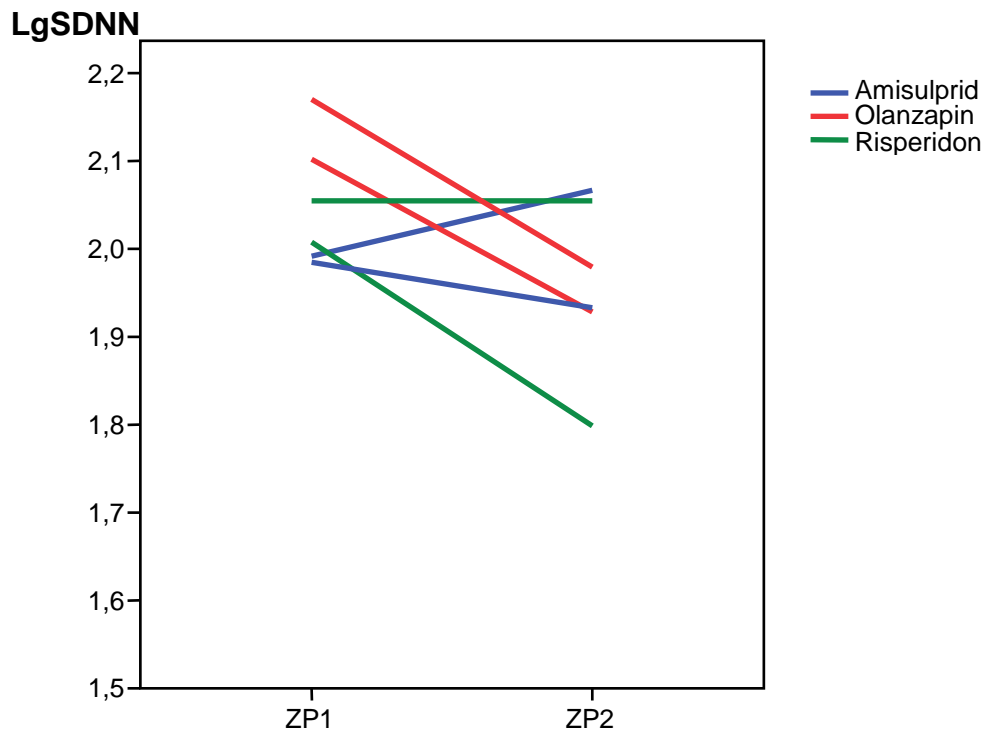


**Abb. 15:** LgSDNN der 24-Std.-Auswertung mit Darstellung der Antipsychotika Amisulprid, Olanzapin und Risperidon zu ZP1 und ZP2

## 5. ERGEBNISSE

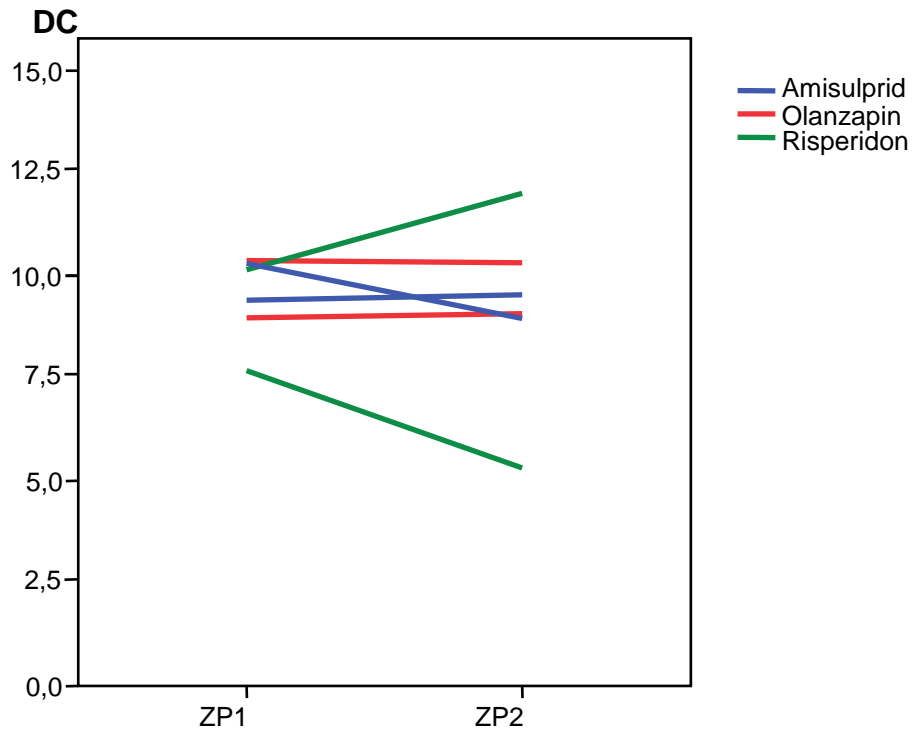


**Abb. 16:** DC der 24-Std.-Auswertung mit Darstellung der Antipsychotika Amisulprid, Olanzapin und Risperidon zu ZP1 und ZP2



**Abb. 17:** LgSDNN der vierstündigen „Schlaf“-Auswertung mit Darstellung der Antipsychotika Amisulprid, Olanzapin und Risperidon zu ZP1 und ZP2

## 5. ERGEBNISSE



**Abb. 18:** DC der vierstündigen „Schlaf“-Auswertung mit Darstellung der Antipsychotika Amisulprid, Olanzapin und Risperidon zu ZP1 und ZP2

## **5.3 KONTROLLGRUPPE: ZEITPUNKT 1 VERSUS ZEITPUNKT 2**

### **5.3.1 AKTOMETRIE**

Das Aktivitätsniveau der Probanden unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten, die im Mittel sechs Wochen auseinander lagen. Dies gilt sowohl für die Auswertung der zeit- und frequenzbasierten Kennwerte sowie für den nicht-linearen Kennwert DC über den Zeitraum von 24 Std. als auch für die vierstündigen „Wach“- bzw. „Schlaf“-Abschnitte.

### **5.3.2 HERZFREQUENZ**

Die Herzfrequenz unterschied sich im Rahmen der Verlaufsuntersuchung weder in der minimalen noch in der durchschnittlichen oder der maximalen Herzfrequenz signifikant. Dies gilt für die 24-Std.-Auswertung sowie für die jeweiligen vierstündigen „Wach“- bzw. „Schlaf“-Abschnitte.

### **5.3.3 HRV-KENNWERTE**

Die im 24-Std.-EKG gemessenen HRV-Kennwerte zeigten beim Vergleich der Probandenwerte zu den beiden aufeinander folgenden Untersuchungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede. Dies gilt über den Zeitraum von 24 Std. als auch für den vier-

## 5. ERGEBNISSE

---

stündigen „Wach“- bzw. „Schlaf“-Abschnitt für alle zeit- und frequenzbasierten Kennwerte sowie für den nicht-linearen Kennwert DC.

### 6. DISKUSSION

Ziel der Studie war es zu klären, ob bei schizophrenen Patienten eine verminderte HRV besteht und inwiefern eine Antipsychotika-Therapie die HRV bei diesen Patienten beeinflusst.

Unmedizierte schizophrene Patienten wiesen im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe keine signifikante Reduktion der HRV auf. Unter Antipsychotika-Therapie hingegen zeigten schizophrene Patienten eine - insbesondere in der vierstündigen „Schlaf“-Auswertung - verminderte HRV im Vergleich zu unmedizierten Patienten.

In der Teilstichprobe unserer Studie, in der wir sowohl Patienten unmediziert (ZP1) als auch zwei Wochen nach Medikation (ZP2) untersuchten, fanden wir im Longitudinalvergleich keine signifikante Reduktion der HRV. Allerdings zeigte sich in den „Schlaf“-Abschnitten zu ZP2 eine tendenzielle HRV-Reduktion verglichen mit ZP1, die jedoch kein signifikantes Niveau erreichte.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die DC bei schizophrenen Patienten bestimmt. Es gibt zwar bereits eine große Anzahl an HRV-Kennwerten zur Risikoprädiktion hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse, die jedoch nicht die prädiktive Präzision der DC aufweisen<sup>9</sup>.

### A) UNMEDIZIERTE PATIENTEN VERSUS KONTROLLE / MEDIZIERTE PATIENTEN: UNVERBUNDENE STICHPROBE

Generell ist es bei der Beurteilung von HRV-Werten wichtig, das Alter des untersuchten Kollektivs zu berücksichtigen<sup>30, 58, 81</sup>. Mit fortschreitendem Alter kommt es zu einer Reduktion der HRV, welche alle Bereiche der Herzfrequenzvariabilität betrifft<sup>70, 87</sup>. Weiterhin tritt im Laufe des Älterwerdens eine kontinuierliche Abnahme nächtlicher parasymphatischer Aktivität auf<sup>14, 70, 87</sup>.

Da in unserer Studie besonderes Augenmerk auf die „Schlaf“-Auswertung gelegt wurde, achteten wir auf altersparallelisierte Untersuchungsgruppen.

Neben dem Alter ist eine ausgewogene Geschlechterverteilung für eine uneingeschränkte Interpretation von HRV-Kennwerten unerlässlich<sup>4, 29, 88, 90</sup>. Frauen haben im Allgemeinen eine geringere TP, LF, SDNN und PNN50 als Männer<sup>17</sup>. In unserem Studienkollektiv sorgten wir deshalb für eine Gleichverteilung der Geschlechter.

Der Einfluss von Alkohol und Nikotin auf die HRV wird ebenfalls diskutiert. Alkoholerkrankungen sind mit einer erhöhten Herzfrequenz und einer verminderten HRV assoziiert<sup>42</sup>. Thayer et al. berichten von einer erniedrigten HRV bei stark alkoholabhängigen Männern<sup>95</sup>. Aus diesem Grund wurden Personen mit Alkoholerkrankungen sowie Personen mit Alkoholkonsum innerhalb der letzten 24 Std. vor Aufzeichnungsbeginn bis zur Beendigung der EKG-Messung aus unserer Studie ausgeschlossen. Bei der Auswahl der Kontrollgruppe achteten wir darauf, nur gelegentliche Alkoholkonsumenten in die Studie aufzunehmen.

Inwiefern Rauchen mit einer reduzierten HRV einhergeht, wurde bislang nicht eindeutig geklärt<sup>8, 26, 31</sup>. Barutcu et al. fanden einerseits eine erniedrigte SDNN und RMSSD bei starken Langzeitrauchern verglichen mit Nichtrauchern, andererseits konnte in der selben Studie keine signifikante Differenz bei den RR-Intervallen, der LF oder der HF gefunden werden<sup>8</sup>.



Die Frage nach der Auswirkung von Übergewicht auf die HRV wird immer wieder gestellt. Antelmi et al. konnten in einer groß angelegten Studie keine Korrelation von BMI und HRV <sup>4</sup> nachweisen. Andere Studien hingegen beschreiben eine Assoziation <sup>45, 104, 106</sup>.

Ein weiterer möglicher Grund für Diskrepanzen einzelner Studienergebnisse kann am unterschiedlichen Schweregrad der schizophrenen Erkrankung liegen. So wurde eine inverse Korrelation zwischen bestimmten HRV-Kennwerten und dem Schweregrad der Erkrankung im Gruppenvergleich unverbundener Stichproben <sup>61, 97</sup> gefunden. Da sich der Schweregrad unserer unmedizierten Patienten nicht signifikant von den medizierten Patienten unterschied (s. Werte für ESI, STAI, BDI, CGI und BPRS), sind die diskrepanten HRV-Werte nicht ohne weiteres auf eine unterschiedliche Ausprägung der Erkrankung zurückzuführen.

Neben dem Schweregrad der Erkrankung hat möglicherweise auch die Krankheitsdauer einen Einfluss auf die HRV <sup>6</sup>. Zwar zeigte sich bei unseren unmedizierten Patienten eine kürzere Krankheitsdauer im Vergleich mit den medizierten (4,3 versus 4,7 Jahre), ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich jedoch nicht feststellen.

Dass körperliche Aktivität die Herzfrequenz als auch die HRV beeinflusst ist bekannt <sup>73, 82</sup>. Durch die Verwendung von Aktometrie und persönlichen Patientenangaben zu „Wach“- und „Schlaf“-Zeiten in unserer Untersuchung wurden erstmals die Auswirkungen der Aktivität auf die HRV berücksichtigt.

Bezogen auf den gesamten Auswertungszeitraum über 24 Std., als auch auf die vierstündigen „Wach“- bzw. „Schlaf“-Abschnitte, waren zwischen unmedizierten Patienten und gesunden Probanden keine Aktivitätsunterschiede nachweisbar.

Bei der Auswahl der 4-Std.-Abschnitte achteten wir neben dem Aktivitätsniveau und der Aufzeichnungsqualität auch auf die Tageszeit. Die Tageszeit spielt auf Grund der zirkadianen Einflüsse auf das autonome Nervensystem und damit auf die HRV eine nicht zu vernachlässigende Rolle <sup>94</sup>.

In der kardiologischen Diagnostik besitzt die Herzfrequenz eine herausragende Stellung. Über den sympathikoton vermittelten Anstieg der Herzfrequenz und der damit

## 6. DISKUSSION

---

einhergehenden Abnahme der HRV kommt es zu einer vermehrten Arrhythmieanfälligkeit<sup>21</sup>. Zwar wiesen unsere unmedizierten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant verminderte, minimale Herzfrequenz auf, die durchschnittliche sowie die maximale Herzfrequenz unterschieden sich allerdings nicht.

Eine HRV-Verminderung bei unmedizierten schizophrenen Patienten wird kontrovers diskutiert. So entdeckten Bär et al. bei unmedizierten schizophrenen Patienten in Kurzzeit-EKG-Aufzeichnungen eine verringerte vagale Kontrolle auf die HRV<sup>6</sup>. Ebenfalls zeigten sich in Langzeit-EKG-Aufzeichnungen von unmedizierten schizophrenen Patienten, sowohl in frequenz-<sup>67</sup> als auch zeitbasierten Analysen<sup>13</sup> eine Reduktion der HRV. Andere Studien mit Langzeit-Untersuchungen berichten hingegen von nahezu unveränderten globalen, zeitbasierten HRV-Kennwerten<sup>63, 97</sup>.

In unserer Langzeit-EKG-Aufzeichnung konnte kein signifikanter Unterschied der HRV zwischen unmedizierten Patienten und gesunden Probanden festgestellt werden. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei der Untersuchung eines größeren unmedizierten Patientenkollektivs eine diskrete Verminderung der HRV feststellbar gewesen wäre. Da sich der Schweregrad der schizophrenen Erkrankung im Gegensatz zu den HRV-Werten nicht zwischen den unmedizierten und den medizierten Patienten unterschied, konnten wir keinen generellen Einfluss der Erkrankung auf die HRV-Kennwerte nachweisen.

Wie bereits eingangs erörtert, führt Inaktivität zu einer Verminderung der HRV. Hier von besonders betroffen sind Patienten mit Negativsymptomatik oder Patienten, die sedierende Psychopharmaka einnehmen<sup>18, 33, 73, 82</sup>.

Es gibt mehrere Studien, die reduzierte HRV-Kennwerte (SDNN, RMSSD, Spektralanalyse) bei medizierten schizophrenen Patienten sowohl in Kurzzeit-<sup>18</sup> als auch in Langzeit-EKG-Untersuchungen<sup>33</sup> beschrieben haben. Allerdings wurde in diesen Studien nie die physische Aktivität kontrolliert. Durch die Verwendung von Aktometrie und persönlichen Patientenangaben zu „Wach“- und „Schlaf“-Zeiten in unserer Untersuchung wurde dieser Umstand in unserer Studie berücksichtigt. Bezüglich des Aktivitätsausmaßes ließ sich zwischen unmedizierten und medizierten Patienten weder in der 24-Std.-Auswertung noch in den vierstündigen Abschnitten ein Unterschied nachweisen.

Bei der Untersuchung der Herzfrequenz hingegen wiesen medizierte Patienten verglichen mit unmedizierten eine signifikante Erhöhung der minimalen, durchschnittlichen und maximalen Herzfrequenz auf.

Als zentrales Ergebnis unserer Studie zeigte sich -v. a. im „Schlaf“-Abschnitt- eine Reduktion der HRV bei schizophrenen, mit Antipsychotika behandelten Patienten im Vergleich mit Unbehandelten. Die DC erwies sich sowohl in der 24-Std.-Auswertung als auch in den vierstündigen Abschnitten bei den medizierten Patienten im Vergleich mit den Unmedizierten als verringert. In bisher durchgeführten Untersuchungen wurden Veränderungen der HRV häufig auf den Einfluss der anticholinerg wirksamen, antipsychotischen Therapie zurückgeführt<sup>2</sup>. Um die Auswirkungen der antipsychotischen Medikation besser beurteilen zu können, versuchten wir -neben einem vergleichbaren Erkrankungsschweregrad und einem konstant gehaltenen Aktivitätsausmaß- auch den Einfluss möglicher Kovariaten auf die HRV (Alter, Geschlecht, Raucherstatus sowie BMI) konstant zu halten. Aus diesem Grund führten wir in unserer Studie zusätzlich eine lineare Regressionsanalyse durch. Es zeigte sich auch unter Einschluss der erwähnten Kovariaten eine signifikante Verminderung der HRV und der DC, insbesondere in der „Schlaf“-Auswertung.

### B) UNMEDIZIERTE VERSUS MEDIZIERTE PATIENTEN: VERBUNDENE STICHPROBE

Langzeituntersuchungen mit medizierten Patienten zeigten eine inverse Korrelation zwischen einzelnen HRV-Kennwerten und dem Schweregrad der Erkrankung<sup>41</sup>.

In unserer longitudinal angelegten Untersuchung zeigte sich zu ZP2 eine signifikante Besserung der Zustandsangst (STAI), der Depressivität (BDI) sowie des Krankheitschweregrades (CGI). Die im Trend erkennbare Besserung der schizophreniespezifischen Selbst-(ESI) und Fremd-(BPRS) Beurteilungsskalen erreichten allerdings kein signifikantes Niveau.

Auch die Herzfrequenz unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten. Allerdings konnte zu ZP2 (im Vergleich zu ZP1) eine leichte

## 6. DISKUSSION

---

Zunahme der Herzfrequenz beobachtet werden, was für eine diskret verminderte HRV spricht.

Für die HRV-Werte konnten zunächst keine signifikanten Veränderungen zwischen ZP1 und ZP2 festgestellt werden. Allerdings vermerkten wir eine tendenzielle Minderung der herkömmlichen HRV-Kennwerte sowie der DC zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten, besonders während des „Schlaf“-Abschnitts.

Bei der Aufschlüsselung der Antipsychotika-Therapie in die einzelnen Substanzen stellten wir eine geringfügige Verminderung der HRV besonders für diejenigen Patienten fest, welche mit dem als moderat anticholinerg geltenden Olanzapin<sup>1, 2, 20, 41, 60, 78, 96</sup> behandelt wurden. Dabei ließ sich die HRV-Reduktion unter Olanzapin zu ZP2 (verglichen mit ZP1) weder auf die Psychopathologie noch auf die Medikamentendosierung zurückführen.

Mann et al. fanden bei schizophrenen Patienten unter Olanzapin ebenfalls eine leichte Reduktion der HRV in der Spektralanalyse, wobei globale HRV-Kennwerte unverändert blieben<sup>96</sup>. Aufgrund der geringen Fallanzahl sind die Interpretationsmöglichkeiten dieser Ergebnisse sehr limitiert.

Inzwischen gibt es eine Reihe von Antipsychotika, die in ihrer Wirksamkeit auf Positiv- und Negativsymptomatik vergleichbar sind. Deshalb gewinnt das differente Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen zunehmend an Bedeutung. Bei der Auswahl der geeigneten Antipsychotika könnte die Auswirkung der jeweiligen antipsychotischen (Kombinations-)Therapie auf das kardiale Mortalitätsrisiko, insbesondere bei Patienten mit bereits erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, hilfreich sein.

Aus diesem Grund halten wir die sequentielle Untersuchung eines größeren Patientenkollektivs besonders während des Schlafs für vordringlich.

Die Bestimmung der HRV sowie der DC sind leicht durchzuführen und könnten Vorsorgeuntersuchungen bei schizophrenen Patienten sinnvoll ergänzen.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Schizophrene Erkrankungen gehen mit einem erhöhten, kardiovaskulär bedingten Mortalitätsrisiko einher, wobei das Mortalitätsrisiko mit einer verminderten Herzfrequenzvariabilität (HRV) korreliert. Ziel der Studie war es zu klären, ob bei schizophrenen Patienten eine verminderte HRV besteht und inwiefern eine zusätzliche antipsychotische (Kombinations-) Therapie die HRV bei diesen Patienten beeinflusst.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde die HRV aus einem 24h-EKG bei 14 medikamentös unbehandelten und bei 21 schizophrenen Patienten unter Antipsychotika im Vergleich zu 34 gesunden Probanden errechnet. Von den 14 unmedizierten Patienten wurde bei sechs im Verlauf, d.h. nach Beginn einer Antipsychotika-Therapie, erneut ein Langzeit-EKG durchgeführt.

In unserer Studie wurde neben den herkömmlichen HRV-Kennwerten erstmals die Deceleration Capacity (DC) bei schizophrenen Patienten untersucht. Die DC ist ein Kennwert der HRV mit sehr hoher prädiktiver Aussagekraft bezüglich des Mortalitätsrisikos.

Die untersuchten unbehandelten Patienten wiesen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe keine Reduktion der HRV auf.

Der Vergleich von 14 unbehandelten Patienten mit 21 schizophrenen Patienten unter Antipsychotika-Therapie zeigte eine signifikante Verminderung der HRV bei den behandelten Patienten. Besonders ausgeprägt war die Verminderung der HRV in der Nacht. Der „Schlaf“-Abschnitt ist von besonderer Bedeutung, da während dieser Zeit Einflussfaktoren auf die HRV wie körperliche Aktivität, bewusste kognitive sowie emotionale Prozesse konstant gehalten werden können.

Unsere Longitudinaluntersuchung von sechs zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten (ZP1) mit einer Nachuntersuchung unter Antipsychotika-Therapie (ZP2) ergab im Trend eine Verminderung der HRV, welche insbesondere unter Olanzapin - im Gegensatz zu Risperidon und Amisulprid - erkennbar war. Dabei ist diese Verminderung der HRV nicht auf den Schweregrad der Erkrankung oder eine Dosierungsänderung der Medikation zurückzuführen.

## 7. Zusammenfassung

---

Weitere sequenzielle (Langzeit-)Studien in größerem Umfang sind nötig, um die Auswirkungen der Schizophrenie per se sowie der antipsychotischen (Kombinations-) Therapie auf das autonome Nervensystem genauer erfassen zu können. Vor allem die DC sowie die Bestimmung der HRV während des Schlafes könnten dabei von besonderer Bedeutung sein.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) 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* 2001 February;21(1):8-13.
- (2) Agelink MW, Malessa R, Kamcili E, Zeit T, Lemmer W, Bertling R, Klieser E. Cardiovascular autonomic reactivity in schizophrenics under neuroleptic treatment: A potential predictor of short-term outcome? *Neuropsychobiology* 1998;38(1):19-24.
- (3) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981 July 10;213(4504):220-222.
- (4) Antelmi I, de Paula RS, 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* 2004 February 1;93(3):381-385.
- (5) Appleby L, Thomas S, Ferrier N, Lewis G, Shaw J, Amos T. Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2000 May;176:405-406.
- (6) Bär KJ, Letsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2005 September;39(5):519-527.
- (7) Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schomig A, Schmidt G. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003 September 9;108(10):1221-1226.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (8) Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M, Esen OB, Basaran Y. Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005 July;10(3):324-329.
- (9) Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Makikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schomig 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* 2006 May 20;367(9523):1674-1681.
- (10) Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica* 2006;364:423-434.
- (11) Beck A.T., Ward C., Mendelson M. Beck Depression Inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
- (12) 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* 1995 April 1;91(7):1936-1943.
- (13) Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bar KJ. Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2006 December;117(12):2715-2722.
- (14) Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UK, 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* 2003 August;14(8):791-799.
- (15) Borst C, Karemaker JM. Time delays in the human baroreceptor reflex. *J Auton Nerv Syst* 1983 November;9(2-3):399-409.
- (16) Brown S. Excess mortality of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1997;171:502-508.



## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (17) Bruggemann T., Andresen D., Voller H., Schroder R. Heart rate variability from Holter monitoring in a normal population. *Proc Comp Cardiol* 1991;Sep.(23-26):337-340.
- (18) Buchheit M, Simon C, Charloux A, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G, Brandenberger G, Buchheit M, Ehrhart J, Simon C, Piquard F. Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons Is slow wave sleep an appropriate recording condition for heart rate variability analysis? *Med Sci Sports Exerc* 2005 September 31;37(9):1530-1534.
- (19) Cattell RB, Scheier IH. The meaning and measurement of neuroticism and anxiety. New York: Ronald 1961.
- (20) 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* 2001 August;179:167-171.
- (21) Coumel P. Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993 June;4(3):338-355.
- (22) Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose SM, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004 May;65(5):715-720.
- (23) Dawson ME, Nuechterlein KH, Schell AM, Gitlin M, Ventura J. Autonomic abnormalities in schizophrenia. State or trait indicators? *Arch Gen Psychiatry* 1994 October;51(10):813-824.
- (24) Dimier-David L, Billon N, Costagliola D, Jaillon P, Funck-Brentano C. Reproducibility of non-invasive measurement and of short-term variability of blood pressure and heart rate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1994 August;38(2):109-115.
- (25) Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2004 January;192(1):19-27.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (26) Eryonucu B, Bilge M, Guler N, Uzun K, Gencer M. Effects of cigarette smoking on the circadian rhythm of heart rate variability. *Acta Cardiol* 2000 October;55(5):301-305.
- (27) Esperer HD, Mahmoud FO, von der EJ. Is epicardial dual chamber pacing a realistic alternative to endocardial DDD pacing? Initial results of a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992 February;15(2):155-161.
- (28) 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* 1991 May;65(5):239-244.
- (29) Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. *J Hypertens* 1999 November;17(11):1589-1599.
- (30) Felber DD, Schindler C, Schwartz J, Barthelemy JC, Tschopp JM, Roche F, von EA, Brandli O, Leuenberger P, Gold DR, Gaspoz JM, ckermann-Liebrich U. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace* 2006 July;8(7):521-529.
- (31) Gallagher D, Terenzi T, de MR. Heart rate variability in smokers, sedentary and aerobically fit individuals. *Clin Auton Res* 1992 December;2(6):383-387.
- (32) Guo ZL, Li P, Longhurst JC. Central pathways in the pons and midbrain involved in cardiac sympathoexcitatory reflexes in cats. *Neuroscience* 2002;113(2):435-447.
- (33) Gutin B, Howe C, Johnson MH, Humphries MC, Snieder H, Barbeau P. Heart rate variability in adolescents: relations to physical activity, fitness, and adiposity. *Med Sci Sports Exerc* 2005 November;37(11):1856-1863.
- (34) Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar BDI. Huber, Bern 1995.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (35) Hedman AE, Hartikainen JE, Tahvanainen KU, Hakumaki MO. Power spectral analysis of heart rate and blood pressure variability in anaesthetized dogs. *Acta Physiol Scand* 1992 October;146(2):155-164.
- (36) Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005 December;150(6):1115-1121.
- (37) 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* 2002 November 9;325(7372):1070-1074.
- (38) Hilz MJ, Stemper B, Neundorfer B. [Physiology and methods for studying the baroreceptor reflex]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000 January;68(1):37-47.
- (39) Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1963 November 15;87:814-826.
- (40) 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* 1990 February 1;65(5):391-393.
- (41) Ikawa M, Tabuse H, Ueno S, Urano T, Sekiya M, Murakami T. Effects of combination psychotropic drug treatment on heart rate variability in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001 August;55(4):341-345.
- (42) Ingjaldsson JT, Laberg JC, Thayer JF. Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. *Biol Psychiatry* 2003 December 15;54(12):1427-1436.
- (43) Kamalesh M, Burger AJ, Kumar S, Nesto R. Reproducibility of time and frequency domain analysis of heart rate variability in patients with chronic stable angina. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995 November;18(11):1991-1994.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (44) Kamath MV, Upton AR, Talalla A, Fallen EL. Neurocardiac responses to va-goafferent electrostimulation in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992 October;15(10 Pt 2):1581-1587.
- (45) Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjostrom L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1999 April 15;83(8):1242-1247.
- (46) Kautzner J, Camm AJ. Clinical relevance of heart rate variability. *Clin Cardiol* 1997 February;20(2):162-168.
- (47) Kautzner J, Kulakowski P, Hnatkova K, Staunton A, Malik M. Long-term reproducibility of individual indices of time-domain analysis, spectral temporal mapping, and spectral turbulence analysis of signal-averaged ECGs. *J Electrocardiol* 1993;26 Suppl:129-136.
- (48) Kemper AJ, Dunlap R, Pietro DA. Thioridazine-induced torsade de pointes. Successful therapy with isoproterenol. *JAMA* 1983 June 3;249(21):2931-2934.
- (49) Kennedy HL, Bavishi NS, Buckingham TA. Ambulatory (Holter) electrocardiography signal-averaging: a current perspective. *Am Heart J* 1992 November;124(5):1339-1346.
- (50) 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* 1991 September 1;68(6):626-630.
- (51) 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* 1987 February 1;59(4):256-262.
- (52) Klingenheben T, Zabel M, Just H, Hohnloser SH. [Reproducibility of heart rate variability measurements in repeated 24-hour long-term ECG registration]. *Z Kardiol* 1993 May;82(5):302-308.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (53) Koizumi K, Terui N, Kollai M. Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. *J Auton Nerv Syst* 1985 February;12(2-3):251-259.
- (54) Kosky N. A possible association between high normal and high dose olanzapine and prolongation of the PR interval. *J Psychopharmacol* 2002 June;16(2):181-182.
- (55) Kowalewski MA, Urban M. Short- and long-term reproducibility of autonomic measures in supine and standing positions. *Clin Sci (Lond)* 2004 January;106(1):61-66.
- (56) Kushida CA, Chang A, Gadkary C, Guilleminault C, Carrillo O, Dement WC. Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep Med* 2001 September;2(5):389-396.
- (57) Levy MN, Martin PJ, Iano T, Zieske H. Effects of single vagal stimuli on heart rate and atrioventricular conduction. *Am J Physiol* 1970 May;218(5):1256-1262.
- (58) Liao D, Cai J, Brancati FL, Folsom A, Barnes RW, Tyroler HA, Heiss G. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus-The ARIC Study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 December;30(3):211-221.
- (59) Lovett Doust JW. Sinus tachycardia and abnormal cardiac rate variation in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1980;6(6):305-312.
- (60) Malaspina D, Bruder G, Dalack GW, Storer S, Van Kammen M, Amador X, Glassman A, Gorman J. Diminished cardiac vagal tone in schizophrenia: associations to brain laterality and age of onset. *Biol Psychiatry* 1997 March 1;41(5):612-617.
- (61) 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* 2002 January;7(1):53-57.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (62) Malik M, Kulakowski P, Poloniecki J, Staunton A, Odemuyiwa O, Farrell T, Camm J. Frequency versus time domain analysis of signal-averaged electrocardiograms. I. Reproducibility of the results. *J Am Coll Cardiol* 1992 July;20(1):127-134.
- (63) Mann K, Rossbach W, Muller MJ, Muller-Siecheneder F, Ru H, Dittmann RW. Heart rate variability during sleep in patients with schizophrenia treated with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2004 November;19(6):325-330.
- (64) Marks BL, Lightfoot JT. Reproducibility of resting heart rate variability with short sampling periods. *Can J Appl Physiol* 1999 August;24(4):337-348.
- (65) Maß R. Eppendorfer Schizophrenie-Inventar, Manual. Hogrefe-Verlag GmbH & Co.KG, Göttingen 2001
- (66) Moore MT, Book MH. Sudden death in phenothiazine therapy: a clinicopathologic study of 12 cases. *Psychiatr Q* 1970;44:389-402.
- (67) Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina D. Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2005;51(1):10-15.
- (68) Nikolova R, Aleksiev L, Vukov M. Psychophysiological assessment of stress and screening of health risk in peacekeeping operations. *Mil Med* 2007 January;172(1):44-48.
- (69) Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998 October 13;98(15):1510-1516.
- (70) O'Brien IA, O'Hare P, Corrall RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 1986 April;55(4):348-354.
- (71) Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 1992 August;10(3):499-537.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (72) Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000 September 29;45(1-2):21-28.
- (73) 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* 1997 December 1;80(11):1434-1437.
- (74) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, . Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986 August;59(2):178-193.
- (75) Parer WJ, Parer JT, Holbrook RH, Block BS. Validity of mathematical methods of quantitating fetal heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol* 1985 October 15;153(4):402-409.
- (76) Peele R, Von L, I. Phenothiazine deaths: a critical review. *Am J Psychiatry* 1973 March;130(3):306-309.
- (77) Penttila J, Helminen A, Jartti T, Kuusela T, Huikuri HV, Tulppo MP, Coffeng R, Scheinin H. Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns. *Clin Physiol* 2001 May;21(3):365-376.
- (78) Penttila J, Kuusela T, Scheinin H. Analysis of rapid heart rate variability in the assessment of anticholinergic drug effects in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 September;61(8):559-565.
- (79) Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, . Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985 January;248(1 Pt 2):H151-H153.
- (80) Ramage AG. Central cardiovascular regulation and 5-hydroxytryptamine receptors. *Brain Res Bull* 2001 November 15;56(5):425-439.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (81) Reardon M, Malik M. Changes in heart rate variability with age. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996 November;19(11 Pt 2):1863-1866.
- (82) Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol* 2003 July 15;158(2):135-143.
- (83) Richardson HL, Graupner KI, Richardson ME. Intramyocardial lesions in patients dying suddenly and unexpectedly. *JAMA* 1966 January 24;195(4):254-260.
- (84) Rosh A, Sampson BA, Hirsch CS. Schizophrenia as a cause of death. *J Forensic Sci* 2003 January;48(1):164-167.
- (85) Ruschena D, Mullen PE, Burgess P, Cordner SM, Barry-Walsh J, Drummer OH, Palmer S, Browne C, Wallace C. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1998 April;172:331-6.:331-336.
- (86) Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol* 2005 September 1;103(3):238-247.
- (87) Sapoznikov D, Luria MH, Mahler Y, Gotsman MS. Day vs night ECG and heart rate variability patterns in patients without obvious heart disease. *J Electrocardiol* 1992 July;25(3):175-184.
- (88) Sato N, Miyake S. Cardiovascular reactivity to mental stress: relationship with menstrual cycle and gender. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2004 November;23(6):215-223.
- (89) Smirne S, Ferini SL, Zucconi M, Pinto P, Franceschi M. Cardiac autonomic dysfunction during sleep in some neurological diseases. *Neurophysiol Clin* 1990 May;20(2):131-136.
- (90) Snieder H, van Doornen LJ, Boomsma DI, Thayer JF. Sex differences and heritability of two indices of heart rate dynamics: a twin study. *Twin Res Hum Genet* 2007 April;10(2):364-372.



## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (91) Stein BA, Elliott KC, Offutt C. Psychophysiological indices of adolescent schizophrenia--a preliminary report. *Psychiatr J Univ Ott* 1985 June;10(2):110-113.
- (92) Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der LJ, 't Jong GW, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004 June 28;164(12):1293-1297.
- (93) Szabo BM, van Veldhuisen DJ, van d, V, 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* 1997 April 1;79(7):978-980.
- (94) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996 March 1;93(5):1043-1065.
- (95) Thayer JF, Hall M, Sollers JJ, III, Fischer JE. Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: Evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers. *Int J Psychophysiol* 2006 March;59(3):244-250.
- (96) 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* 1999 January;31(2):147-154.
- (97) Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J, Lehtonen J. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology* 2003 September;40(5):716-726.
- (98) Verberne AJ, Owens NC. Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol* 1998 February;54(2):149-168.
- (99) Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997 November;8(6):671-677.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (100) Wallin BG, Nerhed C. Relationship between spontaneous variations of muscle sympathetic activity and succeeding changes of blood pressure in man. *J Auton Nerv Syst* 1982 November;6(3):293-302.
- (101) Whitsel EA, Raghunathan TE, Pearce RM, Lin D, Rautaharju PM, Lemaitre R, Siscovick DS. RR interval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease. *Eur Heart J* 2001 January;22(2):165-173.
- (102) Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:42-44.
- (103) Zahn TP, Rosenthal D, Lawlor WG. Electrodermal and heart rate orienting reactions in chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1968 August;6(2):117-134.
- (104) Zahorska-Markiewicz B, Kuagowska E, Kucio C, Klin M. Heart rate variability in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993 January;17(1):21-23.
- (105) Zheng BC. Wang Shuhe, compiler of pulse classic. *J Tradit Chin Med* 1986 March;6(1):75-76.
- (106) Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, Lowel H, Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006 April 1;114(4):153-159.

## 9. ANHANG

### 9.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1:** Schulabschlüsse (HS: Hauptschule; Quali: qualifizierter Hauptschulabschluss; RS: Realschulabschluss sowie Abitur) mit prozentualer Angabe  
\* Mann-Whitney-U-Test
- Abb. 2:** Elektrodenposition zur EKG-Aufzeichnung über drei Kanäle
- Abb. 3:** Übersicht der ausgewählten vierstündigen „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte bei unmedizierten schizophrenen Patienten
- Abb. 4:** Übersicht der ausgewählten vierstündigen „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte bei medizierten schizophrenen Patienten
- Abb. 5:** Übersicht der ausgewählten vierstündigen „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte der gesunden Kontrollgruppe
- Abb. 6:** Durchschnittliche Beschleunigung [ $m/s^2$ ] über 24 Std., als auch über 4-Std.-„Wach“ sowie 4-Std.-„Schlaf“ bei unmedizierten und medizierten Patienten sowie der gesunden Kontrollgruppe
- Abb. 7:** Minimale, durchschnittliche und maximale Herzfrequenz über 24 Std. bei unmedizierten und medizierten Patienten sowie gesunder Kontrollgruppe  
\* Mann-Whitney-U-Test
- Abb. 8:** Übersicht der ausgewählten vierstündigen „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte bei zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten (ZP1)

**Abb. 9:** Übersicht der ausgewählten vierstündigen „Wach“- und „Schlaf“-Abschnitte bei schizophrenen Patienten unter Antipsychotikagabe nach zwei Wochen (ZP2)

**Abb. 10:** Durchschnittliche Beschleunigung [ $m/s^2$ ] über 24 Std. als auch über 4-Std.-„Wach“ sowie 4-Std.-„Schlaf“ zu ZP1 sowie ZP2

**Abb. 11:** Minimale, durchschnittliche und maximale Herzfrequenz über 24 Std. zu ZP1 sowie ZP2

**Abb. 12:** LgSDNN der vierstündigen „Schlaf“-Auswertung mit Darstellung zu ZP1 und ZP2

**Abb. 13:** LgHF der vierstündigen „Schlaf“-Auswertung mit Darstellung zu ZP1 und ZP2

**Abb. 14:** DC der vierstündigen „Schlaf“-Auswertung mit Darstellung zu ZP1 und ZP2

**Abb. 15:** LgSDNN der 24-Std.-Auswertung mit Darstellung der Antipsychotika Amisulprid, Olanzapin und Risperidon zu ZP1 und ZP2

**Abb. 16:** DC der 24-Std.-Auswertung mit Darstellung der Antipsychotika Amisulprid, Olanzapin und Risperidon zu ZP1 und ZP2

**Abb. 17:** LgSDNN der vierstündigen „Schlaf“-Auswertung mit Darstellung der Antipsychotika Amisulprid, Olanzapin und Risperidon zu ZP1 und ZP2

**Abb. 18:** DC der vierstündigen „Schlaf“-Auswertung mit Darstellung der Antipsychotika Amisulprid, Olanzapin und Risperidon zu ZP1 und ZP2

## 9.2 TABELLENVERZEICHNIS

**Tab. 1:** Parameter aus dem Zeitbereich<sup>94</sup>

**Tab. 2:** Parameter aus dem Frequenzbereich<sup>94</sup>

**Tab. 3:** Verordnete Medikamente (Mehrfachnennungen möglich) der 21 medizierten Patienten

\*Durchschnittliche Tagesdosis aller medizierten Patienten am Tag der EKG-Untersuchung

**Tab. 4:** Verordnete Medikamente (Mehrfachnennungen möglich) der sechs im Longitudinalverlauf untersuchten Patienten

\*Durchschnittliche Tagesdosis aller medizierten Patienten am Tag der EKG-Untersuchung

**Tab. 5:** Soziodemographische Daten der Teilnehmer

SD = Standardabweichung

\* Kruskal-Wallis-Test

\*\* Chi-Quadrat-Test

# Mann-Whitney-U-Test

**Tab. 6:** Beurteilungsskala des Eppendorfer Schizophrenie Inventars (ESI)

**Tab. 7:** ESI, STAI, BDI, CGI und BPRS mit Mittelwert und Standardabweichung bei unmedizierten und medizierten Patienten

\*Mann-Whitney-U-Test

**Tab. 8:** Durchschnittlich ausgewählte „Wach“- bzw. „Schlaf“-Abschnitte unmedizierter und medizierter Patienten sowie gesunder Kontrollgruppe

\*Kruskal-Wallis-Test

**Tab. 9:** Mittelwert, ANOVA und Post-hoc-Analysen für unmedizierte schizophrene Patienten, medizierte schizophrene Patienten und gesunde Kontrollgruppe  
\*Adjustiert Alter, Geschlecht, Raucherstatus und BMI (ANCOVA)

**Tab. 10:** ESI, STAI, BDI, CGI und BPRS mit Mittelwert und Standardabweichung bei zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten (ZP1: Zeitpunkt1) sowie unter Anti-psychotikagabe nach zwei Wochen (ZP2: Zeitpunkt2)  
\*Wilcoxon

**Tab. 11:** Durchschnittlich ausgewählte „Wach“- bzw. „Schlaf“-Abschnitte schizophrenen Patienten zu ZP1 sowie ZP2  
\*Wilcoxon-Test

**Tab. 12:** Gemittelte HRV-Kennwerte bei zunächst unmedizierten schizophrenen Patienten (ZP1) sowie unter Antipsychotikagabe nach zwei Wochen (ZP2)  
\* Wilcoxon-Test

## 9.3 FRAGEBÖGEN

### 9.3.1 EPPENDORFER SCHIZOPHRENIE INVENTAR (ESI)

# ESI

Fragebogen – Kurzversion -

ID:.....

Datum:.....

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 innerhalb der **letzten Woche** für Sie selbst zutrifft, dann machen Sie bitte an der passenden Stelle ein Kreuz: „stimmt **genau**“, „stimmt **überwiegend**“ oder "stimmt **etwas**".
- Wenn die Aussage für Sie **noch nie** zutrifft 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 der letzten Woche 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.

Bitte wenden!

Mit freundlicher Genehmigung des Hogrefe-Verlags

© by Hogrefe-Verlag GmbH & Co KG, Göttingen – Nachdruck und jegliche Form der Vervielfältigung verboten

# ESI Fragebogen – Kurzversion -

ID:.....

Datum:.....

Bitte kreuzen Sie an, inwieweit die folgenden Aussagen **jetzt** oder **innerhalb der letzten Woche** für Sie zutreffend sind oder waren!

		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.	Ich sehe mit meinen Augen manchmal Dinge, die für andere Menschen unsichtbar sind.				
3.	Mitunter scheinen sich Ereignisse, Radiosendungen o. ä. auf mich zu beziehen, obwohl das eigentlich nicht sein kann.				
4.	Wenn jemand längere Sätze beim Sprechen macht, habe ich Schwierigkeiten, den Sinn zu erfassen.				
5.	Auch wenn ich etwas ganz deutliche höre, bin ich manchmal unsicher, ob ich es mir nicht nur einbilde.				
6.	Wenn ich mir normale Gegenstände wie Tische oder Stühle ansehe, erscheinen sie mir manchmal fremdartig.				
7.	Manchmal habe ich den Verdacht, dass es eine Verschwörung gegen mich gibt.				
8.	Ich glaube, dass Gedanken, Gefühle oder Verhalten bei mir gelegentlich von anderen Wesen gelenkt werden.				
9.	Mitunter spüre ich bei Bewegungen meine Glieder nicht richtig.				
10.	Beim Fernsehen macht es mir Mühe, Bilder und Wörter zu verfolgen und gleichzeitig die Handlung zu erfassen.				
11.	Oft halte ich versehentlich irgendwelche Geräusche für Stimmen.				
12.	Manchmal kommt mir ein Teil meines Körpers kleiner vor, als er tatsächlich ist.				
13.	Beim Sehen fallen mir oft Einzelteile viel stärker ins Auge als das Ganze (z.B. ein Finger von einer Hand).				
14.	Manchmal glaube ich, dass mir persönlich besondere Zeichen gegeben werden, die kein anderer bemerkt.				
15.	Ich höre meine „innere Stimme“ manchmal fast so deutlich, als würde tatsächlich jemand zu mir sprechen.				
16.	Oft habe ich das Gefühl, dass etwas Eigenartiges und Ungewöhnliches um mich herum geschieht.				
17.	Manchmal treffe ich Personen und merke erst hinterher, dass ich sie gut kenne.				
18.	Manche Menschen können auf irgendeine ungewöhnliche Weise meine Gedanken lesen.				
19.	Es ist bei Gesprächen anstrengend, mich aktiv zu beteiligen und eigene Vorstellungen einzubringen.				
20.	Wenn jemand mit mir spricht, erfasse ich oft den Sinn der Wörter nicht richtig.				



### 9.3.2 „STATE-TRAIT-ANXIETY INVENTORY“ (STAI)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 Initialen des Patienten

Ausfülldatum

Tag    Monat    Jahr    Stunde(Uhrzeit)

--	--	--	--	--	--	--	--

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Untersuchers

**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 beschreibt.

1 überhaupt nicht     2 ein wenig     3 ziemlich     4 sehr

1. Ich fühle mich ruhig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich fühle mich geborgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich fühle mich angespannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich bin bekümmert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich bin gelöst.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ich bin aufgeregt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich bin besorgt, dass etwas schiefgehen könnte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich fühle mich ausgeruht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich bin beunruhigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ich fühle mich wohl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ich fühle mich selbstsicher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ich bin nervös.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ich bin zappelig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ich bin verkrampft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ich bin entspannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ich bin zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ich bin besorgt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Ich bin überreizt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Ich bin froh.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ich bin vergnügt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Fragestellungen zutreffend beantwortet haben!**

Score X1

### 9.3.3 BECK DEPRESSIONS INVENTAR (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, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

**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 eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

**E**

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

**F**

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft 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 finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

**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

## 9. ANHANG

### K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

### L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

### M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

### N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 Ich finde mich hässlich.

### O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

### P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

### Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

### R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

### S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

JA  NEIN

### T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

### U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderungen an meinem Interesse an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex verloren.

\_\_\_\_\_Subtotal Seite 2

\_\_\_\_\_Subtotal Seite 1

\_\_\_\_\_Summenwert

### 9.3.4 „CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS” (CGI)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Initialen des Patienten
Ausfülldatum																					
Tag		Monat		Jahr		Stunde(Uhrzeit)															
Unterschrift des Untersuchers																					

**Anleitung**  
 Beurteilen Sie den Schweregrad der Krankheit und die Zustandsänderung beim Patienten. Bitte kreuzen Sie bei den Fragen jeweils nur eine, d.h. die am ehesten zutreffende Ziffer an! Ermitteln Sie weiterhin den Wirksamkeits-Index. Seine zweiziffrige Codenummer kennzeichnen Sie bitte durch zwei Kreuze in den entsprechenden Kästchen. Es ist nur eine Codenummer anzukreuzen! Bitte machen Sie alle oben genannten Angaben!

<p><b>1. Schweregrad der Krankheit</b></p> <p>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><b>2. Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung</b></p> <p>Bitte vergleichen Sie den jetzigen Zustand des Patienten mit dem zu Beginn der Studie, und geben Sie an, inwieweit sich das Krankheitsbild des Patienten geändert hat. Beurteilen Sie dabei die Zustandsänderung insgesamt, also nicht nur das Ergebnis der Medikamentenbehandlung. Diese Frage muss bei Erstbewertungen ausgeklammert werden, indem man die Rubrik 1 (= „nicht beurteilbar“) ankreuzt.</p>
Nicht beurteilbar <input style="float: right;" type="checkbox"/>	Nicht beurteilbar <input style="float: right;" type="checkbox"/>
Patient ist überhaupt nicht krank, sondern normal <input style="float: right;" type="checkbox"/>	Zustand ist sehr viel besser <input style="float: right;" type="checkbox"/>
Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung <input style="float: right;" type="checkbox"/>	Zustand ist viel besser <input style="float: right;" type="checkbox"/>
Patient ist nur leicht krank <input style="float: right;" type="checkbox"/>	Zustand ist nur wenig besser <input style="float: right;" type="checkbox"/>
Patient ist mäßig krank <input style="float: right;" type="checkbox"/>	Zustand ist unverändert <input style="float: right;" type="checkbox"/>
Patient ist deutlich krank <input style="float: right;" type="checkbox"/>	Zustand ist etwas schlechter <input style="float: right;" type="checkbox"/>
Patient ist schwer krank <input style="float: right;" type="checkbox"/>	Zustand ist viel schlechter <input style="float: right;" type="checkbox"/>
Patient gehört zu den extrem schwer Kranken <input style="float: right;" type="checkbox"/>	Zustand ist sehr viel schlechter <input style="float: right;" type="checkbox"/>

Mit freundlicher Genehmigung des Hogrefe-Verlags  
 © by Hogrefe-Verlag GmbH & Co KG, Göttingen – Nachdruck und jegliche Form der Vervielfältigung verboten

### 9.3.5 „BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE” (BPRS)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Initialen des Patienten			
Ausfülldatum																								
Tag			Monat			Jahr			Stunde(Uhrzeit)															

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Untersuchers

**Anleitung:**  
Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! **Bitte alle Fragestellungen beantworten!**

1	nicht vor- handen	2	sehr gering	3	gering	4	mäßig	5	mäßig stark	6	stark	7	extrem stark
---	----------------------	---	----------------	---	--------	---	-------	---	----------------	---	-------	---	-----------------

<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p><b>Körperbezogenheit</b> Grad der Anteilnahme am augenblicklichen körperlichen Gesundsein. 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>1.</p>									<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p><b>Angst</b> 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>2.</p>								
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p><b>Emotionale Zurückgezogenheit</b> Mangel an emotionalem Kontakt zum Interviewer und unzureichende Beziehung zur Interviewsituation. Beurteilen Sie lediglich, wie sehr es dem Patienten anscheinend misslingt, emotionalen Kontakt zu anderen Personen in der Interviewsituation herzustellen.</p> <p>3.</p>									<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p><b>Zerfall der Denkprozesse</b> Grad, bis zu dem der Denkprozess verworren, inkohärent oder zerfahren ist. Bewerten Sie nur die Integration der verbalen Äußerungen, nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seinem eigenen Denkvermögen hat.</p> <p>4.</p>								
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p><b>Schuldgefühle</b> Überbesorgnis oder Gewissensbisse in Hinsicht auf früheres Verhalten. Bewerten Sie das subjektive Schuldgefühle aufgrund 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>5.</p>									<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p><b>Gespanntheit</b> Körperlich-motorische Anzeichen für Gespanntheit "Nervosität" und allgemein erhöhte Aktivität. Bewerten Sie nur die körperlichen Anzeichen von Gespanntheit, nicht das geschilderte subjektive Erleben des Patienten.</p> <p>6.</p>								
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p><b>Maniertheit, Affektiertheit, Positur</b> Auffälligkeiten der Psychomotorik, unübliches motorisches Verhaltensbild, das bestimmte psychisch Kranke aus der Gruppe der „Normalen" heraushebt. Bewerten Sie nur die Abnormalität des Bewegungsbildes und der Ausdrucksmotorik, nicht einfach erhöhte motorische Aktivität.</p> <p>7.</p>									<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p><b>Größenideen</b> Überhöhte Selbsteinschätzung, Überzeugung, in Besitz ungewöhnlicher Kräfte und Fähigkeiten zu sein. 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>8.</p>								

Mit freundlicher Genehmigung des Hogrefe-Verlags  
© by Hogrefe-Verlag GmbH & Co KG, Göttingen – Nachdruck und jegliche Form der Vervielfältigung verboten

9. ANHANG

<p style="text-align: right;">1 2 3 4 5 6 7</p> <p><b>Depressive Stimmung</b> Mutlosigkeit, Traurigkeit. Bewerten Sie nur den 9. Grad der Mutlosigkeit. Ziehen Sie keine Rückschlüsse auf Grund von depressiven Begleitsymptomen wie allgemeiner Verlangsamung und körperlicher Beschwerden.</p>	<p style="text-align: right;">1 2 3 4 5 6 7</p> <p><b>Feindseligkeit</b> Animosität, Geringschätzung, Feindseligkeit, Verachtung gegenüber Personen außerhalb der Interviewsituation. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des 10. 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 style="text-align: right;">1 2 3 4 5 6 7</p> <p><b>Misstrauen, paranoide Inhalte</b> 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 style="text-align: right;">1 2 3 4 5 6 7</p> <p><b>Halluzinationen</b> 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 style="text-align: right;">1 2 3 4 5 6 7</p> <p><b>Motorische Verlangsamung</b> Verminderung des Energieniveaus, sichtbar an 13. verlangsamten Bewegungen. Bewerten Sie nur das beobachtete Verhalten des Patienten und nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seiner Vitalität hat.</p>	<p style="text-align: right;">1 2 3 4 5 6 7</p> <p><b>Unkooperatives Verhalten</b> Offensichtlicher Widerstand, Unfreundlichkeit, Vorbehalte und mangelnde Bereitschaft, mit dem Interviewer zusammenzuarbeiten. Bewerten Sie nur die Einstellung des Patienten und seine Reaktionen gegenüber dem Interviewer und auf die Interviewsituation. Beurteilen Sie nicht Äußerungen über ablehnendes oder unkooperatives Verhalten außerhalb der Interviewsituation.</p>
<p style="text-align: right;">1 2 3 4 5 6 7</p> <p><b>Ungewöhnliche Denkinhalte</b> 15. Ungewöhnliche, seltsame, fremdartige oder bizarre Denkinhalte. Bewerten Sie nur das Ausmaß der Ungewöhnlichkeit, nicht den Grad des Zerfalls der Denkprozesse (formale Denkstörungen sind unter 4 berücksichtigt).</p>	<p style="text-align: right;">1 2 3 4 5 6 7</p> <p><b>Affektive Abstumpfung, Verflachung</b> 16. Reduzierte Emotionalität, offensichtlicher Mangel an normalem Fühlen und Engagement.</p>
<p style="text-align: right;">1 2 3 4 5 6 7</p> <p><b>Erregung</b> 17. Gesteigerte Emotionalität, Agitation, erhöhte Reagibilität.</p>	<p style="text-align: right;">1 2 3 4 5 6 7</p> <p><b>Orientierungsstörung</b> 18. Verwirrtheit oder mangelnde Fähigkeit, Personen, Örtlichkeiten oder Zeit zuzuordnen.</p>

Mit freundlicher Genehmigung des Hogrefe-Verlags

© by Hogrefe-Verlag GmbH & Co KG, Göttingen – Nachdruck und jegliche Form der Vervielfältigung verboten

## **10. DANKSAGUNG**

Ich danke allen, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit behilflich waren, im Besonderen:

Herrn Prof. Dr. med. Hans Förstl für die Überlassung der Arbeit sowie die Durchsicht und Korrektur.

Herrn Dr. med. Andreas Birkhofer für die gute Einarbeitung ins wissenschaftliche Arbeiten, für die hervorragende Unterstützung und Betreuung sowie die Korrektur der Arbeit.

Herrn Dipl. Ing. (FH) Raphael Schneider, Herrn Zdenko Vesely sowie Herrn Matthias Geiger für die erstklassige Unterstützung bei technischen Problemen und der Auswertung.