

**Untersuchung zur Prävalenz kardialer autonomer Dysfunktion
bei unmedizierten schizophrenen Patienten**

Dissertation

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

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Alexander Refisch
geboren am 01.10.1986 in Köln

Gutachter

1. Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, Jena
2. apl. Prof. Dr. Dirk Hoyer, Jena
3. Prof. Dr. Martin Brüne, Bochum

Datum der Verteidigung: 07. August 2018

Abkürzungsverzeichnis

α	Alpha
AA	Amyloid A
AL	Amyloid aus Leichketten von Immunglobulinen
α_1 -Rezeptor	Alpha-1-Adrenozeptor
ANOVA	univariate Varianzanalyse
ANS	Autonomes Nervensystem
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BRS	Baroreflexsensitivität
CADF	Kardiale autonome Dysfunktion
CAN	Zentrales autonomes Netzwerk
CE	<i>compression entropy</i> (Kompressionsentropie)
D ₁ -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor Typ 1
D ₂ -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor Typ 2
D ₃ -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor Typ 3
DFA	<i>detrended fluctuation analysis</i> (Trendbereinigte Fluktuationsanalyse)
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, 5. Version</i>
EDA	Elektrodermale Aktivität
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
ENS	Enterisches Nervensystem
FD	<i>frequency domain</i> (Frequenzdomäne)
FFT	<i>Fast Fourier Transformation</i>
GABA	<i>gamma-aminobutyric acid</i> (Gamma-Aminobuttersäure)
5-HTT	5-Hydroxytryptamin-Transporter

Abkürzungsverzeichnis

5-HT _{2(A-C)}	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor Typ 2 mit Subtypisierung A-C
H ₁ -Rezeptor	Histaminерger Rezeptor Typ 1
HR	<i>heart rate</i> (Herzfrequenz)
HF	<i>high frequency</i>
HRV	Herzratenvariabilität
ICD-10	<i>International Classification of Disease</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	<i>low frequency</i>
M ₁ -Rezeptor	Muskarinерger Acetylcholinrezeptor Typ 1
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
MRT	Magnetresonanztomografie
MSE	<i>multiscale entropy</i> (Multiskalenanalyse)
NN-Intervall	Normal-zu-Normal-Intervall
n	Anzahl
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
n.s.	nicht signifikant
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PW-Doppler	Pulsed-wave-Doppler
QT-Zeit	Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle im EKG
QTV	QT-Zeit-Variabilität
QTVi	QT-Zeit-Variabilitäts-Index
RMSSD	<i>root mean squared of successive differences</i>
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
RRI	RR-Intervall
SANS	<i>scale for the assessment of negative symptoms</i>
SAPS	<i>scale for the assessment of positive symptoms</i>

Abkürzungsverzeichnis

SCL	<i>skin conductance level</i> (tonische Maße der EDA)
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
SDNN	<i>standard deviation of Normal-to-Normal-Intervals</i>
SPPA	Segmentierte Poincaré Plot Analyse
TD	<i>time domain</i> (Zeitdomäne)
TFM	<i>Task Force[®] Monitor</i>
VLf	<i>very low frequency</i>
VT	Vagale Schwelle
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNF804A	Zinkfingermotiv 804 A

Abkürzungsverzeichnis

Einheiten

°C	Grad Celsius
%	Prozent
bpm	<i>beats per minute</i> (Schläge pro Minute)
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung.....	3
2.1	Einführung zum Thema	3
2.2	Schizophrenie.....	6
2.2.1	Geschichte der Schizophrenie	6
2.2.2	Epidemiologie	7
2.2.3	Genetik	7
2.2.4	Morphologische Unterschiede.....	8
2.2.5	Biochemische Veränderungen	9
2.2.6	Entwicklungspsychologische Modelle	10
2.2.7	Psychopathologie und Symptomklassifikation	11
2.2.8	Diagnose.....	13
2.2.9	Therapie.....	15
2.2.10	Verlauf und Prognose	18
2.3	Das autonome Nervensystem	19
2.3.1	Anatomische Grundlagen.....	19
2.3.2	Die kardiale autonome Funktion	20
2.3.3	Physiologie der HRV	22
2.4	Autonome Veränderungen bei schizophrenen Patienten	25
2.4.1	Blutdruckveränderungen und Baroreflexsensitivität	28
2.4.2	QT-Zeit-Variabilität.....	30
2.4.3	Untersuchungen zur Pupillomotorik und elektrodermalen Aktivität	31
3	Ziele der Arbeit	32
4	Material und Methoden.....	33
4.1	Studienteilnehmer.....	33
4.1.1	Charakteristika der Patientengruppe.....	33
4.1.2	Kontrollgruppe.....	34
4.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	35

Inhaltsverzeichnis

4.2 Datenerhebung der HRV-Indices zur Bildung des autonomen	
Summenscores	35
4.2.1 Zeitdomäne der HRV	37
4.2.2 Frequenzdomäne der HRV	38
4.2.3 Symbolische Dynamik.....	38
4.2.4 Kompressionsentropie	40
4.2.5 Multiskalenanalyse.....	41
4.2.6 Trendbereinigte Fluktuationsanalyse	42
4.2.7 Poincaré-Plot-Analysen	43
4.3 Autonomer Summenscore zur Erfassung des Schweregrades der kardial	
autonomen Dysfunktion	44
4.4 Statistik.....	46
5 Ergebnisse	48
5.1 Vergleich der relevanten HRV- Parameter zwischen Patienten und	
Kontrollen.....	48
5.2 Deskriptive Statistik der HRV-Indices des Bewertungssystems	49
5.2.1 Zeit- und Frequenzdomäne der HRV	49
5.2.2 Symbolische Dynamik.....	52
5.2.3 Kompressionsentropie und Multiskalenanalyse	54
5.2.4 Trendbereinigte Fluktuationsanalyse	55
5.2.5 Segmentierte Poincaré-Plot-Analyse	56
5.3 Verteilung der CADF-Schweregrade nach Anwendung des vorgestellten	
autonomen Summenscores	58
5.4 Epidemiologie.....	59
5.4.1 Geschlecht.....	59
5.4.2 Alter	60
5.4.3 Body-Mass-Index.....	62
5.4.4 Erkrankungsdauer in Monaten	63
5.4.5 Tabakkonsum	64
5.4.6 Sportliche Aktivität	66
5.4.7 Einfluss epidemiologischer Variablen auf Unterschiede in den HRV-	
Parametern	67

Inhaltsverzeichnis

5.5	Korrelationen der autonomen Parameter mit der Psychopathologie	68
6	Diskussion	70
6.1	Häufigkeit kardialer autonomer Dysfunktion unter schizophrenen Patienten	71
6.2	Veränderungen der Herzratenvariabilität in der Schizophrenie	72
6.2.1	Klassische Verfahren der Zeit- und Frequenzbereichsanalyse	72
6.2.2	Nicht-lineare Dynamik	75
6.3	Epidemiologische Einflussfaktoren auf die kardial autonome Funktion bei schizophrenen Patienten	76
6.4	Korrelationen der HRV-Veränderungen mit der Psychopathologie	79
6.5	Erhöhtes kardial bedingtes Risiko schizophrener Patienten	81
6.5.1	Autonom bedingte Risiken	81
6.5.2	Weitere Risikofaktoren für die erhöhte kardial bedingte Sterblichkeit schizophrener Patienten	83
6.6	Limitation der Studie	86
6.7	Ausblick	86
7	Schlussfolgerungen	89
8	Literaturverzeichnis	90
9	Anhang	112
	Erhebungsmaterialien	112
	Lebenslauf	119
	Danksagung	120
	Ehrenwörtliche Erklärung	121

1 Zusammenfassung

Die Erkrankung Schizophrenie geht mit einer verkürzten Lebenserwartung von 15 bis 20 Jahren einher. Ein Großteil der erhöhten Mortalität ist dabei auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen. Daher ist es von großer Bedeutung Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu identifizieren. Neben allgemeinen Risikofaktoren und kardiovaskulären Nebenwirkungen neuroleptischer Medikation konnte vor allem ein enger Zusammenhang zwischen einer veränderten vegetativen Funktion, welche für die schizophrene Erkrankung umfassend in der Literatur beschrieben wurde, und einer gesteigerten kardial bedingten Sterblichkeit gezeigt werden. Hauptmerkmale dieser kardialen autonomen Dysfunktion sind dabei eine verminderte vagale Aktivität, erhöhte Herzfrequenzen, verminderte Herzratenvariabilität (HRV) und Baroreflexsensitivität, sowie eine erhöhte QT-Zeit-Variabilität. Die Verteilung und Ausprägung dieser autonomen Dysfunktion wurden für die schizophrene Patientengruppe bislang noch nicht untersucht.

Ziel unserer Arbeit war es deshalb, eine Bewertungsskala zu entwickeln, die individuelle vegetative Veränderungen quantifiziert, um Patienten mit einem gesondert erhöhten Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen zu identifizieren.

Die Analyse der HRV hat sich als besonders sensibles Verfahren zur Erfassung autonomer Dysfunktion bewährt. Ausgehend von ca. 30-minütigen, hochauflösenden EKG-Aufzeichnungen bestimmten wir bei 112 unmedizierten Patienten (Ø 32,50 Jahre) 13 ausgewählte Indices aus unterschiedlichen Bereichen der HRV (Zeit-, Frequenzbereichsanalyse, Nicht-lineare Dynamik) und setzten diese in Bezug zur ersten, eineinhalbfachen und zweiten Standardabweichung des jeweiligen Mittelwerts eines Kollektivs aus 112 gesunden Probanden übereinstimmenden Alters (Ø 30,75 Jahre), Body-Mass-Indexes und Geschlechts. Entsprechend der Abweichung zum Kontrolldurchschnitt wurden für jeden Parameter Punkte vergeben, deren Summe die Zuordnung des einzelnen Patienten zu einer der Kategorien *keine kardiale autonome Dysfunktion (CADF)*, *moderate CADF* und *schwere CADF* festlegte. Daneben wurden für jeden Patienten die Schwere der Symptomatik mittels der *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)* und der *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)* erfasst, sowie die Dauer der Erkrankung erhoben, um mögliche Zusammenhänge des klinischen Bildes mit den autonomen Veränderungen zu untersuchen.

Wir konnten die bereits in früheren Studien beschriebenen Veränderungen der HRV bei unmedizierten schizophrenen Patienten in unserer Stichprobe bestätigen. Zur weiteren Differenzierung der autonomen Dysfunktion wendeten wir das vorgestellte Verfahren an. Hier zeigte ein Drittel der Patienten (29 %) besonders schwerwiegende vegetative Veränderungen, die sich vor allem in erhöhten Herzfrequenzen und einer reduzierten vagalen Modulation am Sinusknoten manifestierten. In nachfolgenden Post-Hoc-Analysen imponierten hochsignifikante Unterschiede in nahezu allen erhobenen HRV-Indices zwischen diesem Patientendrittel und den beiden übrigen Subgruppen, so dass die Gruppe *schwere CADF* maßgeblich für die bereits in früheren Arbeiten beobachteten autonomen Abweichungen des gesamten Patientenkollektivs verantwortlich zu sein scheint. Etwa ein Viertel der Patienten (27 %) wies dagegen keine pathologischen Auffälligkeiten auf und war bezüglich ihrer kardialen autonomen Funktion vergleichbar mit den gesunden Kontrollen. Die restlichen Patienten (44%) zeigten eine moderate kardiale autonome Dysfunktion. Hinsichtlich der Symptomschwere fanden sich schwache Korrelationen zwischen den erhobenen HRV-Parametern und der Negativsymptomatik.

Schizophrene Patienten mit *schwerer CADF* waren, beim Vergleich der jeweiligen Ausprägungen kardialer autonomer Dysfunktion untereinander, signifikant älter und boten längere Erkrankungsdauern auf. Allerdings korrelierten weder das Alter noch die Dauer der Erkrankung mit den HRV-Indices, die für den vorgestellten autonomen Summenscore mitberücksichtigt wurden.

Unsere Ergebnisse legen aufgrund der veränderten autonomen Funktion ein erheblich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei nahezu dreiviertel der schizophrenen Patienten (*moderate + schwere CADF*) nahe. Demzufolge sollten engmaschige Kontrolluntersuchungen (z.B. Echokardiografie, EKG-Kontrollen) erfolgen, sowie interventionelle Maßnahmen ausgearbeitet und in den klinischen Alltag eingeführt werden, um einer zu vermutenden verfrühten kardial bedingten Mortalität dieser Patienten vorzubeugen. Über den exakten Einfluss der kardial autonomen Dysfunktion auf die erhöhte Sterblichkeit kann aufgrund der langen Überlebensdauer schizophrener Patienten mit den vegetativen Veränderungen (ca. 20 bis 30 Jahre) und der damit verbundenen methodischen Limitation derzeit nur spekuliert werden. Inwieweit zentrale und/oder periphere Mechanismen in die Entstehung der autonomen Dysfunktion eingebunden sind, ist Bestandteil zukünftiger Untersuchungen.

2 Einleitung

2.1 Einführung zum Thema

Patienten mit einer Schizophrenie weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein zwei- bis dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (Bushe et al. 2010, Saha et al. 2007). In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Schizophrenie mit einer verkürzten Lebenserwartung von 15 bis 20 Jahren gegenüber der Normalbevölkerung einhergeht (Bushe et al. 2010, Colton und Manderscheid 2006, Hennekens et al. 2005, Tiihonen et al. 2009, Nordentoft et al. 2013). Zudem scheint der Unterschied der Mortalität zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden in den letzten Jahrzehnten eher noch zugenommen zu haben (Saha et al. 2007). Neben ungesunder Lebensführung und geringerer Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Bradford et al. 2008), einem erhöhtem Suizidrisiko von 10 % (Inskip et al. 1998, Hennekens et al. 2005), sowie erhöhtem Substanzmissbrauch (McCreadie 2003, Procyshyn et al. 2004) beruht die erhöhte Mortalität vor allem auf einer Vielzahl unterschiedlicher natürlicher Todesursachen (Brown et al. 2010). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind dabei mit 40 bis 45 Prozent die häufigste Ursache für natürliche Tode unter den Patienten mit einer Schizophrenie (Hennekens et al. 2005, Ringen et al. 2014, Ifteni et al. 2014, Gatov et al. 2017, Azad et al. 2016).

In einer Studie über 10 Jahre konnten Drogenintoxikation, Suizid und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems als die drei häufigsten Todesursachen unter den Patienten mit einer Schizophrenie identifiziert werden (Sweeting et al. 2013). Darüber hinaus vermutet man, dass weitere 10 Prozent der ungeklärten Todesfälle auf einen plötzlichen Herztod zurückzuführen sind (Sweeting et al. 2013). Auch in der Allgemeinbevölkerung stellen kardiovaskuläre Erkrankungen und im Besonderen die koronare Herzkrankheit die häufigste Todesursache in Industrienationen dar (Pagidipati und Gaziano 2013). Dem Screening von Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse kommt demnach eine herausragende Bedeutung zu. Hervorzuheben ist diesbezüglich die Gruppe schizophrener Patienten, die verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ein um den Faktor 2 erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Koronaren Herzerkrankung aufweist (Hennekens et al. 2005). Neben den oben genannten Faktoren müssen zur Detektion kardial gefährdeter schizophrener Patienten weitere wesentliche Merkmale mitberücksichtigt werden, die

für die Allgemeinbevölkerung nicht von Bedeutung sind, wie etwa der Einfluss der neuroleptischen Therapie. So können eine verminderte Glukosetoleranz, sowie erhöhte Triglycerid- und Chloesterinwerte zumindest teilweise auf die Einnahme antipsychotischer Medikamente zurückgeführt werden (Hennekens et al. 2005). In diesem Zusammenhang konnten auch eine reduzierte Herzratenvariabilität (HRV) (Agelink et al. 1998) und eine verlängerte QT-Zeit (Reilly et al. 2000, Su et al. 2003, Enger et al. 2004) als Prädiktoren für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen (Vieweg 2002) nach der Einnahme von Antipsychotika beobachtet werden. Die Frage zu welchen Anteilen diese Umstände in der medikamentösen Behandlung begründet oder ob die Ursachen dieser Phänomene in der Erkrankung selbst zu finden sind, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden (Bär et al. 2005). Autonome Veränderungen, die schon in der Vergangenheit durch elektrophysiologische Untersuchungen, zum Beispiel zur Pupillometrie (Lidsky et al. 1971) und zur elektrodermalen Aktivität (Zahn et al. 1981), nachgewiesen wurden, konnten jedoch auch unabhängig von neuroleptischer Medikation bei schizophrenen Patienten beobachtet werden (Bär 2015). Die autonome Dysfunktion gewann seither bei Ausführungen zur erhöhten kardial bedingten Sterblichkeit bei schizophrenen Patienten zunehmend an Bedeutung. Vor allem die Analyse der HRV hat sich als Verfahren zur Untersuchung vegetativer Einflüsse auf kardiale Funktionen etabliert (Cygankiewicz und Zareba 2013). HRV ist definiert als die Anzahl der Herzfrequenzschwankungen um den Mittelwert der Herzfrequenz (van Ravenswaaij-Arts et al. 1993) und reflektiert das Wechselspiel zwischen sympathischer und parasympathischer Beeinflussung des kardialen Schrittmachers (Weinberg und Pfeifer 1984). So führt ein Überwiegen des Parasympathikus zu einer Steigerung der HRV, während ein gesteigerter Sympathikotonus zu einer Verminderung führt (Weinberg und Pfeifer 1984).

In den meisten Studien, die die HRV in den Fokus der Untersuchungen stellten, findet sich ein Verlust des Vagotonus und damit eine verminderte vagale Modulation am Herzen sowohl in der akuten (Bär et al. 2005), als auch in der chronischen Phase der schizophrenen Erkrankung (Toichi et al. 1999). Als Konsequenz dieser verminderten vagalen Aktivität konnte in diversen Arbeiten neben einer verminderten HRV, auch erhöhte Ruheherzfrequenzen, sowie eine verminderte Barorezeptorreflexsensitivität im Zusammenhang mit Schizophrenie nachgewiesen werden (Bär et al. 2005, Bär et al. 2007b, Bär et al. 2007c, Bär et al. 2010, Bär et al.

2012, Schulz et al. 2013, Castro et al. 2009). Zudem konnte für Patienten mit einer Schizophrenie unter Belastung (Ergometrie) eine verminderte Vagus-Schwelle als Indikator für reduzierte körperliche Fitness gezeigt werden (Ostermann et al. 2013). Die Beobachtung, dass diese Veränderungen der autonomen kardialen Regulation zu Lasten einer verminderten vagalen Aktivität auch bei unmedizierten Erkrankten (Rachow et al. 2011), sowie Verwandten ersten Grades schizophrener Patienten zu finden waren (Bär et al. 2010), weist auf einen genetischen Zusammenhang zwischen autonomer Dysfunktion und der schizophrenen Erkrankung hin (Bär et al. 2010, Bär 2015). Durch Messung erhöhter QT-Zeit-Variabilität, welche eine abnormale Labilität der Repolarisation der kardialen Aktivität anzeigt, konnte schizophrenen Patienten auch eine erhöhte sympathische kardiale Aktivität unterstellt werden (Bär et al. 2007d).

In der Literatur wurde eine enge Verbindung zwischen kardialer autonomer Dysfunktion und einer erhöhten kardial bedingten Sterblichkeit durch ventrikuläre Arrhythmien, basierend auf malignen Myokardveränderungen, beschrieben. So konnte diversen HRV-Indices eine prognostische Aussagekraft für die Entstehung eines plötzlichen Herztods bei Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, zugeschrieben werden (La Rovere et al. 1998, Jeron et al. 2003). Verglichen mit anderen Patientengruppen, die an primären Herzerkrankungen leiden, weisen Patienten mit einer Schizophrenie wahrscheinlich weder strukturelle noch funktionelle Veränderungen am Herzen auf, so dass von Veränderungen in Hirnregionen, wie dem medialen präfrontalen Kortex und der Amygdala, ausgegangen wird (Williams et al. 2004). Zudem wären, anders als bei direkten Herzerkrankungen, zur Bestimmung des exakten Einflusses der kardialen autonomen Dysfunktion auf die erhöhte Sterblichkeit von schizophrenen Patienten, Studien von jahrzehntelanger Dauer angezeigt, da die Zeitspannen trotz erhöhter Mortalität sehr lang sind. Konsequenterweise sollten zur weiteren Annäherung an diese Fragestellung zunächst Patienten mit einem erhöhten Risiko identifiziert werden.

Ziel dieser Studie war es deshalb, einen Score zu entwickeln, der die Ausprägung der kardial autonomen Dysfunktion (CADF) schizophrener Patienten quantifiziert, um dann in einem zweiten Schritt zu untersuchen, wie häufig die verschiedenen Ausprägungen der CADF in einem großen Patientenkollektiv vorkommen. Der Zusammenhang von Psychopathologie und epidemiologischer Variablen zu den jeweiligen CADF-Schweregraden war von zusätzlichem Interesse.

2.2 Schizophrenie

2.2.1 Geschichte der Schizophrenie

In antiken Schriften finden sich keine Beschreibungen von Schizophrenie, obwohl zahlreiche andere psychische Störungen, wie beispielsweise Manie oder Melancholie bzw. Depression schon zu Hippokrates Zeiten (460 bis 377 v. Chr.) eingehend geschildert wurden (Gottesmann 1993). Die ersten klinisch angemessenen Beschreibungen der Schizophrenie erschienen erst 1809, unabhängig voneinander in England und Frankreich. Sowohl John Haslam (1764 bis 1844), seinerzeit Direktor des Bethlem Hospital in London, als auch Philippe Pinel (1745 bis 1826) charakterisierten eindeutig typische Fälle von Schizophrenie (Gottesmann 1993). Es folgten zahlreiche weitere Veröffentlichungen mit Beschreibungen zur Schizophrenie, deren Autoren der Erkrankung zumeist einen anderen Namen gaben. Knapp 50 Jahre später führte der belgische Psychiater Benedict Morel, Chefarzt einer französischen Anstalt, 1852 den Begriff „*démence précoce*“ (lat.: *Dementia praecox*) für das Phänomen ein, das wir heute als Schizophrenie bezeichnen (Kaplan und Saddock 1999).

In den folgenden Jahrzehnten wurden weitere Formen psychischer Störungen, wie die Katatonie, die Hebephrenie und die Paranoia beschrieben und als eigenständige Krankheitsbilder von der *Dementia praecox* abgegrenzt. Der deutsche Psychiater Emil Kraepelin integrierte Ende des 19. Jahrhunderts diese unterschiedlichen Formen psychischer Störungen in ein einheitliches Kategoriensystem unter dem Namen *Dementia praecox*, das noch heute die Grundlage zur Beschreibung der Psychopathologie der schizophrenen Krankheit stellt (Gottesmann 1993).

Aus der Beobachtung heraus, dass die Erkrankung nicht bei allen Patienten in einen progredienten Verlust des Verstandes (lat. *de* = abnehmend; *Mens* = Verstand) mündete und in einigen Fällen erst nach der Adoleszenz einsetzte, kritisierten zeitgenössische Psychopathologen zunehmend die Bezeichnung „*Dementia praecox*“. Der Schweizer Eugen Bleuler führte 1908 den Begriff Schizophrenie ein, was aus dem Griechischen wörtlich übersetzt „gespaltenes Zwerchfell“ bedeutet. Nach antiker Auffassung galt das Zwerchfell als Sitz der Seele, so dass man den Begriff mit „Seele, Verstand, Geist“ gleichsetzen kann. Durch die Umbenennung der Krankheit wollte Bleuler hervorheben, dass es zu einer Desintegration von normalen psychischen Funktionen, wie Denken, Fühlen und Wollen kommt und relativierte

gleichzeitig die Auffassung eines unausweichlich fortschreitenden Verlaufs der Erkrankung (Möller et al. 2013).

2.2.2 Epidemiologie

Das Risiko im Laufe des Lebens an Schizophrenie zu erkranken liegt weltweit zwischen 0,5 und 1,6 Prozent (Kaspar und Volz 2014). Dabei erkranken Männer und Frauen in etwa gleich häufig. Frauen sind jedoch in allen Krankheitsstadien durchschnittlich etwa 3 bis 4 Jahre älter, was sich gemessen an der Fähigkeit sich beruflich und privat zu entwickeln, prognostisch günstig auswirkt.

Zwei Drittel aller Erkrankungen treten vor dem 30. Lebensjahr auf mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr (Kaspar und Volz 2014).

Transkulturell scheint es nach heutigem Wissensstand keine Unterschiede bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit zu geben. Lediglich der Verlauf der Erkrankung ist in Entwicklungsländern akuter und etwas günstiger als in Industrieländern (Kaspar und Volz 2014). Zudem sind Häufigkeit und Schweregrad in Ballungsgebieten ausgeprägter als in ländlichen Regionen. Auch der sozioökonomische Status ist für die Betrachtung der Auftretenswahrscheinlichkeit der Schizophrenie von Bedeutung. So weisen Personen mit einem niedrigen Bildungsniveau oder niedrigem ökonomischen Status signifikant häufiger schizophrene Symptome auf, wobei dieser Befund kontrovers diskutiert wird. Nach der Drift-Theorie gibt es bereits prämorbid kognitive Beeinträchtigungen, die dazu führen, dass Patienten mit einer Schizophrenie sozial absteigen und so Stressoren ausgesetzt sind, die die Manifestation der schizophrenen Erkrankung weiter begünstigen (Berger 2014).

Insgesamt wird für die Schizophrenie nach aktuellem Forschungsstand ein polyätiologischer Ansatz angenommen, so dass mehrere Ursachen für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich sind.

2.2.3 Genetik

In verschiedenen Zwillings- und Familienstudien konnte gezeigt werden, dass die Schizophrenie eine starke genetische Komponente aufweist. Während das Lebenszeitrisko an einer Schizophrenie zu erkranken in der Normalbevölkerung bei ca. 1 % liegt, steigt das Risiko bei erblich vorbelasteten Personen deutlich an. Dabei korreliert die Auftretenswahrscheinlichkeit mit der Anzahl an Genen, die man mit der

bereits erkrankten Person teilt (Kaspar und Volz 2014). So liegt das Risiko für Personen mit einem betroffenen Geschwisteranteil bei 15 %, bei eineiigen Zwillingen, von denen ein Zwilling an Schizophrenie leidet, steigt das Risiko sogar auf ca. 50 % an. Über den genauen Erbgang der Schizophrenie ist man sich indes weiterhin im Unklaren (Kaspar und Volz 2014). Die große Variationsbreite schizophrener Zustandsbilder und Verläufe könnte jedoch durch eine polygenetisch multifaktorielle Weitergabe der Erkrankung erklärt werden (Frank 2000).

In den letzten Jahren konnte eine Reihe von Risikogenen für die Schizophrenie identifiziert und validiert werden (Kaspar und Volz 2014). Dies sind unter anderem Gene, die für den Serotonintransporter 5-HTT (Malhotra et al. 1998), Dysbindin (Straub et al. 2002), Neuregulin (Stefansson et al. 2002), Catechol-O-Methyl-Transferase (Glatt et al. 2003) oder das Zinkfingermotiv ZNF804A (O'Donovan et al. 2008) kodieren. Ein einzelnes Gen ist dabei für die Pathogenese von untergeordneter Bedeutung. Vielmehr geht man davon aus, dass mehrere hundert Gene an der Entstehung des Phänotyps der Schizophrenie beteiligt sein können. Wahrscheinlich wird durch Interaktionen der Gene untereinander und mit Umweltfaktoren das entsprechende Erscheinungsbild geprägt (Kaspar und Volz 2014).

2.2.4 Morphologische Unterschiede

In Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren konnte nachgewiesen werden, dass die Schizophrenie viele Hirnregionen betrifft (Kaspar und Volz 2014). So weisen Erkrankte ein um 10 bis 15 Volumenprozent erweitertes Ventrikelsystem auf, was auf eine reduzierte periventrikuläre Zellzahl zurückzuführen ist. Insbesondere der 3. Ventrikel, sowie die Seitenventrikel sind, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, deutlich vergrößert (Van Horn und McManus 1992, Johnstone et al. 1976). Morphologische Unterschiede in Form von Volumenreduktionen finden sich zudem in den limbischen Regionen des Temporallappens, im Bereich der Amygdala, des Hippocampus und des Gyrus parahippocampalis (Leucht et al. 2009). Des Weiteren wurden Zellzahlverminderungen im mediotemporalen Kortex, parietalen und präfrontalen Kortex, sowie in den Bereichen des Thalamus und der Basalganglien nachgewiesen (Bogerts et al. 1990, Bogerts et al. 1985). Während die Basalganglien eine zentrale Rolle in der Hypothese einer Hyperaktivität des dopaminergen Systems

einnehmen, wird eine Dysfunktion des Thalamus als Korrelat für eine gestörte Reizfilterung in der Schizophrenie angesehen (Kaspar und Volz 2014).

In postmortalen Sektionsuntersuchungen konnten schon früher entsprechende Veränderungen im Gehirn beobachtet werden. In feingeweblichen Untersuchungen konnte zudem ein Mangel an Nervenfasern und Nervenverbindungen in den betroffenen Regionen schizophrener Patienten nachgewiesen werden, was zur Diskonnektionshypothese führte (Drakesmith et al. 2015). Ein histologisches Korrelat einer Gliose, wie sie bei neurodegenerativen Erkrankungen auftritt, konnte hingegen nicht gefunden werden (Deicken et al. 2000, Falkai et al. 2001). Als weiteres Indiz für eine embryonale Hirnschädigung gilt die gestörte Zytoarchitektur des Neokortex, deren Ursache möglicherweise in einer Migrationsstörung zu suchen ist (Jakob und Beckmann 1986).

In diversen Untersuchungen mit gesunden Verwandten konnte zudem eine genetische Komponente für hirmorphologische Veränderungen im Zusammenhang mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis nachgewiesen werden. So zeigte sich beispielsweise in EEG- und funktionellen MRT-Untersuchungen bei schizophrenen Patienten und deren gesunden Verwandten eine abnormale funktionale Verschaltung zwischen frontalen und temporalen Arealen im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv (Winterer et al. 2003), sowie ein reduziertes Volumen im Amygdala-Hippocampus-Komplex mit daraus resultierender Aktivitätsminderung (Steel et al. 2002, Habel et al. 2004).

2.2.5 Biochemische Veränderungen

Während einer schizophrenen Psychose kommt es auch zu Störungen der zerebralen Homöostase im Transmitterstoffwechsel. Dabei kommt der Dopamin-Hypothese, die bereits Anfang der sechziger Jahre postuliert wurde, Bedeutung zu (Carlsson und Lindqvist 1963). Diese basiert vor allem darauf, dass sämtliche zur Behandlung der Schizophrenie zur Verfügung stehenden Medikamente eine Blockade der Dopaminrezeptoren bewirken (Leucht et al. 2009). Es wird davon ausgegangen, dass prä- und postsynaptische Störungen in der Regulation des Dopamin-Stoffwechsels vorliegen, die eine dopaminerge Hyperaktivität in Strukturen des limbischen Systems hervorrufen und eine Hypoaktivität in frontalen Hirnarealen bewirken.

Neben Dopamin scheint auch Glutamat für die Pathogenese der Schizophrenie von Bedeutung zu sein. Die Glutamat-Hypothese geht von einer Unterfunktion des Glutamatsystems im Rahmen der Schizophrenie aus und ist darauf zurückzuführen, dass im Liquor schizophrener Patienten eine abnorm verminderte Konzentration von Glutamat gemessen wurde (Kim et al. 1980). In diesem Zusammenhang wird eine kortikal bedingte Aktivierung der Dopaminausschüttung im Striatum über eine an Glutamat gebundene Signaltransduktion diskutiert. Zudem wird postuliert, dass via Zwischenschaltung GABAerger Synapsen inhibierend auf die striäre Dopaminausschüttung Einfluss genommen wird (Falkai 2007).

Basierend auf guten Behandlungserfolgen mit den atypischen Antipsychotika Clozapin und Risperidon, speziell im Hinblick auf die Negativsymptomatik, wird schließlich auch eine Beteiligung des serotonergen Systems für die Krankheitsentstehung in Betracht gezogen. Sowohl Clozapin als auch Risperidon wirken auf den serotonergen 5-HT_{2A}-Rezeptor und beeinflussen möglicherweise auf diese Weise die Psychopathologie schizophrener Patienten (Leucht et al. 2009). Unterstützt wird diese Theorie durch einen Gendefekt, der für einen Serotonin-Rezeptor kodiert und möglicherweise Modifikationen in der Aktivierung der Amygdala bedingt (Falkai 2007, O'Rourke und Fudge 2006).

Analog zu anderen Erklärungsansätzen geht man, auch beim biochemischen Modell, nicht von der Modifikation eines einzelnen Neurotransmitters aus. Vielmehr wird eine Dysbalance verschiedener Transmittersysteme für die Pathogenese der Schizophrenie angenommen (Leucht et al. 2009).

2.2.6 Entwicklungspsychologische Modelle

Als weitere mögliche Ursache für die Entstehung der Schizophrenie werden entwicklungspsychologische Modelle diskutiert. Einen hohen Stellenwert nimmt dabei das Vulnerabilitäts-Stress-Modell ein, das unter der Voraussetzung einer angeborenen Anfälligkeit gegenüber der psychischen Erkrankung von verschiedenen Auslösern ausgeht, die eine schizophrene Psychose triggern können. Zu den möglichen Auslösern werden, neben so genannten belastenden Lebensereignissen oder „life events“ und einer feindseligen, sowie überfürsorglichen Familienatmosphäre („high expressed emotions“), auch toxische Faktoren, wie beispielsweise Cannabiskonsum, gezählt (Häfner 2000, Semple et al. 2005).

Es ist hervorzuheben, dass keiner der genannten Faktoren allein Auslöser der Erkrankung ist. Die pathologischen mentalen Veränderungen und das Auftreten von ersten Krankheitssymptomen sind vielmehr auf ein Zusammenwirken auslösender Faktoren und individueller Vulnerabilität zurückzuführen (Häfner 2000).

2.2.7 Psychopathologie und Symptomklassifikation

Zu den psychopathologischen Veränderungen im Rahmen der Schizophrenie zählen inhaltliche Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Störungen des Affekts und des Antriebs, sowie formale Denkstörungen und Ich-Störungen. Damit vermag die Schizophrenie nahezu sämtliche psychischen Funktionen zu beeinflussen. Nicht alle Symptome müssen zur selben Zeit vorliegen, man unterscheidet vielmehr bestimmte Schizophrenieformen mit charakteristischen Symptomkonstellationen (Leucht et al. 2009).

Neben psychischen Veränderungen treten auch Störungen der Stereognosie, der Diadochokinese, des Gleichgewichtes und der Rechts-Links-Koordination auf, die unter dem Begriff „neurological soft signs“ zusammengefasst werden (Leucht et al. 2009). Weitere somatische Symptome, die mit der Schizophrenie einhergehen können, sind abnorme intermittierende Sakkaden als Hinweis für eine Dysbalance im Zusammenspiel des Frontalhirnes, der Basalganglien und des Mittelhirndachs. In funktionellen MRT-Untersuchungen konnten zudem verminderte Aktivitäten im sensomotorischen Kortex beobachtet werden, was möglicherweise eine Erklärung für die motorische Variabilität der Erkrankung ist (Schroder et al. 1999).

Um die Bedeutung der einzelnen Symptome für die Schizophrenie herauszustellen, wurden verschiedene Klassifikationen formuliert. So wertete Bleuler Störungen des Denkens (Zerfahrenheit, Sperrung, Begriffszerfall), Affektstörungen (inadäquater Affekt, Parathymie, gehobene oder depressive Stimmung, Angst), Antriebsstörungen, Ambivalenz und Autismus, als Schizophrenie-typische Symptome (Grundsymptome) und stellte diesen die akzessorischen Symptome Wahn, Halluzinationen und Katatonie gegenüber, die auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen häufig auftreten. Auf dieser Einteilung basierend, definierte Kurt Schneiders Schizophrenie-spezifischere Erstrangsymptome und weniger spezifische Symptome zweiten Ranges (siehe **Tab. 2.1**).

Symptome 1. Ranges	Symptome 2. Ranges
<ul style="list-style-type: none"> • Wahrnehmung • dialogisierende akustische Halluzinationen • Gedankenlautwerden • Gedankenentzug • Gedankeneingebung • Gedankenausbreitung • andere Beeinflussungserlebnisse mit dem Charakter des Gemachten (z. B. leibliche Beeinflussungserlebnisse) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wahneinfall • Sonstige Halluzinationen (z. B. optisch, olfaktorisch) • Affektveränderungen • Ratlosigkeit u. a.

Tabelle 2.1: Symptome ersten und zweiten Ranges nach K. Schneider, modifiziert nach Möller (Möller et al. 2013).

Eine weitere Möglichkeit zur Klassifikation Schizophrenie-typischer Symptome bietet die Unterscheidung in Positiv- und Negativsymptomatik. Unter Positivsymptomen versteht man dabei produktive Merkmale, also solche, die im gewöhnlichen Verhalten des Menschen nicht vorkommen, wie beispielsweise Übersteigerungen und/ oder starke Fehlinterpretationen des „normalen Erlebens“. Vereinfachend kann man sagen, dass dem natürlichen Erleben etwas hinzugefügt wird. Im Gegensatz dazu gehen Negativsymptome mit Begrenzungen des „normalen Erlebens“ und Empfindens einher. In **Tabelle 2.2** sind die einzelnen Symptome entsprechend unterteilt und aufgelistet. Auf dieser Unterteilung aufbauend, wurden die Klassifikationswerkzeuge *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay et al. 1987) und SANS/ SAPS (Andreasen et al. 1995) entwickelt. In den aktuellen internationalen Diagnosekriterien des ICD-10 und der DSM-V spiegeln sich ebenfalls die verschiedenen Symptomklassifikationen wider.

Positivsymptome	Negativsymptome
<ul style="list-style-type: none"> • Inhaltliche Denkstörungen • Halluzinationen • Ich-Erlebnisstörungen (Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alogie • Affektverflachung • Apathie • Anhedonie • Asozialität • Aufmerksamkeitsstörungen

Tabelle 2.2: Positiv- und Negativsymptomatik, modifiziert nach Möller (Möller et al. 2013).

2.2.8 Diagnose

Zur Diagnosestellung führt das ICD-10 9 Symptomgruppen auf (siehe **Tab. 2.3**). Um die Diagnose Schizophrenie stellen zu können, müssen über einen Zeitraum von mindestens einem Monat, beinahe ständig, entweder ein Symptom aus den Gruppen 1-4 oder mindestens 2 Symptome aus den Gruppen 5-8 vorliegen. Differentialdiagnostisch sind alle somatischen und substanzinduzierten Störungen mit schizophrener Symptomatik auszuschließen.

- (a) Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
- (b) Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
- (c) Kommentierende oder dialogisierende Stimmen
- (d) Anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn
- (e) Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet von flüchtigen Wahngedanken oder überwertigen Ideen
- (f) Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt
- (g) Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus und Stupor
- (h) „Negative“ Symptome wie auffällige Apathie, verflachte oder inadäquate Affekte
- (i) Deutliche und konstante Veränderung im persönlichen Verhalten, wie Interessensverlust, Ziellosigkeit, Müßigkeit, sozialer Rückzug

Abbildung 2.3: Diagnostische Kriterien der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (F20.-) nach ICD-10.

Das ICD-10 unterteilt die Schizophrenie im Wesentlichen in 4 klinische Verlaufsformen. So wird zwischen einem paranoiden, hebephrenen, katatonen Typus und der Schizophrenia simplex unterschieden. Die einzelnen Subtypen treten zumeist nicht isoliert auf, sondern gehen fließend ineinander über. Aufgrund der zum Teil überlappenden Krankheitsausprägungen beziehungsweise mitunter zurückbleibender komplexer Residualsymptomatik, lässt das ICD-10 zusätzlich eine Unterteilung in einen undifferenzierten und einen Residualtypus zu.

Die paranoide Schizophrenie wird am weitaus häufigsten diagnostiziert. So durchlaufen 80 % der chronisch Kranken mindestens einmal in ihrem Krankheitsverlauf eine paranoide Episode. Hierbei stehen vor allem Wahnvorstellungen mit paranoiden oder Beziehungsinhalten, häufig in Verbindung mit akustischen Halluzinationen, im Vordergrund. Störungen des Affekts, des Antriebs und der Sprache treten eher in den Hintergrund. Der Häufigkeitsgipfel liegt für die paranoide Form um das 4. Lebensjahrzehnt, wobei die Erkrankung sowohl akut, als auch uncharakteristisch schleichend eintreten kann. In Bezug auf berufliche Leistungsfähigkeit und selbstständige Lebensführung erscheint die Prognose für die paranoide Verlaufsform günstig (Naber und Lambert 2003).

Bei der hebephrenen Variante sind hingegen vor allem Störungen des Affekts mit unpassendem läppischen Verhalten und Äußerungen, sowie Antriebsstörungen zu beobachten. Die Stimmung ist verflacht, oft inadäquat und heiter-läppisch. Das Denken wirkt ungeordnet, die Sprache unbestimmt oder bizarr (Leucht et al. 2009). Weitere Kennzeichen der hebephrenen Form sind ein schleichender Krankheitsbeginn in der Adoleszenz und eine ungünstige Prognose mit Neigung zur Chronifizierung.

Für den katatonen Typus sind vor allem psychomotorische Störungen charakteristisch. So gehen psychische Veränderungen, wie Mutismus, Negativismus, Echolalie und –praxie genauso mit der Katatonie als psychomotorisches Syndrom einher, wie überschießende Erregung oder Stupor. Weiterhin typisch sind Haltungstereotypien, wie die Katalepsie oder eine Flexibilitas cerea, sowie Bewegungsstereotypien in Form von repetitiven Bewegungen. Eine gefürchtete Verlaufsform stellt die perniziöse Katatonie dar, bei der das Krankheitsbild von einem katatonen Stupor und Fieber beherrscht wird. Ohne adäquate Therapie verläuft die perniziöse Katatonie häufig letal. Abgesehen von dieser Sonderform geht die katatone Schizophrenie mit einer guten Prognose einher, was auch auf ein gutes Ansprechen der neuroleptischen Therapie zurückzuführen ist (Leucht et al. 2009).

Das Krankheitsbild der Schizophrenia simplex ist von einer Negativsymptomatik mit autistischem Verhalten geprägt. Den Betroffenen ist es zumeist unmöglich soziale Anforderungen zu erfüllen. Initial fällt dieser Subtyp häufig durch das Nachlassen beruflicher Leistungen und den Verlust zwischenmenschlicher Beziehungen infolge von sozialem Rückzug und Isolation auf (Leucht et al. 2009). Die Erkrankung verläuft schleichend und geht mit einer ungünstigen Prognose einher.

2.2.9 Therapie

Ziel jeder Therapie einer schizophrenen Symptomatik ist der von Krankheitssymptomen weitestgehend freie, zu selbständiger Lebensführung fähige und in Kenntnis von Nutzen und Risiken therapeutischer Maßnahmen abwägende Patient (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2011). Um dies gewährleisten zu können, ist die Erstellung eines Behandlungsplans unter Partizipation aller am Krankheitsprozess Beteiligten, sowie der Koordination und Kooperation multidimensionaler Maßnahmen, unabdingbar. Neben Psycho- und Soziotherapie ist vor allem die Pharmakotherapie von herausragender Bedeutung. So sind Antipsychotika, als Medikamente der Wahl, bei jedem Patienten im Rahmen einer schizophrenen Episode indiziert (Leucht et al. 2009).

Neben der klassischen Einteilung nach der neuroleptischen Potenz bieten die chemische Struktur und die Atypizität weitere Möglichkeiten zur groben Unterscheidung der Antipsychotika (siehe **Tab.2.4**). Während hochpotente Antipsychotika in ihrer Anwendung aufgrund des häufigen Auftretens von Störungen des Extrapyramidalmotorischen Systems in vielen Fällen limitiert sind, treten diese unerwünschten Effekte bei der neuen Generation, durch die geringere Beeinflussung des D₂-Rezeptors, trotz vergleichbarer antipsychotischer Wirkung, meist erst in sehr hohen Dosierungen bzw. gar nicht (Clozapin) auf. Grundsätzlich sind Atypika nicht nebenwirkungsärmer, dennoch ruft die Wirkstoffgruppe weniger affektive Nebenwirkungen hervor, so dass die Lebensqualität der Betroffenen durch bessere Verträglichkeit deutlich gesteigert wird (Burgis 2001). Atypika erlauben zudem eine Beeinflussung der Negativsymptomatik im therapeutischen Sinne, sowie eine Behandlung therapieresistenter Schizophrenien.

Neben der Blockade des Dopamin- D₂- Rezeptors im limbischen System kommt vor allem der Blockade des Serotonin-Rezeptors 5-HT_{2A} und des Dopamin-Rezeptors D₄ eine besondere Bedeutung zu. Darüber hinaus hemmen Neuroleptika in gewissem Umfang auch die Rezeptoren der cholinergen, adrenergen und histaminergen Neurotransmitter, die neben den erwünschten therapeutischen, verschiedenste unerwünschte Effekte hervorrufen (siehe **Tab. 2.5**).

Im Rahmen der Therapie schizophrener Erkrankungen kommen noch weitere Substanzen zur Anwendung. Neben Tranquillantien, wie Benzodiazepinen bei Angstzuständen, sind noch Antiparkinsonmittel zur Behandlung motorischer

Einleitung

Nebenwirkungen unter der Therapie mit Antipsychotika und Antidepressiva im Zusammenhang mit affektiven Erscheinungen zu nennen (Frank 2000).

		Antipsychotikum	D ₁	D ₂	D ₃	5-HT ₂	M ₁	α ₁	H ₁
typische Antipsychotika	Niedrigpotent	Chlorpromazin	+	++	+++	+++	++	+++	++
		Pipamperon	0	+	+	++	0	+	0
		Promazin	0	+	+	+	++	+++	+++
	Mittelpotent	Perazin	0	++	++	++	+	++	+++
		Sulpirid	0	+	+++	0	0	0	0
		Zuclopenthixol	++	+++	++	0	+++	+++	+++
	Hochpotent	Flupentixol	++	+++	+++	++	0	+	+
		Fluphenazin	++	+++	+++	++	0	++	++
		Haloperidol	+	+++	+	0	0	++	0
atypische Antipsychotika		Amisulprid	0	++	++	0	0	0	0
		Aripiprazol	0	+++	+++	++	0	+	+
		Clozapin	++	+	++	+++	+++	+	+++
		Olanzapin	++	+++	+	+++	+++	+	+++
		Quetiapin	+	+	+	+	0	+	++
		Risperidon	0	+++	+	+++	0	++	+

Tabelle 2.4: Beispiele für Antipsychotika, eingeteilt nach Typizität, antipsychotischer Potenz, chemischer Klasse und Wirkprofil, modifiziert nach Benkert und Hippus (Benkert und Hippus 2014).

Einleitung

beeinflusster Rezeptortyp	erwünschte bzw. unerwünschte Wirkung der Rezeptorblockade
H ₁ -Rezeptor	Sedierung, Potenzierung zentral dämpfender Wirkung, Gewichtszunahme
muskarinerner Acetylcholinrezeptor (M ₁ -M ₅)	Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendruckes, Mundtrockenheit, Sinustachykardie, Obstipation, Harnverhalt, Merkfähigkeitsstörungen, Delir
Alpha-1-Rezeptor	orthostatische Hypotension, Somnolenz, Schwindel, Reflextachykardie, Ejakulationsstörungen, vermehrter nasaler Sekretfluss
D ₂ -Rezeptor	antipsychotische Effekte, Libidostörungen, Anhedonie, EPMS, Prolaktinanstieg
5-HT _{2A} -Rezeptor	leichte Sedierung, Zunahme der Tiefschlafphasen, Verbesserung der Negativsymptomatik (?)
5-HT _{2C} -Rezeptor	Appetit- und Gewichtszunahme, Abnahme des durch D ₂ -Blockade verursachten Prolaktinanstiegs

Tabelle 2.5: Klinische Folgen der Rezeptorblockade durch antipsychotische Pharmakotherapie, modifiziert nach Benkert und Hippus (Benkert und Hippus 2005).

Bei therapierefraktären Zuständen, die von starker Unruhe und Verwirrtheit geprägt sind, besteht die Möglichkeit der Elektrokrampftherapie. Zudem erzielt die Elektrokrampftherapie im Rahmen einer perniziösen Katatonie, als psychiatrischen Notfall, rasche und wirkungsvolle Behandlungsergebnisse.

Um eine möglichst rasche Deinstitutionalisierung zu erreichen, sowie zur Reduktion sozialer und beruflicher Behinderungen und zur Minderung kognitiver Funktionsdefizite, ist die psychosoziale Behandlung ein weiterer wichtiger Bestandteil der Therapie. Außerdem ist eine ausführliche Psychotherapie für die Behandlung schizophrener Patienten unentbehrlich, um Rückfallraten zu senken und die Compliance zu fördern (Leucht et al. 2009).

2.2.10 Verlauf und Prognose

Der schizophrenen Erkrankung geht häufig ein Prodromalstadium voraus, das Monate bis Jahre andauern kann und durch diffuse Ängste und Zwänge gekennzeichnet ist. Misstrauen, Wahnstimmung, Entfremdungserlebnisse, innere Unruhe und Schlafstörungen sind weitere Symptome, die in diesem Stadium auftreten können.

Durchschnittlich dauert die erste schizophrene Episode 3 Monate. Der weitere Verlauf ist dann meist durch einen Wechsel zwischen psychotischen Exazerbationen und symptomärmeren Intervallen charakterisiert, wobei eine zuverlässige Prognose zu Beginn der Erkrankung nahezu unmöglich erscheint (Frank 2000). Dennoch konnten sowohl Merkmale nachgewiesen werden, die den Verlauf günstig beeinflussen, als auch solche, die sich prognostisch ungünstig erwiesen. Ein akuter und später Krankheitseintritt, sowie eine gute Remission früherer Schübe, lange Zeitintervalle zwischen den Schüben, eine starke affektive Symptomatik und eine starke Positivsymptomatik sind neben guter sozialer Integration und einem guten Ansprechen auf die Pharmakotherapie alles Faktoren, die sich günstig auf den Krankheitsverlauf auswirken. Dagegen sprechen ein schleicher, in der Adoleszenz auftretender Beginn, häufige Schübe in kurzen Abständen, ein deutliches Überwiegen der Negativsymptomatik, sowie ausgeprägte formale Denkstörungen und mangelnde soziale Netzwerke für eine ungünstige Prognose (Frank 2000, Leucht et al. 2009).

Obwohl eine Restitutio ad integrum auch nach mehreren Krankheitsschüben möglich ist, beobachtet man häufig Persönlichkeitsveränderungen und Residualzustände in unterschiedlicher Ausprägung. Aus Langzeitstudien ging die so genannte Drittelregel hervor, die besagt, dass in etwa einem Drittel der Fälle mit einer nahezu vollständigen Abheilung der Krankheit oder allenfalls geringer persistierender Residualsymptomatik zu rechnen ist, bei einem weiteren Drittel Verläufe mit mittelschweren Residualsymptomen und gelegentlichen Exazerbationen zu erwarten sind und beim letzten Drittel von permanenten vergleichsweise ausgeprägten Schizophrenie-typischen Symptomen und Persönlichkeitsveränderungen auszugehen ist (Naber und Lambert 2003).

2.3 Das autonome Nervensystem

Das autonome (vegetative) Nervensystem (ANS) bildet gemeinsam mit dem somatischen Nervensystem das gesamte Nervensystem aller Wirbeltiere. Die efferenten Fasern des vegetativen Nervensystems innervieren motorisch überwiegend die glatte Muskulatur der Eingeweide und der Gefäße, sowie der exo- und endokrinen Drüsen (Trepel 2008). Damit kontrolliert und koordiniert das ANS maßgeblich diejenigen Funktionen, die den Organismus an wechselnde Belastungen anpassen und so die Aufrechterhaltung des inneren Milieus sicherstellen (Schmidt et al. 2004). Der Begriff „autonom“ bezieht sich dabei darauf, dass dessen Steuerung, im Gegensatz zum somatischen Nervensystem, der willentlichen Kontrolle durch das Bewusstsein weitestgehend entzogen ist. Sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem verfügen über autonome Anteile (Rohen 2001).

2.3.1 Anatomische Grundlagen

Hinsichtlich funktioneller und struktureller Gegebenheiten unterteilt man die Efferenzen des autonomen Nervensystems traditionell in die beiden Anteile Sympathikus und Parasympathikus. Darüber hinaus existiert im Magen-Darm-Trakt ein eigenständiges, intramurales (enterisches) Nervensystem, das im Vergleich zu Sympathikus und Parasympathikus einer weniger starken Kontrolle des zentralen Nervensystems unterliegt und dadurch eine nahezu vollkommen unabhängige Innervation des Darms gewährleistet (Hugdahl 1996).

Die zentralen Ganglien des Sympathikus befinden sich im Seitenhorn des Thorakal- und oberen Lumbalmarks in der so genannten intermediären Zone. Im Gegensatz zum Parasympathikus erfolgt die Umschaltung vom 1. auf das 2. Neuron unmittelbar nach Austritt der Fasern aus dem Rückenmark. Die zentralen, präganglionären Neurone des Parasympathikus liegen im Hirnstamm und im Sakralmark. Ihre Axone sind lang, da die Verschaltung erst in speziellen organnahen Ganglien stattfindet. Das Verhältnis von prä- zu postganglionären Neuronen ist im Vergleich zum Sympathikus deutlich geringer. Damit liegt eine vergleichsweise geringe Divergenz vor. So wirkt eine Aktivierung des Parasympathikus sehr selektiv auf einzelne Organsysteme, während der Sympathikus zumeist als Ganzes aktiviert wird und eine Kombination mehrerer Organfunktionen bewirkt (Trepel 2008).

Abgesehen vom Gastrointestinaltrakt werden dem Sympathikus im Allgemeinen energiemobilisierende und aktivitätssteigernde Funktionen zugeschrieben, während der Parasympathikus eher für die Konservierung und den Wiederaufbau der Körperenergien sorgt (Trepel 2008). So führt eine Reizung sympathischer Neurone am Herzen zu einer Frequenzsteigerung, sowie zur Zunahme der Kontraktionskraft. Durch Vasokonstriktion, Bronchodilatation und Steigerung der Glykolyse wird zusätzlich eine Leistungssteigerung des Organismus erreicht. Eine Aktivierung des Parasympathikus führt zwar häufig zu entgegengesetzten Effekten, dennoch bewirkt eine Parasympathikusaktivierung nicht zwangsläufig eine simultane Inhibition sympathischer Impulse (Berntson et al. 1991). Im Gegenteil rein antagonistische Antworten zwischen Sympathikus und Parasympathikus sind eher die Ausnahme, funktionell wirken beide Systeme meist zusammen und damit synergistisch (Schmidt et al. 2004).

Auch wenn das somatische Nervensystem insgesamt einer sehr viel stärkeren willkürlichen Kontrolle unterliegt, nehmen kortikale Regionen dennoch maßgeblich Einfluss auf das ANS (Hick und Hick 2009). Über Efferenzen aus dem limbischen System zum Hypothalamus, als wichtigstes übergeordnetes Kontrollzentrum des autonomen Nervensystems, können auch Emotionen und affektives Verhalten, wie Wut, Angst oder Freude, körperliche Vorgänge modulieren. Der Hypothalamus vereint und integriert diese Informationen und nimmt seinerseits über Efferenzen zu vegetativen Zentren im Hirnstamm und Rückenmark, sowie zur Hypophyse, Einfluss auf die vegetativen Vorgänge und die hormonelle Regulation (Trepel 2008).

Im afferenten Schenkel des autonomen Nervensystems konnte bisher weder eine strukturelle noch eine funktionelle Gliederung in einen sympathischen und parasympathischen Anteil nachgewiesen werden. Nur ein sehr geringer Anteil der viszerosensiblen Afferenzen gelangt dabei zu Bewusstsein. Der weitaus größere Teil wird direkt auf Rückenmarks- bzw. Hirnstammebene zur Auslösung viszeraler Reflexe weiterverschaltet (Trepel 2008).

2.3.2 Die kardiale autonome Funktion

Über efferente sympathische und parasympathische Fasern zum Herzen übt das ANS großen Einfluss auf dessen Dynamik und Leistungsfähigkeit.

Präganglionäre sympathische Fasern, die dem 2. bis 4. Thorakalsegment des Rückenmarks entspringen, werden zum größten Teil im Ganglion stellatum, als Teil des Grenzstrangs, auf das 2. Neuron umgeschaltet. Vom Ganglion stellatum aus verlaufen die postganglionären Axone dieser Neurone in gebündelter Form, als Nervi cardiaci, zum Plexus cardiacus und erreichen von dort sämtliche Substrukturen und Gefäße des Herzens (Schmidt et al. 2004). Im Besonderen nimmt die sympathische Innervation Einfluss auf Sinus-, AV-Knoten und das ventrikuläre Erregungsleitungssystem, sowie auf das Arbeitsmyokard von Ventrikeln und Vorhöfen (Schmidt et al. 2004). Seine positiv chronotrope Wirkung entfaltet der Sympathikus dabei über Fasern zu den Schrittmacherzellen im Sinusknoten, während die Fortleitung der Erregung vor allem über Einflüsse auf den AV-Knoten beschleunigt wird (positiv dromotroper Effekt). Die positiv inotrope Sympathikuswirkung wird, unabhängig von der Vordehnung, über Fasern zur Vorhof- und Kammermuskulatur gewährleistet. Über direkte und indirekte vasodilatatorische Effekte auf das Koronarsystem kann eine zusätzliche sympathikusvermittelte Leistungssteigerung erreicht werden (Schmidt et al. 2004).

Adrenerge Rezeptoren (Adrenozeptoren) werden in α -, β - und Dopaminrezeptoren und ihre entsprechenden Subtypen unterteilt. Die Aktivierung erfolgt in unterschiedlichem Ausmaß durch Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin. α -Rezeptoren werden stärker durch Noradrenalin als durch Adrenalin aktiviert. Dagegen bewirkt Adrenalin eine überwiegende Aktivierung der β -Rezeptoren (Hick und Hick 2009). Die Effekte am Herzen werden mehrheitlich über β -Adrenozeptoren vermittelt, demzufolge werden die genannten Wirkungen auf das Herz nur minimal über die lokale Noradrenalin-Freisetzung bei zentraler Sympathikus-Aktivierung vermittelt. Vielmehr stimuliert eine Aktivierung des Sympathikus auch eine Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark, das über den Blutweg zum Herzen gelangt und dort die lokale Wirkung des Sympathikus unterstützt (Schmidt et al. 2004).

Die parasympathische Modulation der Herzfunktion wird über den N. Vagus realisiert, dessen präganglionäre Fasern im Nucleus dorsalis der Medulla oblongata ihren Ursprung nehmen (Trepel 2008). Als Rami cardiaci cervicales superiores und inferiores ziehen die präganglionären Vagusäste abwärts zu intrakardialen Ganglien der Herzwand (Plexus cardiacus), wo sie sich mit postganglionären Fasern verbinden und kardiales Gewebe innervieren (Trepel 2008). Entsprechend seiner begrenzten

anatomischen Verteilung ist die vagale kardiale Wirkung fast ausschließlich auf Strukturen des Vorhofes begrenzt (Schmidt et al. 2004). So bewirkt eine Aktivierung des Parasympathikus, über muskarinerge Rezeptoren für Acetylcholin, am Sinusknoten eine Verminderung der Herzfrequenz, am AV-Knoten eine verminderte Überleitungsgeschwindigkeit und an der Vorhofmuskulatur eine reduzierte Kontraktionskraft.

Hinsichtlich der Ruhefrequenz des Herzens dominieren insgesamt die vagalen Einflüsse. So führt eine Blockade von Sympathikus und Parasympathikus über einen Ganglienblocker, durch den Wegfall der dominierenden Vaguswirkung, zu einer Tachykardie.

Der Begriff „Zentrales autonomes Netzwerk“, abgekürzt CAN, hat sich etabliert zur Beschreibung der kortikalen und subkortikalen Strukturen, die die autonomen Funktionen regulieren (Benarroch 1993, Thayer und Lane 2000). Dabei integriert das CAN sensible und sensorische Informationen aus der Peripherie und koordiniert entsprechende angemessene Reaktionen (Beissner et al. 2013). Während die beteiligten zentralen Strukturen durch bildgebende Verfahren und Tierversuche größtenteils detektiert werden konnten, ist über das funktionale Zusammenspiel der einzelnen übergeordneten Komponenten bislang wenig bekannt (Beissner et al. 2013). Zu subkortikalen vegetativen Strukturen des CAN, die unter anderem kardiale Funktionen kontrollieren, werden im Besonderen laterale Anteile der *Formatio reticularis* in der *Medulla oblongata* gezählt. Über efferente Verbindungen zum *Nucleus dorsalis n. vagi* und über retikulospinale Bahnen ins Seitenhorn des Thorakalmarks wird die kardiale Funktion von hier aus parasympathisch bzw. sympathisch reguliert. Afferenzen erhalten die entsprechenden Abschnitte der *Formatio reticularis* von den *Ncll. Tractus solitarii*, sowie von lateralen und paraventrikulären Anteilen des Hypothalamus. Ebenso üben kortikale Gebiete, wie der insuläre Kortex, anteriore cinguläre Kortex, die Amygdala, sowie Teile des somatischen motorischen und sensiblen Kortex einen starken Einfluss auf nahezu alle Aspekte der kardialen Leistung aus (Wittling et al. 1998).

2.3.3 Physiologie der HRV

Obwohl das Herzmuskelgewebe aufgrund von spezialisierten Schrittmacherzellen über eine intrinsische Autonomie verfügt, wird die elektrische und kontraktile Aktivität des Myokards wesentlich durch das ANS beeinflusst. Durch diese übergeordnete

vegetative Regulation wird eine ständige Adaptation der Herzfunktion an verschiedene innere und äußere Einflüsse gewährleistet. Dabei wirken stimulierende sympathische (Depolarisationsrate der Schrittmacherzellen wird gesteigert) und hemmende parasympathische Bahnen (Reduktion der Depolarisationsrate) mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Während das sympathische System auf physischen und mentalen Stress mit einer gewissen Latenz reagiert, sind parasympathische Anteile des ANS auch für schnelle, reflektorische Veränderungen der Herzfrequenz verantwortlich. So unterliegt der sympathische Einfluss einer charakteristischen Periodik von über 10 Sekunden ($< 0,1$ Hz) mit zyklischer Zu- und Abnahme der Aktivität (Berntson et al. 1997). Das parasympathische System vermittelt dagegen Veränderungen der Herzfrequenz auf interozeptive Signale, zum Beispiel der Barorezeptoren (BRS) oder des respiratorischen System (RSA), sogar innerhalb von einem Herzschlag zum nächsten. Demzufolge liefert die mittlere Herzfrequenz lediglich einen sehr groben Einblick in die kardiale Aktivität des vegetativen Nervensystems. Genauere Aussagen über kurz- und langfristige vegetativ bedingte Schwankungen der Herzaktion ermöglicht die Analyse der Herzratenvariabilität.

Die HRV ist definiert als die Menge aller Herzfrequenzschwankungen um einen Mittelwert (van Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Ihre Bedeutung stellte der chinesische Arzt Wang Shuhe schon im dritten Jahrhundert heraus (Chen et al. 1998)

"Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben."

Durch computerisierte Messung der Zeitintervalle zwischen zwei R-Zacken im EKG (in ms) werden Variationen zwischen konsekutiven Herzschlägen erfasst und momentane Änderungen der Herzfrequenz quantifiziert. Demzufolge stellt die HRV ein simples Werkzeug zur nicht-invasiven Bestimmung sympathischer und parasympathischer Aktivität am Herzen dar. Von der *Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* wurden Normen für die Messung, die physiologische Interpretation und die klinische Anwendung zur Analyse der HRV definiert (Malik 1996). Die Messverfahren der HRV sind reliabel und hochgradig reproduzierbar. Neben der Beurteilung der zentralen,

sowie peripheren autonomen Integrität am Sinusknoten können zusätzlich Aussagen über den Zusammenhang zwischen psychologischen und physiologischen Prozessen, die untrennbar miteinander verwoben sind, getroffen werden (Berntson et al. 1997).

Die HRV wird durch verschiedene physiologische Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Ernährung, Aktivität, zirkadianen Rhythmus und Atmung, sowie soziale Faktoren beeinflusst (Berntson et al. 1997, Valkonen-Korhonen et al. 2003). Dabei fallen neben neuronalen Prozessen insbesondere metabolische Mechanismen und strukturelle myokardiale Differenzen ins Gewicht (Yeragani und Sree Hari Rao 2006). Interessanterweise scheint zwischen der HRV und kognitiven Funktionen eine reziproke Beziehung zu bestehen. So konnte gezeigt werden, dass sich eine erhöhte HRV positiv auf kognitive Prozesse, wie exekutive Funktionen (Ruiz-Padial et al. 2003, Hansen et al. 2003) und verbale Merkfähigkeit (Ridker 2009) auswirkt, während Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und reduzierter HRV Einbußen in diesen Prozessen aufwiesen (Robbins et al. 2005). Zudem konnte beobachtet werden, dass eine höhere HRV, über frontal-subkortikale Regelkreise, mit schnelleren und flexibleren vegetativen Anpassungen auf Umwelteinflüsse und emotionale Stimuli assoziiert ist (Thayer und Lane 2000, Thayer et al. 2012). Im Umkehrschluss wäre eine reduzierte HRV dann ein Indikator für eine maladaptive kognitive Verarbeitung emotionaler Stimuli, was sich vermutlich auch schädlich auf die Psychopathologie auswirken würde.

Eine hohe Variabilität der Herzfrequenz repräsentiert eine adäquate Anpassungsfähigkeit der kardialen Funktion an wechselnde Belastungen und ist bei Probanden mit gesunder Herzfunktion physiologisch. Reduzierte HRV ist hingegen eng mit der Pathophysiologie von Arrhythmien und plötzlichem Herztod assoziiert. Für Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt konnte ein prädiktiver Wert verschiedener HRV-Parameter hinsichtlich einer verkürzten Lebenserwartung identifiziert werden (Boskovic et al. 2014). Folglich fand die Analyse der HRV zur Risikostratifikation auch in anderen Patientenpopulationen Anwendung (Bär 2015). So konnten im Hinblick auf psychiatrische Erkrankungen kardiale autonome Veränderungen bei schizophrenen, depressiven, alkoholabhängigen und Patienten mit Angststörungen nachgewiesen werden (Agelink et al. 2002, Bär et al. 2006c, Yeragani et al. 2007, Koschke et al. 2009, Jochum et al. 2011, Herbsleb et al. 2014b). Im Vergleich zur Risikoabschätzung bei Patienten mit kardiovaskulären

Erkrankungen ist die exakte Aussagekraft von reduzierten HRV-Indices in Bezug auf eine verkürzte Lebenserwartung bei mentalen Beeinträchtigungen, aufgrund der viel längeren Krankheitsdauer, jedoch deutlich schwierig herauszustellen (Bär 2015).

2.4 Autonome Veränderungen bei schizophrenen Patienten

Emil Kraepelin beschrieb schon 1899 zahlreiche autonome Veränderungen im Zusammenhang mit der Schizophrenie, wie veränderte Pupillenreflexe, ein vermehrtes Schwitzen, erhöhten Speichelfluss und abweichende Temperaturen (Kraepelin 1899). Seither konnten diverse physiologische Untersuchungen zum ANS ein Ungleichgewicht zwischen sympathischer und parasympathischer Modulation bei schizophrenen Patienten nachweisen. Dabei wurde der Einfluss des ANS auf verschiedene Erfolgsorgane untersucht und in Bezug zu entsprechenden Modifikationen bei gesunden Kontrollprobanden gesetzt. Die meisten Studien zur autonomen Balance schizophrener Patienten erbrachten eine Gleichgewichtsverschiebung zugunsten des sympathischen Einflusses, bedingt durch eine reduzierte parasympathische Aktivität, einen erhöhten Sympathikotonus oder einer Kombination aus beidem (Rachow et al. 2011). Vulnerabilitäts-Stress-Modelle implizieren, dass ein Überwiegen sympathischer Einflüsse auf eine erhöhte psychische Belastung im Rahmen der akuten Psychose zurückzuführen ist (Clamor et al. 2014). Die Beobachtung, dass autonome Dysbalance zum Teil mit dem Grad der Positivsymptomatik korreliert (Bär 2015) und einzelne vegetative Veränderungen sich bei Gesunden in Stresssituationen reproduzieren lassen (Bär et al. 2012), scheint diese Hypothese zu unterstreichen. Ferner konnte ein Hyperarousal, als Reaktion auf erhöhten psychischen Stress, in schizophrenen Patienten nachgewiesen werden (Williams 2004). Eine mangelnde Aktivierung in der medialen Region des präfrontalen Kortex wird dabei, durch fehlende inhibitorische Kontrolle über die autonome Funktion der Amygdala, als möglicher Mechanismus für eine verstärkte Antwort auf einen Reiz angenommen (Williams et al. 2004, Williams et al. 2007). Umgekehrt wurde postuliert, dass Veränderungen des autonomen Nervensystems zur Pathogenese psychotischer Symptome beitragen. So konnte in Arbeiten zur elektrodermalen Aktivität ein erhöhter *Skin Conductance Level* (SCL), als prominenter sympathischer Index, auch in prodromalen psychosereien Stadien nachgewiesen werden (Hazlett et al. 1997, Dawson et al. 2010). Daneben wurden

vergleichbare vegetative Veränderungen auch bei nahen gesunden Verwandten von Patienten nachgewiesen (Bär et al. 2010, Castro et al. 2009), was einen genetischen Zusammenhang vermuten lässt. Somit ist vielmehr davon auszugehen, dass im Rahmen der akuten Psychose, eine mit physischen und psychischen Stress assoziierte verstärkte Verschiebung zugunsten des Sympathikus, die Wirkung des genetisch bedingten Einflusses auf die Effektoren des ANS verstärkt (Berger et al. 2010, Dinan 2004, Peupelmann et al. 2009). Autonome Dysbalance scheint also nicht lediglich auf einem Zustand erhöhter psychischer Belastung im Rahmen der Erkrankung zu basieren, sondern auch ein Wesensmerkmal der Erkrankung zu sein (Berger et al. 2010). Interessanterweise zeigten sich keinerlei Unterschiede zwischen Patienten, deren Verwandten und gesunden Kontrollen in Bezug auf Parameter der Blutdruckvariabilität, wohingegen signifikante Differenzen in den Indices der HRV nachgewiesen werden konnten (Bär et al. 2010). Somit scheinen sich autonome Veränderungen der kardialen Funktionseinheit vor allem auf den Bereich der Herzfrequenz auszuwirken (Bär 2015). Direkte Nachkommen schizophrener Patienten zeigen dabei deutlich ausgeprägtere Veränderungen in der HRV als die Geschwister selbiger (Bär et al. 2010). Ferner wurde eine überwiegend parasympathisch vererbte Komponente der autonomen Dysfunktion in Bezug auf das kardiovaskuläre System untersucht (Bär et al. 2010).

In systemischen Untersuchungen zum ANS konnte nachgewiesen werden, dass der vegetative Einfluss auf periphere Effektoren in unterschiedlichen Abschnitten des autonomen Nervensystems variiert (Rachow et al. 2011, Peupelmann et al. 2009). Obwohl insgesamt eine sympathische Prädominanz bei schizophrenen Patienten vorliegt, konnte beispielsweise gezeigt werden, dass ein erniedrigter Parasympathikotonus an der Pupille mit erhöhter parasympathischer Aktivität am Herzen eng korreliert (Bär et al. 2008b). Neben dem schizophrenen Patientenkollektiv wurden diese unterschiedlichen vegetativen Abweichungen in multiplen autonom regulierten Endorganen auch bei deren Verwandten ersten Grades beobachtet, so dass auch von einer genetisch bedingten Fehlfunktion in hierarchisch höheren Zentren auszugehen ist, die dann eine periphere autonome Dysfunktion bewirkt (Berger et al. 2010, Bär et al. 2010, Bär et al. 2008b).

In einer Arbeit von Thayer und Lane wurde ein Modell zur Integration exekutiver, autonomer und affektiver Prozesse in systemische Regelkreise der Selbstregulation vorgestellt (Thayer und Lane 2000). Demnach können frontale und cinguläre

Hirnregionen über Verbindungen zu subkortikalen Bereichen, die an der Verarbeitung von Emotionen, sowie der Generation bzw. Modulation vegetativer Funktion beteiligt sind, eine gewisse Kontrolle auf autonome Efferenzen ausüben. Über negative Feedback-Mechanismen sind diese höher gelegenen Zentren in der Lage autonome Funktionen schnell und gezielt zu modulieren, um den Organismus an innere und äußere Einflussfaktoren zu adaptieren (Thayer und Lane 2000).

Die exakten zentralen Regelkreise, die für die Unterschiede in den verschiedenen vegetativen Sektoren schizophrener Patienten verantwortlich sind, konnten bislang nicht identifiziert werden (Bär et al. 2008b). Dagegen gelang es, anhand von bildgebenden Verfahren, einzelne Hirnregionen herauszustellen, die bei der autonomen Regulation von Bedeutung sind. So nehmen anteriore und mittlere Anteile des Gyrus cinguli und der insuläre Kortex eine herausragende Rolle bei der Justierung sympathischer Prozesse ein, während posteriore Anteile des Gyrus cinguli, laterale Abschnitte des temporalen Kortex, bilaterale dorsale Bereiche der anterioren Insula und der Hippocampus maßgeblich an der parasympathischen Regulation beteiligt sind (Beissner et al. 2013). Weitere Regionen, wie die linke Amygdala, der rechte untere Parietallappen und rechte anteriore insuläre Kortex, sind sowohl in die sympathische, als auch in die parasympathische Regulation involviert (Beissner et al. 2013). Mit Hilfe funktioneller bildgebender Verfahren konnten bei schizophrenen Patienten und deren unbeeinträchtigten Verwandten morphologische Abweichungen in einigen Arealen nachgewiesen werden, die mit der Regulierung vegetativer Prozesse assoziiert sind. So wurden bei Probanden mit einem genetischen Risiko für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis eine abnormale funktionelle Konnektivität zwischen frontalen und temporalen Arealen (Winterer et al. 2003), sowie ein reduziertes Volumen im Amygdala-Hippocampus-Komplex nachgewiesen (Steel et al. 2002, Habel et al. 2004, Hajima et al. 2013). Das könnte die Hypothese einer genetisch bedingten Fehlfunktion in übergeordneten autonomen Zentren untermauern.

In Bezug auf die Pathophysiologie gibt es keinen einfachen, linearen Zusammenhang zwischen dem klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung und dem Ausmaß autonomer Veränderungen (Bär 2015), auch wenn verschiedene Studien eine gewisse Korrelation mit dem Schweregrad der wahnhaften Symptomatik (Bär et al. 2005, Bär et al. 2007c, Bär et al. 2007b), sowie mit der Dauer der Erkrankung (Bär

et al. 2008b) zeigen konnten. Eine Korrelation mit der Negativsymptomatik wurde weitaus seltener beobachtet (Boettger et al. 2006).

Weiter konnte gezeigt werden, dass autonome Dysfunktion kein Schizophrenie-spezifisches Phänomen ist. So sind zahlreiche weitere psychiatrische Krankheitsbilder, wie Depression (Boettger et al. 2008), Angststörungen (Yeragani et al. 2006, Yeragani et al. 2002) oder Alkoholabhängigkeit und -entzug (Bär et al. 2006c, Bär et al. 2007a) mit einer verminderten vagalen, sowie einer erhöhten sympathischen Modulation vergesellschaftet (Bär et al. 2010). Daneben konnte bei Patienten mit Anorexia nervosa eine pathologisch erhöhte HRV gezeigt werden, was ebenfalls eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems widerspiegelt (Bär et al. 2006b). Zudem findet sich eine verminderte HRV, als Ausdruck einer autonomen Imbalance zugunsten des sympathischen Einflusses, bei einer Reihe von somatischen Erkrankungen. So weisen Patienten mit somatischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus (Kudat et al. 2006), arteriellem Hypertonus (Virtanen et al. 2003), AA-/AL-Amyloidose (Nussinovitch et al. 2011, Reyners et al. 2002) oder Hyperthyreose (Chen et al. 2006) allesamt eine erniedrigte HRV auf. Abgesehen von HRV-Indices und weiteren unspezifischen Markern für autonome Dysfunktion existieren auch autonome Veränderungen, die relativ exklusiv bei schizophrenen Patienten beobachtet wurden, wie z.B. Abweichungen in der Blickfolge (Sponheim et al. 2003).

2.4.1 Blutdruckveränderungen und Baroreflexsensitivität

Sowohl systolische, als auch diastolische Blutdruckwerte sind bei schizophrenen Patienten zwar, verglichen mit gesunden Kontrollen, signifikant erhöht, erreichen aber nicht ein klinisch bedeutsames Niveau (Bär et al. 2006a). Ferner konnte in Untersuchungen, analog zu früheren Arbeiten zur Variabilität der Herzfrequenz, nachgewiesen werden, dass lineare und dynamische Parameter der Blutdruckvariabilität nur marginal vom gesunden Kontrollkollektiv divergieren und keine signifikanten Unterschiede aufweisen (Bär et al. 2006a). Demzufolge ist die kardiale autonome Dysfunktion hauptsächlich durch die Herzratenkomponente der kardiovaskulären Regulation bedingt. Auch die signifikant erhöhten Blutdruckwerte unter schizophrenen Patienten sind in erster Linie auf die erhöhten Herzfrequenzen zurückzuführen. Ferner trägt eine veränderte autonome Regulation der Mikrozirkulation bei schizophrenen Patienten, welche in Laser-Doppler-

Flussmessungen nachgewiesen werden konnte, zur Diskrepanz der Blutdruckwerte bei (Seeck et al. 2013a). Während konstant erhöhte Herzfrequenzen mit einer erhöhten sympathischen Manipulation der Vasomotorik einhergehen, konnte gezeigt werden, dass die kurzzeitige Interaktion zwischen der autonomen Modulation am Myokard und den Endothelzellen in der Peripherie im Vergleich zum Patientenkollektiv vermindert ist (Seeck et al. 2013a).

In Bezug auf das Zusammenspiel zwischen Herzfrequenz und systolischem Blutdruck, die sich in Indices der Baroreflexsensitivität widerspiegelt, zeigten sich signifikante Differenzen zur Kontrollgruppe (Bär et al. 2007b). Der Barorezeptorreflex ist ein homöostatischer Mechanismus, der klassischerweise die Herzfrequenz an überhöhte Blutdruckwerte anpasst. Umgekehrt führen hypotone Blutdruckwerte zu einer Unterdrückung des Reflexes und damit zu einer Anhebung der Frequenz mit konsekutiver Erhöhung des systolischen arteriellen Drucks. Über Barorezeptoren, die hauptsächlich in der Tunica adventitia des Carotissinus und des Aortenbogens liegen, werden Dehnungen der Gefäßwand registriert und via afferenten Bahnen des N. vagus und N. glossopharyngeus an die Kreislaufzentren in Medulla oblongata und Rhombenzephalon weitergeleitet, von wo aus die reflektorische Antwort koordiniert wird, die letztendlich in eine Modulation efferenter kardiovaskulärer sympathischer und parasympathischer Fasern mündet. Die Baroreflexsensitivität (BRS) stellt ein Maß zur Beschreibung dieses Reflexes dar. Zur Analyse der BRS werden systolische Blutdruckwerte und RR-Intervallsequenzen von mindestens drei aufeinanderfolgenden Herzaktionen betrachtet. Aus den Änderungen der RR-Intervalle im Verhältnis zu Schwankungen des systolischen Blutdrucks innerhalb der drei Zyklen wird eine Regressionslinie berechnet und in der Einheit ms/mmHg angegeben. Der Parameter *bslope* gibt dabei verlängerte RR-Intervalle als Folge sinkender Herzfrequenzen bei fortschreitendem Anstieg des systolischen Blutdrucks an, während *tslope* verkürzte RR-Intervalle bei gleichzeitig sinkenden Blutdruckwerten widerspiegelt. Sowohl *bslope*, welches den klassischen Baroreflex repräsentiert, als auch *tslope* werden zunächst durch eine Modulation der parasympathischen Aktivität (Zu- bzw. Abnahme) bedingt. Erst zu einem späteren Zeitpunkt nimmt auch der Sympathikus Einfluss auf die adaptive Interaktion von Blutdruck und Herzfrequenz. Es konnte gezeigt werden, dass beide Werte im Patientenkollektiv signifikant vermindert sind (Bär et al. 2007b). Somit ist von einer schwer beeinträchtigten Feinregulation zwischen Herzfrequenz und Blutdruck bei

schizophrenen Patienten auszugehen (Bär et al. 2007b). Neben diesen klassischen Parametern hat sich zur Analyse der BRS insbesondere das nicht-lineare Verfahren der symbolischen Dynamik (*Joint Symbolic Dynamic*) bewährt (Schulz et al. 2013), welches neben monotonem Abstieg und Abfall der Baroreflex-Antwort zusätzlich Informationen über Frequenz und Dauer der Aktivität liefert (Baumert et al. 2002a). Hierbei werden Veränderungen von einem Herzschlag zum nächsten in Symbolsequenzen transformiert. Während symmetrische Worttypen (*JSDsym*) Baroreflex-typische Muster wiedergeben, repräsentieren diametrische Worttypen (*JSDdiam*) entgegengesetzte Verläufe von systolischen Blutdruckwerten und RR-Intervallen und damit einen Ausfall der Reflexantwort. Die Auswertung dieser nicht-linearen Parameter zeigte bei den Patienten signifikant erhöhte *JSDdiam*- und erniedrigte *JSDsym*-Werte. Diese Ergebnisse unterstreichen die reduzierte BRS schizophrener Patienten (Bär et al. 2007b).

2.4.2 QT-Zeit-Variabilität

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen bestehen auch hinsichtlich der Repolarisation der kardialen elektrischen Aktivität bemerkenswerte Differenzen. Die Analyse der Erregungsrückbildung ist insofern von herausragender Bedeutung, da sie einen entscheidenden Risikofaktor für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen darstellt. Analog zu Untersuchungen der HRV, welche den Einfluss autonomer Modulation auf den Sinusknoten widerspiegelt, wurden Schlag-zu-Schlag-Intervalle der QT-Zeit bestimmt, die Aussagen über die ventrikuläre Repolarisation erlauben. Dabei geht eine hohe Variabilität mit alternierenden Repolarisationszeiten einher, welche zu Arrhythmien prädisponieren. Da die QT-Zeit maßgeblich von der Herzfrequenz beeinflusst wird, wurde neben der QT-Zeit-Variabilität (QTV), der Parameter QT-Variabilitäts-Index (*QTvi*) eingeführt, der die QTV in Abhängigkeit der HRV normiert. So führt sowohl ein Anstieg der QT-Zeit, als auch eine verminderte HRV, zu einem erhöhten *QTvi*, der wiederum mit einem vermehrten Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen (Desai et al. 2004) und einem erhöhten Sympathikotonus (Piccirillo et al. 2002, Pohl et al. 2003) assoziiert ist. Beim Vergleich der QTV-Indices imponieren in der Gruppe der schizophrenen Patienten erhöhte Maße, welche auf eine erhöhte Labilität der Repolarisation schließen lassen. Diese ist mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen verbunden (Bär et al. 2007d). Die erhöhte QTV unter schizophrenen Patienten ist vermutlich auf eine erhöhte sympathische Aktivität

zurückzuführen und korreliert sowohl mit dem Schweregrad von Halluzinationen und der wahnhaften Symptomatik, als auch mit der Erkrankungsdauer (Bär et al. 2007d). Ein Zusammenhang mit veränderten Elektrolytkonzentrationen wurde nicht beobachtet (Bär et al. 2007d). Es ist wichtig zu betonen, dass die Daten bei unmedizierten Patienten erhoben wurden, da Veränderungen der QT-Zeit unter allen untersuchten Neuroleptika gefunden wurden (Birkhofer et al. 2005).

2.4.3 Untersuchungen zur Pupillomotorik und elektrodermalen Aktivität

Im Laufe der Zeit entwickelten sich zahlreiche Methoden um Veränderungen der autonomen Funktion zu erfassen. Sehr frühe Untersuchungen zur Pupillometrie konnten zum Beispiel, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, einen signifikant erniedrigten Pupillendurchmesser schizophrener Patienten unter Ruhebedingungen zeigen (Lidsky et al. 1971, Rubin und Barry 1976), was zunächst gegen die Hypothese einer sympathischen Prädominanz sprach. Allerdings erhielten die Patienten zur damaligen Zeit Phenothiazin, das durch antagonistische Auswirkungen auf den noradrenergen α -Blocker eine Hemmung sympathischer Einflüsse bewirkt (Okada et al. 1978). Neuere Untersuchungen bestätigten indes die Hypothese eines erhöhten sympathischen Modulation unter Ruhebedingungen und ließen zusätzlich, durch den Nachweis einer reduzierten relativen Amplitude nach Lichtexposition, auf einen verminderten vagalen Tonus an der Pupille schließen (Bär et al. 2008b). Weiter konnte gezeigt werden, dass bei schizophrenen Patienten einerseits ein zehnfach stärkerer Stimulus von Nöten ist, um eine Pupillenkonstriktion auszulösen (Rubin und Barry 1976) und andererseits die Latenzzeit dieser Reaktion abnorm verlängert ist (Lidsky et al. 1971).

Untersuchungen zur Elektrodermalen Aktivität, als weitere Möglichkeit vegetative Veränderungen bei schizophrenen Patienten zu erforschen, ergaben sehr heterogene Ergebnisse.

In einer Arbeit von Rachow et al. konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen kardial autonomer Dysfunktion und einem erhöhten Hautleitniveau bei schizophrenen Patienten besteht, der vermutlich auf eine erhöhte sympathische Modulation zurückzuführen ist (Rachow et al. 2011).

3 Ziele der Arbeit

Eine kardiale autonome Dysfunktion bei schizophrenen Patienten wurde in der Literatur als Gruppeneffekt beschrieben. Die Verteilung der jeweiligen Ausprägungen innerhalb eines Patientenkollektivs war indes noch nicht Gegenstand von Untersuchungen. Demzufolge hat die vorliegende Arbeit folgende Ziele:

1. Als **erstes Ziel** beabsichtigten wir, eine Methode zu entwickeln, die den Schweregrad kardialer autonomer Dysfunktion bei schizophrenen Patienten erfasst und quantifiziert. Dazu konstituierten wir einen autonomen Summenscore auf der Basis von 13 HRV-Parametern, der jeden Patienten durch den Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv in eine der drei Ausprägungen *keine*, *moderate* und *schwere kardiale autonome Dysfunktion (CADF)* kategorisiert.
2. Anhand dieses autonomen Summenscores wollten wir, als **zweites Ziel**, die Verteilung der CADF-Schweregrade in einem großen Patientenkollektiv untersuchen. Dabei wurden zunächst Veränderungen der HRV bei unmedizierten schizophrenen Patienten beschrieben und mit Ergebnissen aus vorangegangenen Studien verglichen.
3. Das **dritte Ziel** dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Symptomschwere und epidemiologischen Daten zu den jeweiligen Ausprägungen kardialer autonomer Dysfunktion zu untersuchen.

4 Material und Methoden

4.1 Studienteilnehmer

4.1.1 Charakteristika der Patientengruppe

An der vorliegenden Studie beteiligten sich 112 Patienten im Alter von 18 bis 58 Jahren. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer oder ambulanter Behandlung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Jena und waren unmediziert. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 52 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von $35,8 \pm 12,0$ Jahren und 60 Männern mit einem Durchschnittsalter von $29,6 \pm 8,4$ Jahren zusammen (siehe **Tab. 4.1**).

Entsprechend den Kriterien der ICD-10 wurde das Vorliegen einer Schizophrenie durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie diagnostiziert. Es wurden ausschließlich Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises in die Studie eingeschlossen.

Zur Evaluation von Art und Schwere der schizophrenen Symptomatik nutzten wir das Konzept der *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)* (Andreasen 1989) und der *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)* (Andreasen et al. 1995). Während *SANS* ein standardisiertes Verfahren zur Exploration der Negativsymptomatik ist und sich aus den Bereichen *Affektverflachung*, *Alogie*, *Abulie*, *Anhedonie*, sowie *Aufmerksamkeit* mit jeweils 3 bis 6 Items zusammensetzt, umfasst *SAPS* die Bereiche *Halluzination*, *Wahn*, *bizarres Verhalten* und *formale Denkstörung* mit 4 bis 13 Items. Jedes Item ermöglicht die Bewertung auf einer Skala von 1 bis 5.

Zudem wurden von jedem Probanden die Erkrankungsdauer seit Diagnosestellung in Monaten, Nikotinkonsum und durchschnittliche sportliche Aktivität in Stunden pro Woche erhoben.

Die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena äußerte keine Bedenken gegen die Durchführung der Untersuchung. Alle Teilnehmer wurden vor der Untersuchung schriftlich und mündlich aufgeklärt. Patienten und Kontrollprobanden wurden gebeten zwei Stunden vor der Untersuchung Nikotin und Koffein, schwere körperliche Belastungen, sowie größere Mahlzeiten zu meiden. Zu Beginn der

Untersuchung wurden sowohl Patienten, als auch gesunde Teilnehmer mündlich und schriftlich über die Art, Durchführung, Dauer und Zielsetzung der Studie informiert.

4.1.2 Kontrollgruppe

Zum Vergleich wurden für die Studie 112 gesunde Probanden im Alter von 18 bis 64 Jahren eingeschlossen, die nach den Kriterien Geschlecht, Alter und BMI ausgewählt wurden. Die Gruppe setzte sich aus 54 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von $31,6 \pm 11,1$ Jahren und 58 Männern mit einem Durchschnittsalter von $29,9 \pm 8,9$ Jahren zusammen. Um das Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung ausschließen zu können, wurden alle Kontrollprobanden eingehend zu dieser Thematik befragt. Zusätzlich erfolgte eine körperliche Untersuchung.

Tabelle 4.1: Klinische und demographische Daten der Studienteilnehmer.

	Kontrollen	Patienten
Teilnehmer	n = 112	n = 112
männlich/weiblich	n = 58/54	n = 60/52
Alter (in Jahren)	$30,7 \pm 10,0$	$32,5 \pm 10,7$
Body Mass Index	$23,2 \pm 3,3$	$24,0 \pm 4,7$
Raucher/Nichtraucher	n = 23/89	n = 50/62
≤ 5 Zigaretten/Tag	n = 6	n = 16
6-10 Zigaretten/Tag	n = 8	n = 9
> 10 Zigaretten/Tag	n = 9	n = 25
Erkrankungsdauer (in Monaten)		53 (1 bis 420)
SAPS	n.a.	$52 \pm 24,29$
SANS		$44 \pm 21,27$

4.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Studienteilnehmer mit nachweislichen Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems, des peripheren Nervensystems, endokrinologischen Störungen, Alkohol- oder Drogenabusus wurden aus der Studie ausgeschlossen bzw. nicht aufgenommen. Die Einnahme von Medikamenten, die mit dem ANS oder dem Herz-Kreislauf-System interagieren, war ein weiteres Ausschlusskriterium. Ein vorausgegangenes antipsychotikafreies Intervall von mindestens 8 Wochen Dauer war eine obligate Voraussetzung für die Patientengruppe. Zudem mussten die Patienten geschäftsfähig sein. Jegliche psychische oder somatische Erkrankung war für die Kontrollgruppe ein Ausschlusskriterium.

4.2 Datenerhebung der HRV-Indices zur Bildung des autonomen Summenscores

Von allen 224 Studienteilnehmern wurde mittels des Task Force Monitors (TFM, CNSystems®, Medizintechnik GmbH, Graz, Österreich) ein hochauflösendes 3-Kanal-EKG (1000 Hz) über eine Zeit von ca. 30 Minuten abgeleitet.

Die Aufnahme fand unter Ruhebedingungen in einem angenehm temperierten Raum (22 ± 2 °C) statt und die untersuchten Personen wurden gebeten während der Messung regelmäßig zu atmen, sich so wenig wie möglich zu bewegen und weder zu reden noch einzuschlafen. Im Anschluss an die Untersuchung erfolgte die ausführliche Exploration der Patienten unter Verwendung der standardisierten Fragebögen *SANS* und *SAPS*, um die aktuelle Symptomschwere, sowie die Ausprägung der Positiv- und Negativsymptomatik einschätzen zu können.

Zur schmerzfreien Messung relevanter Herz-Kreislaufparameter hat sich der TFM, als nicht-invasives Monitoringsystem, etabliert. Alle Parameter werden dabei auf einer Schlag-zu-Schlag-Basis für jeden Herzschlag ermittelt und sowohl numerisch, als auch als Trend angezeigt (Fortin et al. 2001). Zur Aufzeichnung der 6-Kanal-EKG-Anzeige (Eindhoven I, II, III und Goldberger I, II, III) wurden 4 Spotelektroden, jeweils auf Höhe der zweiten Interkostalräume rechts und links, sowie unterhalb des rechten und linken Rippenbogens verwendet. Das abgeleitete Signal wird dabei mit einer Frequenz von 1000 Hz abgetastet. Durch dieses hohe zeitliche Auflösungsvermögen war eine sehr exakte Ermittlung der sukzessiven RR-Intervalle

Tabelle 4.2: Übersicht zu den 13 HRV-Indices des autonomen Summenscores

Klassische Methoden	TD	meanNN	Mittelwert aller NN-Intervalle (Normal-to-normal-beat)
		sdNN	Standardabweichung aller RR-Intervalle
	pNN50	Verhältnis von RR-Intervallen, die um mindestens 50 ms voneinander abweichen, zur Gesamtanzahl an RR-Intervallen.	
Nicht-lineare Dynamik	FD	LF/HF	Verhältnis des Spektrums Low Frequency zum Spektrum High Frequency. Charakterisiert das Verhältnis von niederfrequenten Sympathikus- zu hochfrequenten Vagusimpulsen.
		Symbolische Dynamik	pIvar10
FWRenyi4	Rényi-Entropie der Wortverteilung mit der Entropie-Ordnung $\alpha=4$. Die Rényi-Entropie stellt ein Maß für die Komplexität einer Zeitreihe dar, indem RR-Intervallen „Wörter“ (Zahlenfolgen) zugeordnet werden und die Verteilung (Histogramm) einzelner „Wörter“ analysiert wird.		
aufsteigend	Verhältnis von „Wörtern“, die aus 3 sukzessiv ansteigenden Symbolen (z.B. „012“, „135“) bestehen, zur Gesamtanzahl an „Wörtern“.		
abfallend	Verhältnis von „Wörtern“, die aus 3 aufeinanderfolgenden abfallenden Symbolen (z.B. „210“, „531“) bestehen, zur Gesamtanzahl an „Wörtern“ (Schulz et al. 2010).		
	CE	hLZ77w3b3	Komplexitätsmaß, das als kleinstmöglicher Algorithmus definiert ist, der imstande ist einen vorgegebenen Datensatz zu erzeugen. Anders ausgedrückt, stellt die Kompressionsentropie das Ausmaß der maximalen Komprimierbarkeit einer vorgegebenen Zeitreihe dar, ohne dass Informationen verloren gehen, durch die Zusammenfassung repetitiver Sequenzen. „LZ77“ bezeichnet den angewendeten Algorithmus, „w3“ entspricht der Länge des entsprechenden Schiebefensters („w“ $\hat{=}$ „window“) und „b“ steht für „buffer size“ und gibt die Länge des Zwischenspeichers an.
	MSE	scale1	SampEn für die Skala 1 (Skala 1 $\hat{=}$ originalen Zeitreihe, \emptyset Coarse-graining-Prozess). SampEn ist ein Maß für die Komplexität und die Vorhersehbarkeit einer Zeitreihe. Indem innerhalb der Zeitreihen nach sich wiederholenden Mustern gesucht wird, gibt SampEn einen Hinweis auf die Regelmäßigkeit und damit die Komplexität des Datensatzes.
	DFA	alpha1	Index, der die kurzzeitigen fraktalen Skalierungseigenschaften über die Länge von 4 bis 16 RR-Intervallen berechnet. Ein hoher Wert steht für hohe Stabilität im System, während ein Wert < 1 eine hohe Zufälligkeit der Signale widerspiegelt.
	SPPA	Spalte8	Jedem RR-Intervall wird das jeweils nachfolgende RR-Intervall als Funktionswert zugeordnet, so dass eine grafische Darstellung eine 2-dimensionale Punktwolke ergibt. Die Punktwolke wird in 12×12 gleiche Rechtecke aufgeteilt, deren Höhe SD1 („standard deviation“) und deren Breite SD2 der RR-Intervalle entspricht. Spalte 8 stellt die Auftretenswahrscheinlichkeit für die Anzahl an Punkten der Rechtecke in Spalte 8 in Bezug zur Gesamtanzahl dar.
Zeile8		Zeile 8 stellt die Auftretenswahrscheinlichkeit für die Anzahl an Punkten der Rechtecke in Zeile 8 in Bezug zur Gesamtanzahl dar.	

TD: Zeitdomäne; FD: Frequenzdomäne; SD: Symbolische Dynamik; CE: Kompressionsentropie; MSE: Multiskalenanalyse; DFA: Trendbereinigte Fluktuationsanalyse; SPPA: Segmentierte Poincaré-Plot-Analyse

und in der Folge eine zuverlässige Berechnung der HRV-Parameter möglich. Von allen 224 Teilnehmern wurden insgesamt 102 HRV-Parameter erhoben. Zur praktikableren Quantifizierung wurden aus der Menge der Daten 13 Indices ausgewählt, die neben einer sehr geringen wechselseitigen Korrelation umfangreiche, verschiedenartige Informationen über die Modulation durch das ANS lieferten. In der **Tabelle 4.2** sind die 13 HRV-Indices der Zeitbereichs- und Frequenzanalyse, sowie der nicht-linearen Dynamik, die zur Bewertung der kardialen autonomen Dysfunktion mitberücksichtigt wurden, dargestellt. Die jeweiligen zugrundeliegenden analytischen Verfahren werden in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

Zu Beginn jeder Analyse von HRV-Indices musste zunächst ein Tachogramm erzeugt werden. Als Messgröße diente der Zeitabstand zwischen 2 Sinusknotenaktivitäten, die sich im EKG als p-Wellen darstellen. Anstelle der p-Wellen, die im EKG zum Teil nicht sicher identifiziert werden können, wurden durch Hochpassfilterung R-Zacken aufgesucht. Ferner wurden etwaige Extrasystolen in einem früheren Schritt aus dem abgeleiteten EKG-Rohsignal herausgefiltert, da zur Bestimmung der HRV-Indices nur normale elektrische Herzaktionen herangezogen werden dürfen. So wurde letztendlich sichergestellt, dass man eine Zeitreihe erhält, die ausschließlich auf NN-Intervallen (*normal-to-normal*) basiert (Esperer et al. 2003).

4.2.1 Zeitdomäne der HRV

Mit der Methode der Zeitbereichsanalyse wird die Verteilung der Intervalle zwischen zwei Herzschlägen (NN-Intervalle) über die Zeit in den Mittelpunkt der Betrachtung gestellt. Im Folgenden sind die Parameter der Zeitdomäne beschrieben, die Einzug in das Bewertungssystem erhielten.

Ein aussagekräftiger Parameter der zeitbasierten Analyse ist *meanNN*, der, durch Bestimmung des Mittelwerts aller NN-Intervalle der Messung, den durchschnittlichen Abstand zwischen zwei Herzschlägen in Millisekunden bestimmt.

sdNN gibt die Standardabweichung der über den Messzeitraum gemittelten NN-Intervalle an und stellt ein Maß für die Dynamik in diesem Zeitraum dar (Bauernschmitt et al. 2004). Der Parameter wird durch die Frequenzen und die Aufzeichnungsdauer beeinflusst und in Millisekunden gemessen.

Ein wichtiger Indikator parasympathischer Aktivität ist *pNN50*, der den Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle angibt, die um mindestens 50 ms voneinander

abweichen. Ein hoher Wert für $pNN50$ entspricht einem starken Parasympathikuseinfluss am Sinusknoten.

4.2.2 Frequenzdomäne der HRV

Der Methode der Frequenzbereichsanalyse liegt die Überlegung zugrunde, dass durch Einteilung des HRV-Signals in verschiedene Frequenzbereiche und anschließender Datenauswertung mit Hilfe der Spektralanalyse zusätzliche Informationen gewonnen werden können.

Mittels mathematischer Frequenzanalyseverfahren, wie der *Fast Fourier Transformation*, wird das aufgezeichnete Zeitsignal, hier das EKG, in seine einzelnen Schwingungskomponenten (Grundfrequenzen) zerlegt. So werden die zeitbezogenen NN-Intervalle in frequenzbezogene Daten umgewandelt und man erhält den relativen Anteil der verschiedenen Grundfrequenzen am Gesamtspektrum.

Der Parameter *High Frequency (HF)*, als Indikator vagaler Aktivität, liegt im Bereich von 0,15 bis 0,4 Hertz (Hz) und repräsentiert die respiratorische Sinusarrhythmie (Rechlin 1995, Agelink et al. 2001). Nach vagaler Reizung dauert es maximal 400 ms bis es zu einer kardialen Reaktion kommt, deren Höhepunkt 1 bis 2 Herzschläge später erreicht wird. Der Parameter *Low Frequency (LF)* befindet sich im Bereich zwischen 0,04 und 0,15 Hz, enthält neben überwiegenden sympathischen auch vagale Anteile und spiegelt auch die Oszillationen des Baroreflexes wider (de Boer et al. 1985). Das Verhältnis von niederfrequenten Sympathikus- zu hochfrequenten Vagusimpulsen findet in dem Parameter LF/HF Ausdruck und erhielt Einzug in unser Bewertungssystem.

4.2.3 Symbolische Dynamik

Die klassischen Methoden der Zeit- und Frequenzbereichsanalyse reichen oft nicht aus um die komplexen Fluktuationen und das nicht-lineare Verhalten der Herzfrequenz zu beschreiben. Mit Methoden der nicht-linearen Dynamik, die der Chaostheorie entliehen sind, ist es möglich zusätzliche Informationen über den Zustand und die zeitliche Veränderung des Systems zu erfassen. Insbesondere die Methode der symbolischen Dynamik ermöglicht eine Analyse der zeitlichen Dynamik der HRV, indem jeder Herzschlag mit dem Vorhergehenden verglichen wird. Dazu

wird das RR-Tachogramm in Abhängigkeit der Zu- bzw. Abnahme der RR-Intervalle in eine Folge von Symbolen überführt (Baumert et al. 2002b). Folgende Definitionen zur Transformation von Zeitreihen in Symbole hat sich dabei bewährt, wobei μ der Mittelwert aller RR-Intervalle der Messreihe, a ein spezieller Schwellenwert ($a=0,1$), RR_i das RR-Intervall zum Zeitpunkt i und N die Anzahl aller RR-Intervalle sei (Voss et al. 1996):

Symbol „0“: $\mu < RR_i \leq (1 + a) * \mu$

Symbol „1“: $(1 + a) * \mu < RR_i < \infty$

Symbol „2“: $(1 - a) * \mu < RR_i \leq \mu$

Symbol „3“: $0 < RR_i \leq (1 - a) * \mu; i = 1, 2, 3, \dots, N.$

Gemäß diesen Transformationsregeln wird jedem RR-Intervall ein Symbol aus dem Alphabet $A = [0, 1, 2, 3]$ zugeordnet. Aus der daraus entstehenden Symbolfolge kann man anschließend eine Wortfolge ableiten, wobei ein Wort aus 3 aufeinanderfolgenden Symbolen besteht. Man erhält somit 64 (4^3) mögliche Worttypen. Die Häufigkeit, mit der einzelne Worttypen in der Wortfolge auftreten, wird abschließend in ein Histogramm überführt.

Bei dieser Transformation gehen zwar einige detaillierte Informationen verloren, dafür ist jedoch eine Quantifizierung der in der Zeitreihe enthaltenen Dynamik möglich (Kurths et al. 1995). So kann anhand der Verteilung der Worttypen auf die nicht-linearen Eigenschaften und die Komplexität des Systems geschlossen werden.

Die Häufigkeit mit der einzelne Wörter auftreten, wird unter anderem durch Parameter der *Rényi-Entropie* beurteilt. Das Verfahren gibt Aufschluss über die Entropie der Wortverteilung im Histogramm. Es stellt ein Maß für die Komplexität des Systems dar und berechnet die Vorhersehbarkeit und damit den Informationsgehalt pro Zeichen einer Informationsfolge abgeleitet von einer Quelle

Voss et al. haben noch einen weiteren Ansatz vorgeschlagen um hohe und niedrige Variabilität weiter analysieren zu können (Bauernschmitt et al. 2004). Dazu wird ein reduziertes Alphabet verwendet, welches nur aus den Symbolen „0“ und „1“ besteht. Das Symbol „0“ wird gebraucht, wenn die Differenz zweier aufeinanderfolgender RR-Intervalle unter einem vorher festgelegten Zeitraum (z.B. 5, 10, 20, 50, 100 ms) liegt, während das Symbol „1“ für eine Differenz außerhalb dieses Zeitraums kodiert (Voss 2005). Betrachtet werden lediglich Wörter, die sich aus 6 identischen Symbolen

zusammensetzen. So charakterisieren Wörter mit der Symbolsequenz „111111“ einen Abschnitt hoher Variabilität und „000000“-Worttypen einen Zeitraum niedriger Variabilität. *P_{lvar}* ist eine gängige Bezeichnung für Parameter, die auf diesem Ansatz basieren. Die jeweilige Zeitgrenze, die per definitionem vorher festgelegt wurde, wird durch das Anfügen an den Parameter hervorgehoben. So gibt *P_{lvar10}* die Häufigkeit des Worttyps „000000“ für ein Zeitlimit von 10 ms an.

Es wurde noch eine weitere Methode angewendet, bei der die ganze Bandbreite der Symbole auf 6 Ebenen von 0 bis 5 verteilt wird (Porta et al. 2001). Daraus werden anschließend Wörter mit einer Länge aus 3 Symbolen gebildet. Während *aufsteigend* den prozentualen Anteil an Wörtern mit 3 aufeinanderfolgende aufsteigenden Symbolen angibt, entspricht *absteigend* der Auftretenswahrscheinlichkeit von Wörtern mit 3 sukzessiven absteigenden Symbolen (Schulz et al. 2010).

4.2.4 Kompressionsentropie

Eine weitere nicht-lineare Analyseverfahren stellt die Kompressionsentropie dar, die aus dem Verhältnis einer originalen Zeitreihenlänge zu einer komprimierten Version berechnet wird. Die Entropie, also die Komplexität, eines vorgegebenen Textes oder Datensatzes ist definiert als der kleinste Algorithmus, der imstande ist, einen Text bzw. Datensatz zu erzeugen.

Für eine verlustfreie Datenkompression wurde in der vorliegenden Untersuchung der LZ77-Algorithmus verwendet, der 1977 von Lempel und Ziv eingeführt wurde und auf einer Schiebefenster-Technik basiert (Ziv und Lempel 1977) .

Unter der Annahme, dass die zu komprimierende Zeitreihenlänge sehr groß ist ($L \rightarrow \infty$), berechnet sich der Index *Kompressionsentropie (H_c)* aus dem Verhältnis der komprimierten (M) zur originalen Zeitreihenlänge: $H_c = M/L$.

Folglich beschreibt die *Kompressionsentropie der Herzfrequenz (H_c)* das Ausmaß der Komprimierbarkeit einer Zeitreihe von RR-Intervallen durch die Detektion repetitiver Sequenzen. Ein höherer Index H_c bedeutet damit, dass der vorliegende Datensatz umso komplexer ist.

4.2.5 Multiskalenanalyse

Ein großer Vorteil der Methode der Multiskalenanalyse ist, dass Komplexität nicht im Sinne der Vorhersehbarkeit einer Zeitreihe berechnet wird, sondern Bezug auf die Komplexität als „bedeutungsvolle strukturelle Vielfalt“ nimmt (Costa et al. 2002). Zudem offenbart die *Multiskalenanalyse der Entropie (MSE)* die Abhängigkeit der Entropie-Messung von der jeweiligen Zeitskala.

Um die Multiskalenanalyse anwenden zu können, muss die originale Zeitreihe zunächst mittels eines *Coarse-Graining*-Prozesses umgewandelt werden. *Coarse Graining* bedeutet, dass ein stochastischer Prozess in nicht allzu engen zeitlichen Intervallen betrachtet wird, um eine Glättung der Parameter, sowie eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Zur Umwandlung der ursprünglichen Informationsfolge mit N Datenpunkten in *coarsed-grained* Zeitreihen werden aufeinanderfolgende Datenpunkte in nicht-überlappenden Fenstern aufsteigender Länge τ gemittelt. Für jede Zeitreihe $[x_1, \dots, x_i, \dots, x_N]$ und dem Skalenfaktor τ berechnet sich jedes Element der *coarsed-grained* Zeitreihe Y entsprechend der Formel:

$$y_j^{(\tau)} = 1/\tau \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i \quad \text{mit } 1 \leq j \leq N/\tau.$$

Die Länge der jeweiligen Zeitreihe ergibt sich aus N/τ . Für den Skalenfaktor 1 entspricht die *coarsed-grained*-Zeitreihe der originalen Zeitreihe.

Der von Richman und Moorman entwickelte Algorithmus *SampEn (Sample Entropy)* wurde in der vorliegenden Arbeit zur Analyse der Entropien verwendet (Richman und Moorman 2000). Zur Berechnung von *SampEn* wird für jede Zeitreihe y zunächst der Abstand zwischen den Vektoren x_1 und x_j im Phasenraum $x(1), x(2), \dots, x(N - m + 1)$ bestimmt, wobei $m \leq N$ eine positive ganze Zahl innerhalb der jeweiligen Zeitreihe entsprechenden Dimension ist (Valenza et al. 2014). Anschließend werden alle Distanzen innerhalb eines vorgegebenen Radius r im Umfang $N - m + 1$ gemessen und normiert. Dieser Vorgang wird dabei zweimal durchgeführt, jeweils für die Werte m und $m+1$ (Richman und Moorman 2000). Sowohl die Länge des Ausschnittes m als auch das Toleranzlevel r müssen vor Anwendung des *SampEn*-Algorithmus festgelegt werden (Schulz et al. 2010). *SampEn* wird für jede *coarse-grained* Zeitreihe berechnet und dann als Funktion gegen den entsprechenden Skalenwert aufgetragen.

Indem innerhalb der Zeitreihen nach sich wiederholenden Mustern gesucht wird, gibt *SampEn* einen Hinweis auf die Regelmäßigkeit und damit die Komplexität des Datensatzes. Hohe Werte implizieren dabei eine geringe Regelmäßigkeit.

4.2.6 Trendbereinigte Fluktuationsanalyse

Die trendbereinigte Fluktuationsanalyse ist eine weit verbreitete Methode zur Quantifizierung von Korrelationen innerhalb nicht-stationärer Zeitreihen (Penzel et al. 2003). Dazu wird die Zeitreihe auf zufällige, sich wiederholende Abschnitte überprüft. Zur Berechnung der trendbereinigten Fluktuationsanalyse werden einzelne RR-Intervall-Zeitreihen (insgesamt N RR-Intervalle) zunächst integriert, indem RRI_{avr} , als durchschnittliches RR-Intervall der gesamten Zeitreihen, von $RRI(i)$ subtrahiert wird. $RRI(i)$ ist dabei das RR-Intervalle an Position k der Zeitreihe, wobei k zwischen 1 und N liegt.

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (BBI(i) - BBI_{avg})$$

Als nächstes werden die integrierten Zeitreihen $y(k)$ in gleiche, nicht-überlappende Segmente der Länge n aufgeteilt (Schulz et al. 2010). Anschließend wird die Methode der kleinsten Quadrate angewendet, so dass jedem Segment eine Regressionslinie zugeordnet werden kann, die den lokalen Trend $y_n(k)$ innerhalb des jeweiligen Segments repräsentiert. Zur Trendbereinigung wird dann jeweils $y_n(k)$ von jedem Segment $y(k)$ subtrahiert. Man erhält nun integrierte und trendbereinigte Zeitreihen beziehungsweise Segmente der Länge n . Für jede Segmentlänge n wird $F(n)$ auf folgende Weise berechnet:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2}$$

Mit zunehmender Segmentlänge n steigt $F(n)$ üblicherweise an (Peng et al. 1995). Zuletzt wird der Selbstähnlichkeitsfaktor beziehungsweise der Skalierungsfaktor α bestimmt, der als 1. mathematische Ableitung der Fluktuationsfunktion $F(n)$ gegen n definiert ist. Sowohl $F(n)$ als auch n werden zuvor logarithmiert, so dass α der Steigung der grafischen Darstellung von $\log F(n)$ gegen $\log n$ (log-log-Plot) entspricht (Penzel et al. 2003).

Der Parameter *alpha1* berechnet kurzzeitige fraktale Skalierungseigenschaften über die Länge von 4 bis 16 RR-Intervallen (Peng et al. 1995). Ein Wert von 1,0 wäre für α optimal. Dies besagt, dass die HRV-Signale zu 50% zufällig entstehen und der verbliebene Anteil sich, aus sich wiederholenden Abschnitten, zusammensetzt. Somit ist zu gleichen Anteilen von einer grundlegenden Stabilität im Regelsystem auszugehen, sowie von einer schnellen Reaktionsfähigkeit auf Veränderungen. Ein Wert größer 1 bedeutet mehr Stabilität und deutet eher auf Kompensationsprozesse hin, während ein Wert kleiner 1 eine größere Zufälligkeit der Signale ausdrückt und eher für eine mangelnde Zusammenarbeit der Regelsysteme spricht.

4.2.7 Poincaré-Plot-Analysen

Der sogenannte Poincaré-Plot (Babloyantz und Destexhe 1988) stellt eine weitere Möglichkeit zur nichtlinearen Analyse der HRV dar. Indem jedem RR-Intervall das jeweilig nachfolgende RR-Intervall als Funktionswert zugeordnet wird, erlaubt diese Methodik eine grafische Darstellung der Korrelation zweier aufeinanderfolgender RR-Intervalle. Es entsteht eine 2-dimensionale Grafik einer Punktwolke, deren Umriss sich in der Regel oval präsentiert. Die Form der Grafik wird durch sympathische und vagale Aktivität moduliert, so dass die Methodik detaillierte Informationen zu dynamischen Veränderungen der Herzaktion liefert. Neben der qualitativen Beurteilung der Form, die eine schnelle und sichere Detektion von Artefakten und Ausreißern ermöglicht, können zusätzlich quantitative Aussagen getroffen werden. Zur quantitativen Auswertung wird zu der Grafik eine Ellipse hinzugefügt, in deren Zentrum sich der Mittelwert der RR-Intervalle befindet (Voss et al. 2010). Die jeweilige Standardabweichung der orthogonalen Abstände der RR_i/RR_{i+1} - Punkte zum Quer- bzw. Längsdurchmesser der Ellipse, definieren die Parameter *SD1* bzw. *SD2*.

$$SD1 = \sqrt{VAR\left(\frac{x_n - x_{n+1}}{\sqrt{2}}\right)}$$

$$SD2 = \sqrt{VAR\left(\frac{x_n + x_{n+1}}{\sqrt{2}}\right)}$$

Während *SD1* sensitiver für die schnellen, hochfrequenten Änderungen der Herzfrequenz ist, quantifiziert *SD2* die Langzeit-HRV.

In der von Voss et al. eingeführten Methode der segmentierten Poincaré-Plot-Analysen wird dann im Folgenden zusätzlich eine lineare Regressionsgerade zu der Punktwolke hinzugefügt (Voss et al. 2010). Ausgehend vom Zentrum wird die Punktwolke in einem weiteren Schritt um den Winkel α , der sich aus der linearen Regressionslinie und der X-Achse ergibt, gedreht. Als nächstes wird ein Raster mit $12 * 12$ gleichen Rechtecken angelegt, wobei *SD1* der Höhe eines Rechtecks und *SD2* der Breite desselben Rechtecks entspricht. Zur Analyse wird nun in jedem Rechteck die Anzahl an Punkten in Bezug zur Gesamtzahl bestimmt. Aus der Summe dieser Einzelwahrscheinlichkeiten ergibt sich die Auftretenswahrscheinlichkeit für jede Spalte (*Column*) und jede Zeile (*Row*) (Seeck et al. 2013b).

4.3 Autonomer Summenscore zur Erfassung des Schweregrades der kardial autonomen Dysfunktion

Die oben beschriebenen HRV-Indices wurden für alle 224 Teilnehmer der Studie berechnet. Wie in **Abbildung 4.1** dargestellt, wurde von jedem der 13 Indices ein Mittelwert und die Standardabweichung im gesunden Kontrollkollektiv berechnet. Nun wurde folgendes Verfahren angewendet, um die Abweichung der autonomen Funktionslage bei Patienten zu operationalisieren. Lag der Mittelwert des entsprechenden Index des Patienten innerhalb der 1. Standardabweichung (SD) wurde kein Punkt vergeben. Zwischen der 1. SD und der 1,5-fachen SD wurde 1 Punkt, zwischen der 1,5-fachen SD und der 2-fachen SD 2 Punkte und jenseits der doppelten SD 3 Punkte vergeben. Wie in **Abbildung 4.2** dargestellt, wurde beim Erreichen von weniger als 4 Punkten keine autonome Dysfunktion angenommen. Bis zu einer Punktzahl von 13 Punkten (z.B. alle 13 Indices außerhalb der einfachen, aber innerhalb der 1,5-fachen SD) wurde eine moderate und oberhalb von 13 Punkten eine schwere autonome Dysfunktion angenommen, da sich die Mittelwerte bei mindestens 6 Indices außerhalb der 1,5-fachen Standardabweichung befinden mussten. Das heißt, in Abhängigkeit von der Gesamtpunktzahl wurde letztendlich jeder Patient einer der Gruppen **keine kardiale autonome Dysfunktion (CADF)**, **moderate CADF** und **schwere CADF** zugeordnet (siehe **Abb.4.2**).

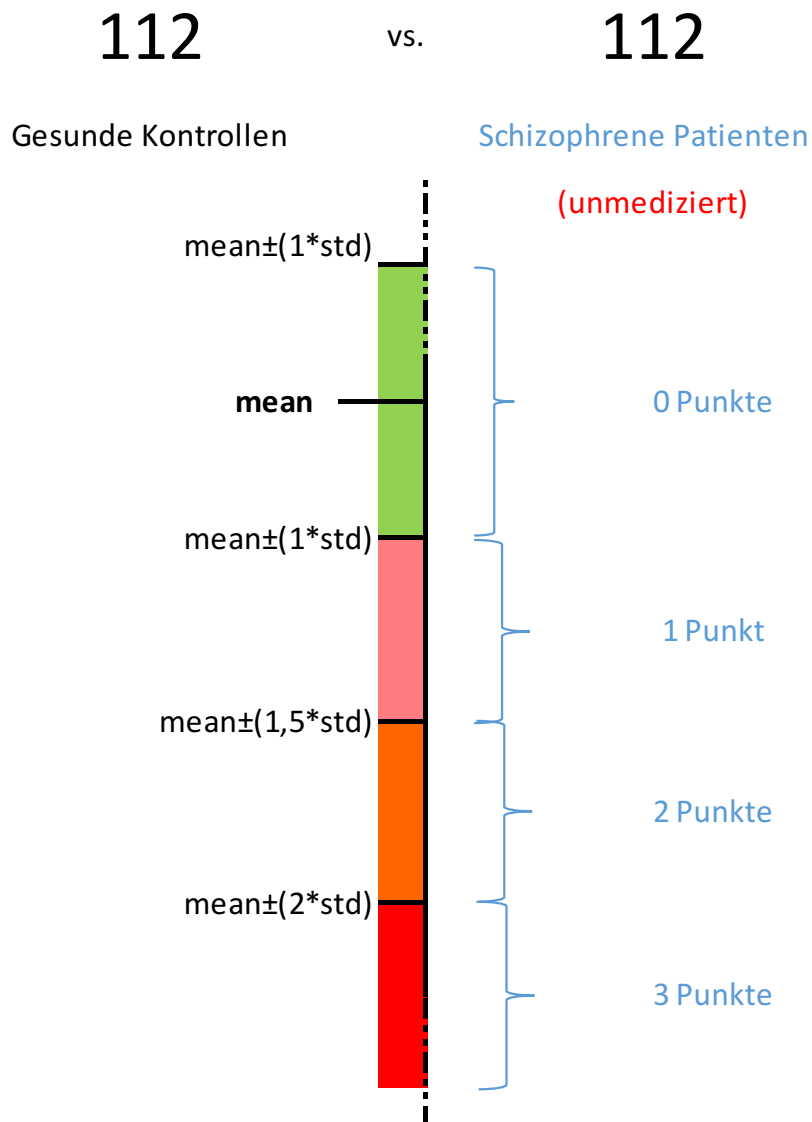


Abbildung 4.1: Autonomer Summenscore, der auf dem Vergleich einzelner HRV-Parameter mit Mittelwert und Standardabweichung der entsprechenden Indices von gesunden Kontrollen basiert.

Summe aller 13 HRV-Indices	Kardiale autonome Dysfunktion
< 4 Punkte	keine CADF
4 bis 13 Punkte	moderate CADF
> 13 Punkte	schwere CADF

Abbildung 4.2: Gruppeneinteilung nach der Gesamtsumme der Bewertungspunkte.

4.4 Statistik

Initial wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test für die Patienten- und Kontrollgruppe durchgeführt, um die untersuchten Parameter (abhängige Variablen) auf Normalverteilung zu testen. Da die Nullhypothese für einzelne Indices verworfen werden musste (p_{NN50} , LF/HF , p_{Ivar10} , $h_{LZ77w3b3}$), führten wir eine Transformation durch Logarithmieren durch. Einige Daten wiesen den Wert „0“ auf, so dass die Daten zuvor um den Wert 1 erhöht [$\log(X+1)$].

Es erfolgten multivariate Analysen der Varianz (MANOVA) zur Differenzierung der Gesamteffekte zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe, sowie zwischen den gebildeten Patientensubgruppen (*keine*, *moderate*, *schwere CADF*). Um Unterschiede in den einzelnen Parametern aufzuzeigen, wurde die Signifikanz der Ergebnisse mit anschließenden univariaten Varianzanalysen (ANOVA) untersucht und eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen.

Des Weiteren wurden mittels univariaten Varianzanalysen und Post-hoc-t-Tests erhobene epidemiologische Daten zwischen Patienten und Kontrollen, weiblichen und männlichen Patienten, sowie zwischen den CADF-Schweregraden miteinander

verglichen. Zusätzlich wurden Kovarianzanalysen (ANCOVA) zum Ausschluss eines Einflusses der epidemiologischen Variablen auf Unterschiede in den erhobenen HRV-Indices zwischen Patienten und Kontrollen und zwischen den gebildeten Subgruppen durchgeführt.

Abschließend wurden Korrelationen (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient) zwischen den einzelnen HRV-Parametern und der Psychopathologie berechnet. Signifikanz wurde diesbezüglich bei $p < 0,05$ angenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Vergleich der relevanten HRV- Parameter zwischen Patienten und Kontrollen

Die Multivarianzanalyse (MANOVA) zeigte einen signifikanten Unterschied für den Faktor *Gruppe* zwischen Patienten und gesunden Kontrollen ($F = 7,291$; $p < 0,0001$). Diese Signifikanz erlaubte die nachfolgende Berechnung univariater Varianzanalysen (ANOVA).

		ANOVA				
Patienten vs. Kontrollen	Abhängige Variable	Quadratsumme e vom Typ III	df	F	p	
	TD	meanNN	1169360,88	1	68,313	0,000
		sdNN	5319,175	1	11,606	0,001
		pNN50	0,97	1	25,904	0,000
	FD	LF/HF	134,178	1	12,581	0,000
	SD	plvar10	0,191	1	12,581	0,000
		FWRenyi4	11,102	1	28,954	0,000
		aufsteigend	0,032	1	26,989	0,000
		abfallend	0,025	1	25,886	0,000
	CE	hLZ77w3b3	0,328	1	33,16	0,000
	MSE	scale1	2,809	1	24,605	0,000
	DFA	alpha1	2,536	1	51,873	0,000
	SPPA	Spalte8	50,666	1	11,349	0,001
		Zeile8	309,892	1	39,596	0,000

Tabelle 5.1: Univariate Varianzanalyse zwischen Patienten und Kontrollen.

TD: Zeitdomäne; FD: Frequenzdomäne; SD: Symbolische Dynamik; CE: Kompressionsentropie; MSE: Multiskalenanalyse; DFA: Trendbereinigte Fluktuationsanalyse; SPPA: Segmentierte Poincaré-Plot-Analyse

5.2 Deskriptive Statistik der HRV-Indices des Bewertungssystems

Die nachfolgende deskriptive Statistik dient rein zur Veranschaulichung der erhobenen Daten. Zudem wurde zur besseren Illustration eine grafische Darstellung zur Verteilung der HRV-Indices in den verschiedenen Schweregraden gewählt. Der mittlere, horizontale Balken in den **Abbildungen 5.1 bis 5.8** markiert den jeweiligen Mittelwert, während die äußeren Balken die Standardabweichung angeben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde nur zwischen den einzelnen Schweregraden, sowie zwischen der Subgruppe *keine CADF* und den Kontrollen verglichen (mit * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ und *** $p < 0,001$). Weitere HRV-Parameter, die für die Bewertungsskala mitberücksichtigt, aber nicht grafisch abgebildet wurden, sind in den **Tabellen 5.2 bis 5.5** mit Mittelwert, Standardabweichung und den Ergebnissen aus den t-Tests aufgeführt.

Die MANOVA für die verschiedenen CADF-Schweregrade ergab einen signifikanten Unterschied [$F(2,109) = 9,452$; $p < 0,001$], so dass nachfolgende ANOVAs berechnet werden konnten.

5.2.1 Zeit- und Frequenzdomäne der HRV

Beim Vergleich des Parameters *meanNN* zwischen den gebildeten Patientengruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied [$F(2,109) = 23,089$; $p < 0,001$]. *meanNN* steht, als Mittelwert aller Zeitintervalle zwischen zwei Herzschlägen, in direkter Beziehung zur Herzfrequenz. Mit zunehmendem Schweregrad steigt die Herzfrequenz signifikant an und *meanNN* nimmt entsprechend ab. Obwohl *meanNN* für das vorgestellte Bewertungssystem verwendet wurde, wird in **Abbildung 5.2** der gängigere Parameter der Ruheherzfrequenz dargestellt.

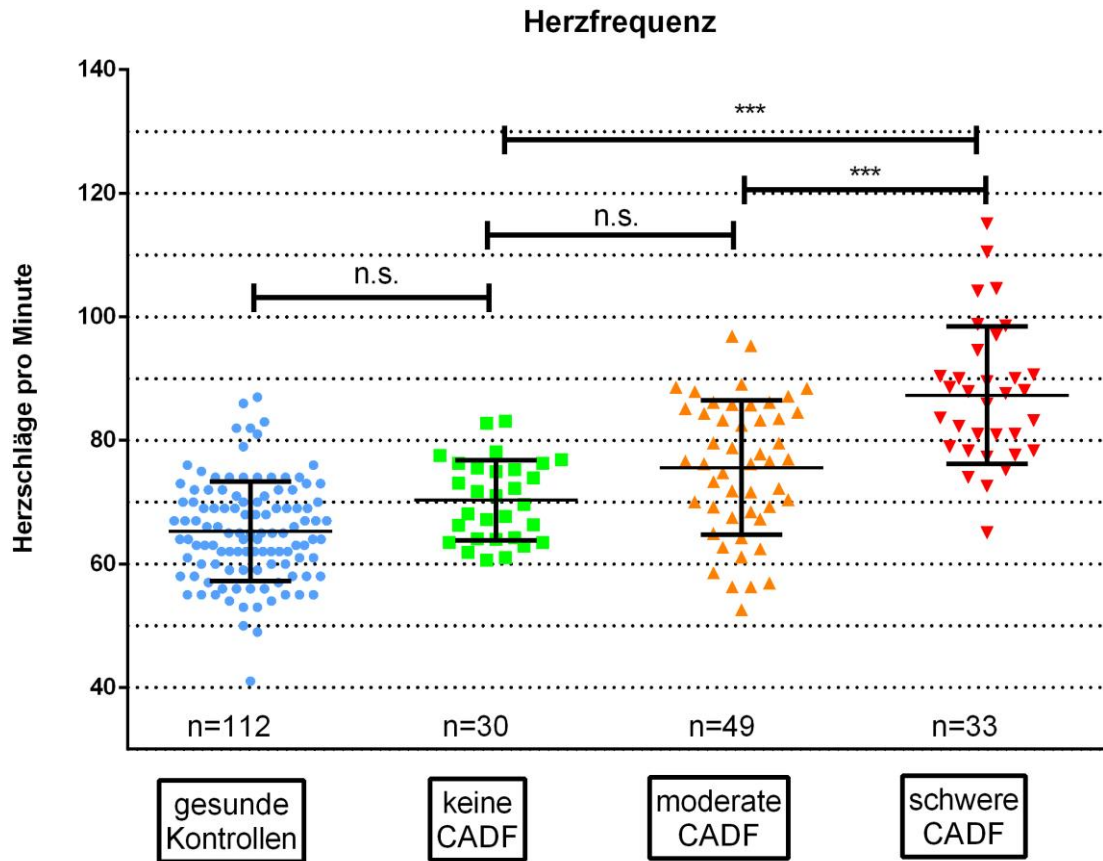


Abbildung 5.1: Vergleich der **Herzfrequenzen** zwischen den Patientensubgruppen und dem Kontrollkollektiv.

*** $p < 0,001$

Zwischen den Standardabweichungen aller Normalintervalle (sd_{NN}) konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den CADF-Schweregraden gefunden werden [$F(2,109) = 29,187; p < 0,001$].

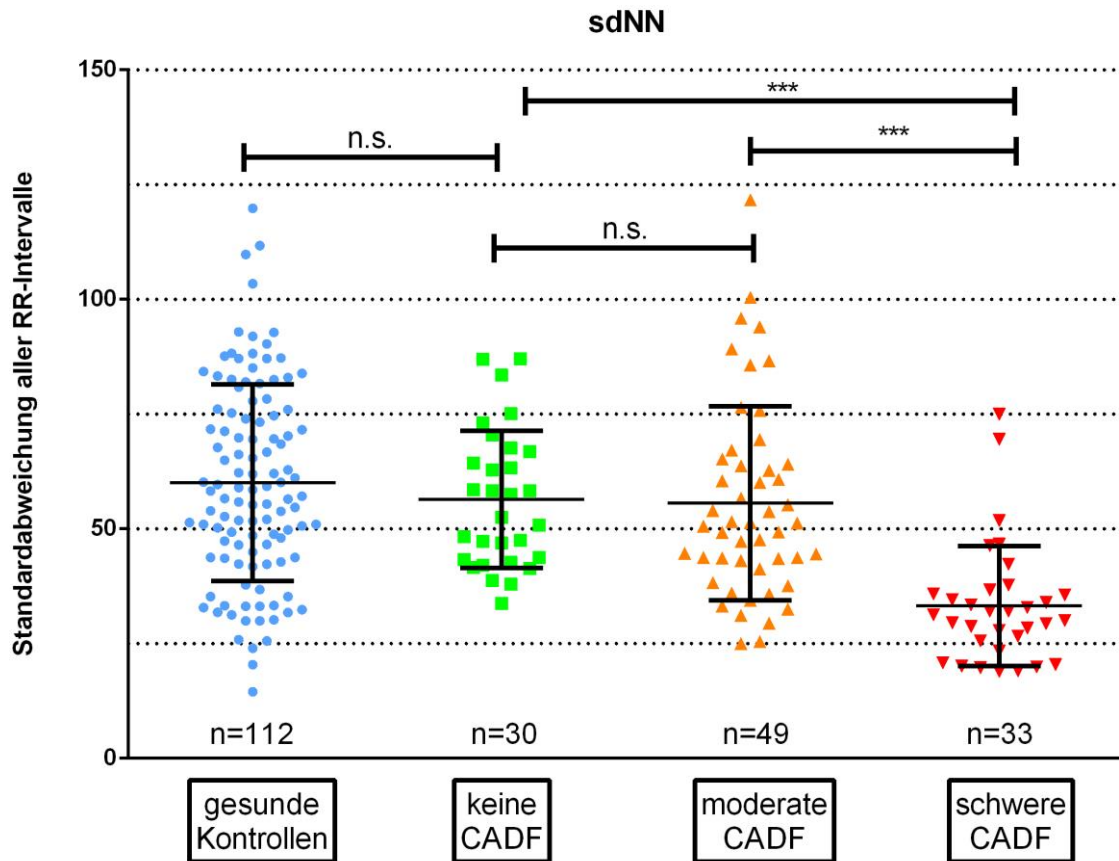


Abbildung 5.2: Vergleich der **Standardabweichungen aller NN-Intervalle (sdNN)** zwischen den jeweiligen Schweregraden kardialer autonomer Dysfunktion und den Kontrollprobanden.

*** $p < 0,001$

$pNN50$, als Ausdruck parasympathischer Aktivität, unterschied sich beim Vergleich der CADF-Ausprägungen signifikant [$F(2,109) = 19,534$; $p < 0,001$].

Der Parameter der Zeitdomäne LF/HF unterschied sich hochsignifikant innerhalb der Patientengruppe [$F(2,109) = 38,321$; $p < 0,001$].

Ergebnisse

Parameter		Deskriptive Statistik				Post-hoc (Bonferroni)			
		con n = 112	Ø CADF n = 30	mod. CADF n = 49	schw. CADF n = 33	con vs. Ø CADF	Ø CADF vs. mod. CADF	Ø CADF vs. schw. CADF	mod. CADF vs. schw. CADF
pNN50	Mittelwert	0,27	0,22	0,17	0,01	0,288	0,288	< 0,001	< 0,001
	SD	0,21	0,14	0,21	0,03				
LF/HF	Mittelwert	2,25	1,68	2,65	7,32	0,06	0,06	< 0,001	< 0,001
	SD	1,98	0,84	1,69	6,33				

Tabelle 5.2: Übersicht der nicht grafisch dargestellten Parameter der Zeit- und Frequenzdomäne.

5.2.2 Symbolische Dynamik

Der Vergleich der *Rényi-Entropie* mit der Entropie-Ordnung $\alpha = 4$, als Maß für die Komplexität von Zeitreihen, zeigte eine umso niedrigere Komplexität in der NN-Intervall-Sequenz je ausgeprägter die kardial autonome Beeinträchtigung [$F(2,109) = 83,222$; $p < 0,001$].

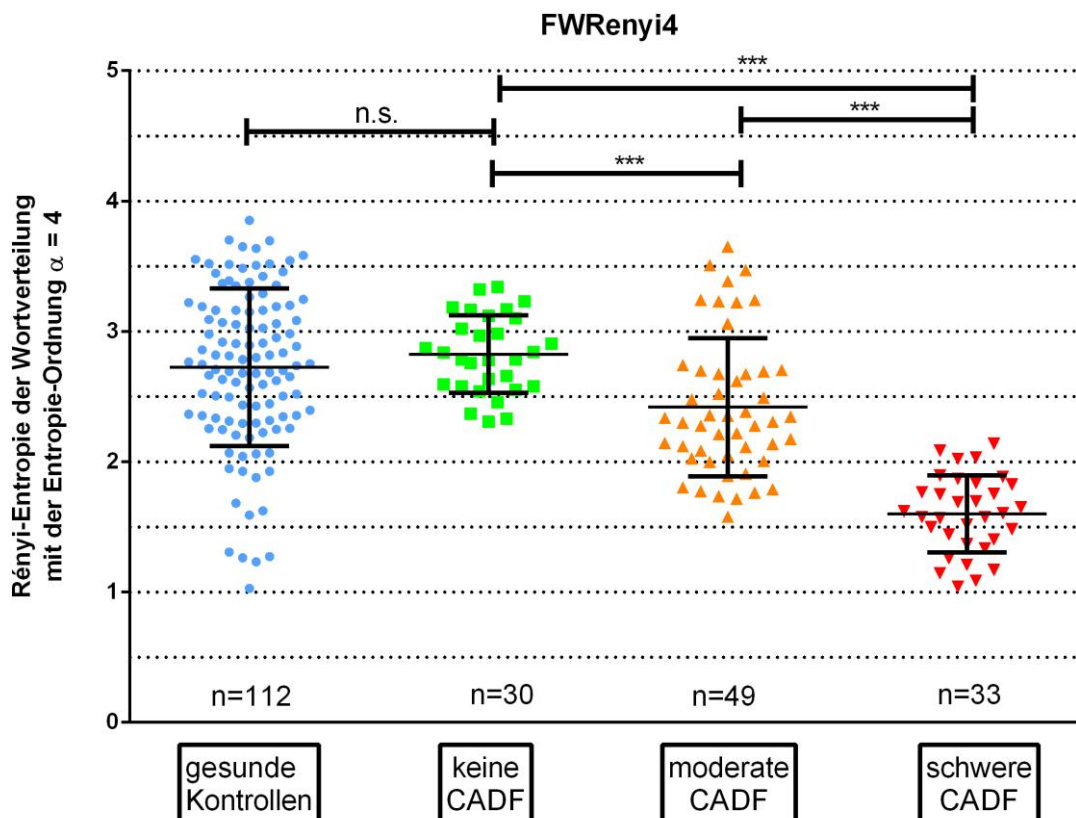


Abbildung 5.3: Vergleich der *Rényi-Entropie* mit der Entropie-Ordnung $\alpha=4$ (*FWRenyi4*) zwischen den Patientengruppen und gesunden Kontrollen.

*** $p < 0,001$

plvar10, als Index für die Variabilität in Zeitreihen, zeigte beim Vergleich der Patientensubgruppen signifikante Unterschiede [$F(2,109) = 43,000$; $p < 0,001$], obwohl sich zwischen den Schweregraden *keine* und *moderate* CADF im Post-hoc-Test keine signifikante Differenz fand.

Die Parameter *aufsteigend* [$F(2,109) = 23,470$; $p < 0,001$] und *abfallend* [$F(2,109) = 24,772$; $p < 0,001$] charakterisieren kurzzeitige Fluktuationen in den Zeitreihen und zeigten signifikante Unterschiede beim Vergleich der autonomen Schweregrade.

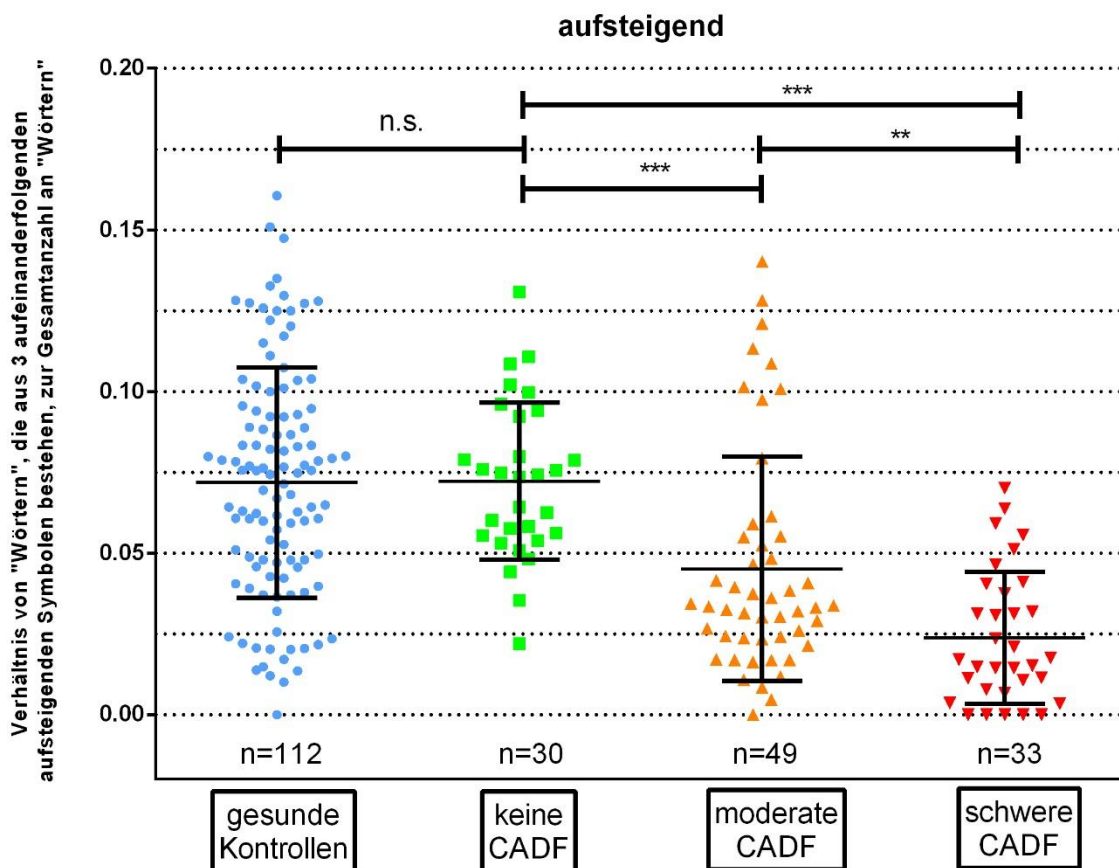


Abbildung 5.4: Vergleich des HRV-Parameters *aufsteigend* zwischen den Subgruppen und dem Kontrollkollektiv.

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

Ergebnisse

Parameter		Deskriptive Statistik				Post-hoc (Bonferroni)			
		con n = 112	Ø CADF n = 30	mod. CADF n = 49	schw. CADF n = 33	con vs. Ø CADF	Ø CADF vs. mod. CADF	Ø CADF vs. schw. CADF	mod. CADF vs. schw. CADF
abfallend	Mittelwert	0,06	0,06	0,04	0,02	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002
	SD	0,03	0,02	0,03	0,02				
plvar10	Mittelwert	0,01	0,0003	0,01	0,23	1	1	< 0,001	< 0,001
	SD	0,07	0,001	0,01	0,23				

Tabelle 5.3: Mittelwert, Standardabweichung und Post-hoc-Berechnungen für *abfallend* und *plvar10*.

5.2.3 Kompressionsentropie und Multiskalenanalyse

Hinsichtlich der Kompressionsentropie erbrachte der Vergleich zwischen den Subgruppen für *hLZ77w3b3* signifikante Unterschiede [$F(2,109) = 77,128$; $p < 0,001$].

Parameter		Deskriptive Statistik				Post-Hoc (Bonferroni)			
		con n = 112	Ø CADF n = 30	mod. CADF n = 49	schw. CADF n = 33	con vs. Ø CADF	Ø CADF vs. mod. CADF	Ø CADF vs. schw. CADF	mod. CADF vs. schw. CADF
hLZ77w3b3	Mittelwert	0,81	0,81	0,76	0,6	< 0,001	0,015	< 0,001	< 0,001
	SD	0,08	0,04	0,08	0,08				

Tabelle 5.4: Deskriptive Statistik und Post-hoc-Signifikanztests für *hLZ77w3b3*.

Scale1 lieferte signifikante Differenzen mit der Tendenz zu niedrigeren Werten bei Patienten mit stärkerer Ausprägung der kardialen autonomen Dysfunktion [$F(2,109) = 53,954$; $p < 0,001$].

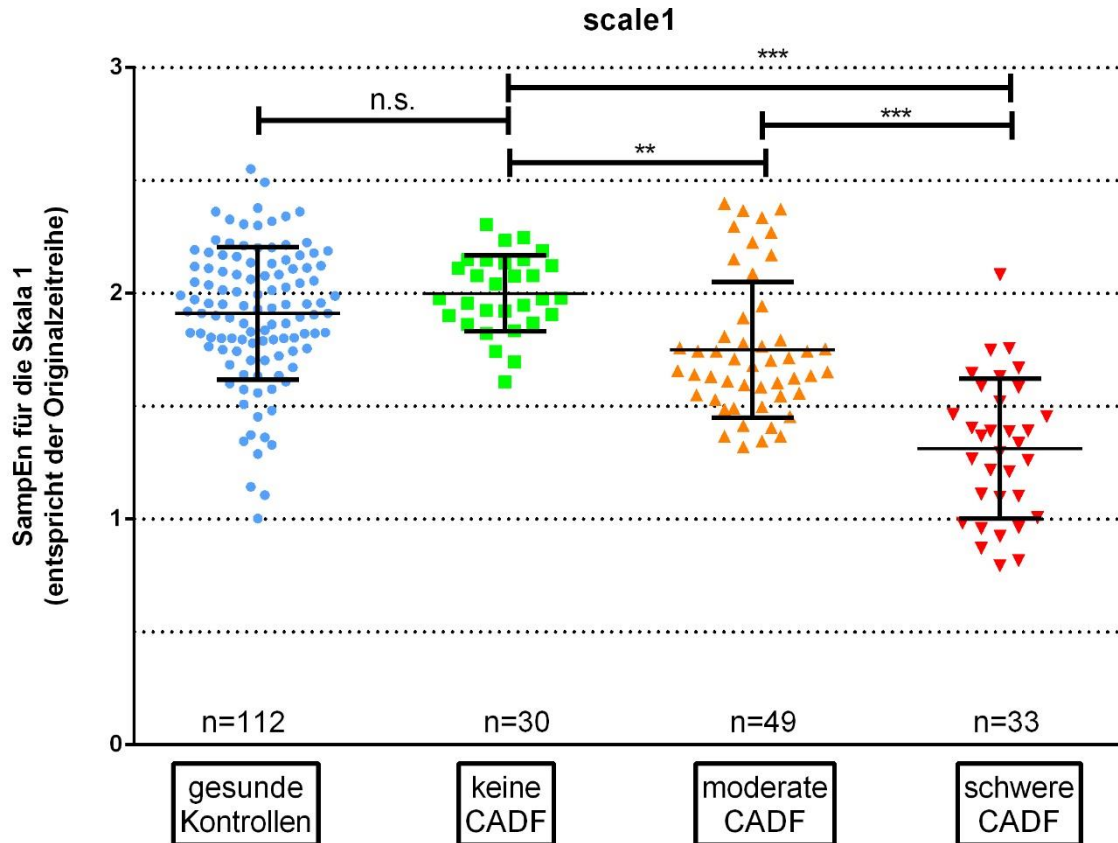


Abbildung 5.5: Vergleich der **SampEn für die Skala 1 (scale1)** zwischen den Patientengruppen und den Kontrollen.

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

5.2.4 Trendbereinigte Fluktuationsanalyse

alpha1, als HRV-Parameter der Trendbereinigten Fluktuationsanalyse zur Einschätzung der Stabilität in der Datenreihe, zeigte signifikante Differenzen innerhalb des Patientenkollektivs [$F(2,109) = 48,169$; $p < 0,001$].

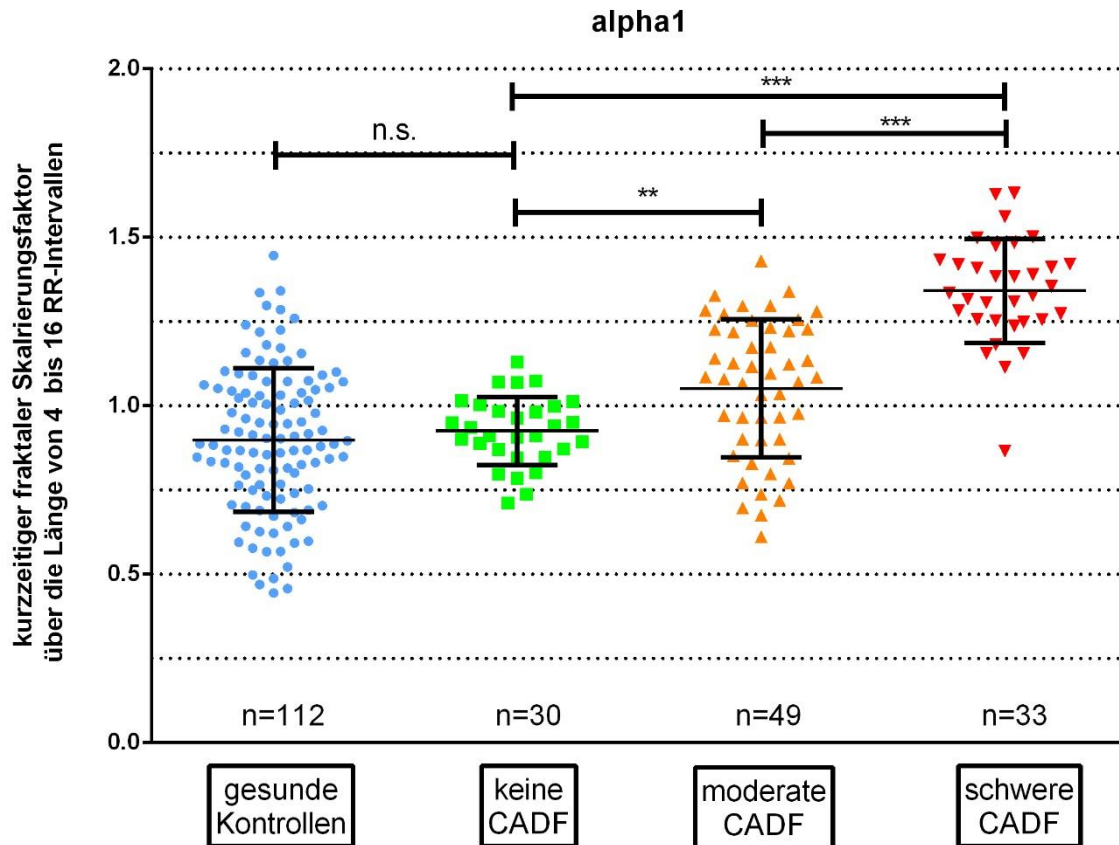


Abbildung 5.6: Vergleich des Index **alpha1** zwischen den Schweregraden autonomer Dysfunktion und den Kontrollprobanden.

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

5.2.5 Segmentierte Poincaré-Plot-Analyse

Während sich *Zeile8* innerhalb der Patientengruppe signifikant unterschied [F(2,109) = 17,128; $p < 0,001$], zeigten die einzelnen Subgruppen bezüglich *Spalte8* keine signifikanten Differenzen [F(2,109) = 2,867; $p = 0,061$].

Ergebnisse

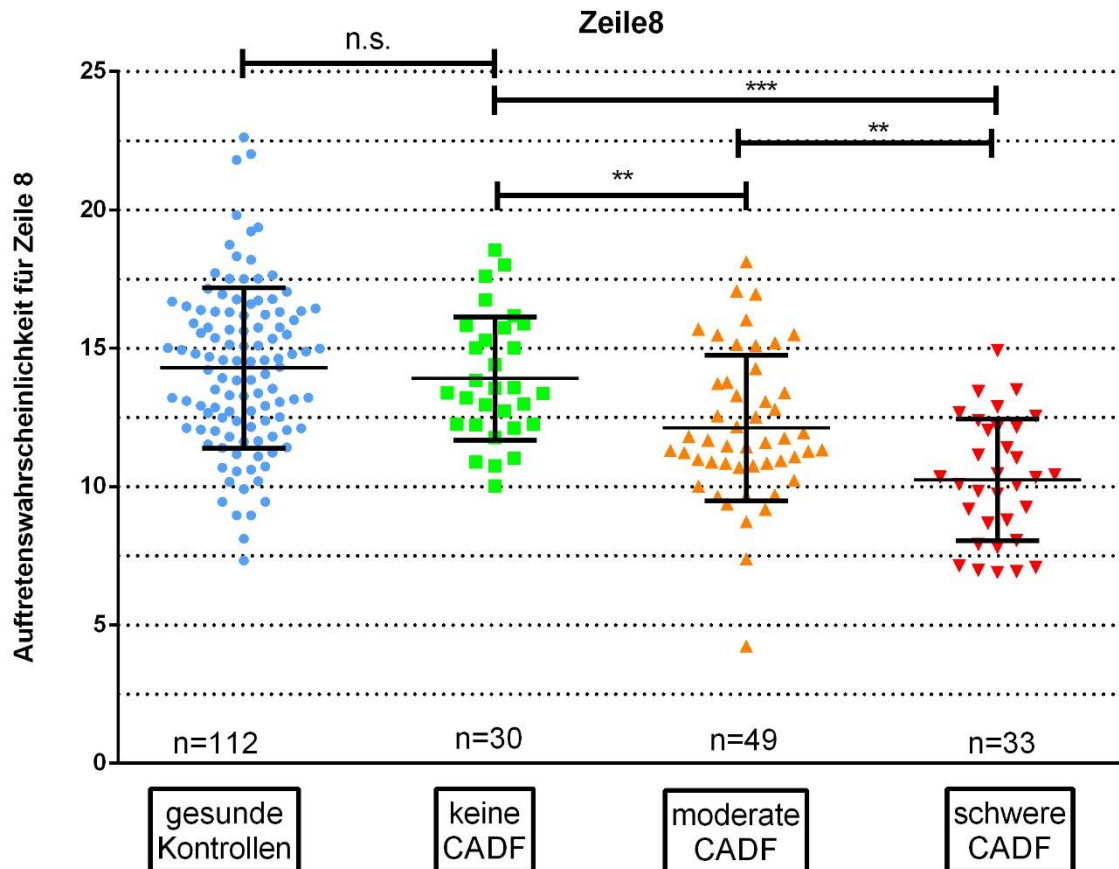


Abbildung 5.7: Vergleich der Auftretenswahrscheinlichkeit für die Anzahl an Punkten (entspricht dem Funktionswert aus 2 aufeinanderfolgenden RR-Intervallen) der Rechtecke in Zeile 8 (Zeile8) zwischen den Subgruppen und den Kontrollen.

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

Parameter	Deskriptive Statistik				Post-hoc (Bonferroni)				
	con n = 112	Ø CADF n = 30	mod. CADF n = 49	schw. CADF n = 33	con vs. Ø CADF	Ø CADF vs. mod. CADF	Ø CADF vs. schw. CADF	mod. CADF vs. schw. CADF	
Spalte8	Mittelwert	13,25	13,02	12,21	11,99	0,273	0,273	0,061	1,000
	SD	2,00	1,37	2,21	2,88				

Tabelle 5.5: Übersicht zum Parameter Spalte 8.

5.3 Verteilung der CADF-Schweregrade nach Anwendung des vorgestellten autonomen Summenscores

Nach Anwendung des vorgestellten Bewertungssystems ergibt sich für die Gruppe der schizophrenen Patienten die in **Abbildung 5.8** dargestellte Verteilung. Verglichen mit gesunden Kontrollen weisen etwa ein Drittel der Patienten (29 %) massive Veränderungen in der kardialen autonomen Funktion auf. Den Hauptanteil bilden Patienten mit einer moderaten kardialen autonomen Dysfunktion (44 %). Rund ein Viertel der Schizophrenen (27 %) zeigen keine größeren Abweichungen zum Kontrollkollektiv in den ausgewählten HRV-Indices.

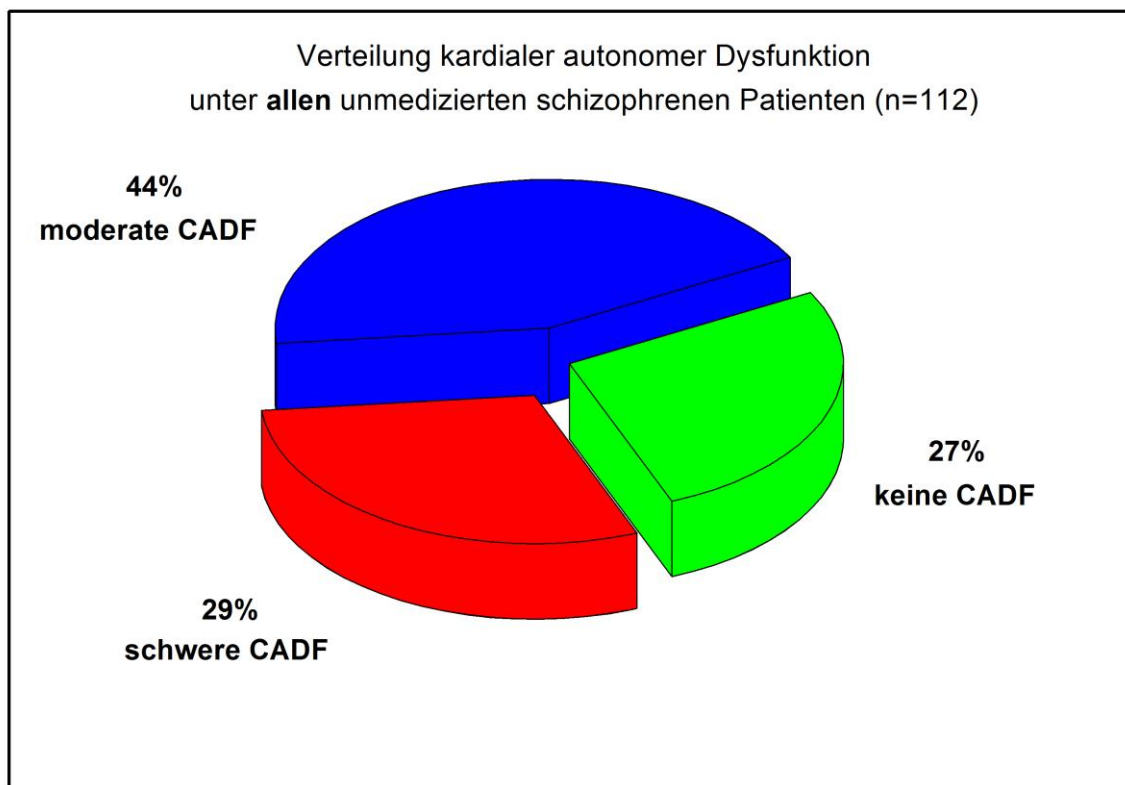


Abbildung 5.8 zeigt die Verteilung der einzelnen Ausprägungen kardialer autonomer Dysfunktion gemäß der vorgestellten autonomen Summenscores.

5.4 Epidemiologie

5.4.1 Geschlecht

Abbildung 5.9 und **5.10** zeigen die geschlechtliche Verteilung innerhalb des Patientenkollektivs nach Einteilung in die jeweiligen CADF-Risikogruppen.

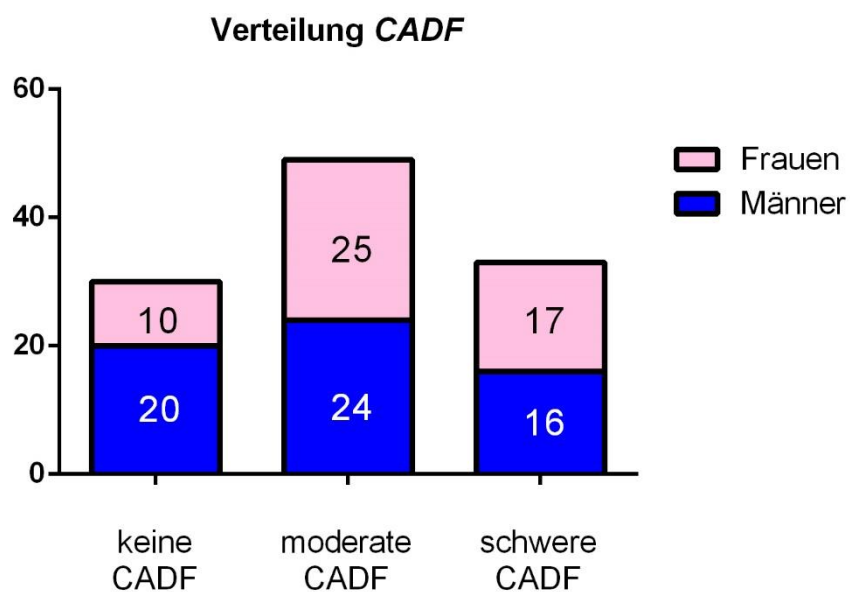


Abbildung 5.9: Gesamtzahl an männlichen und weiblichen Patienten/-innen in den einzelnen Subgruppen kardialer autonomer Dysfunktion.

Verteilung CADF in Prozent

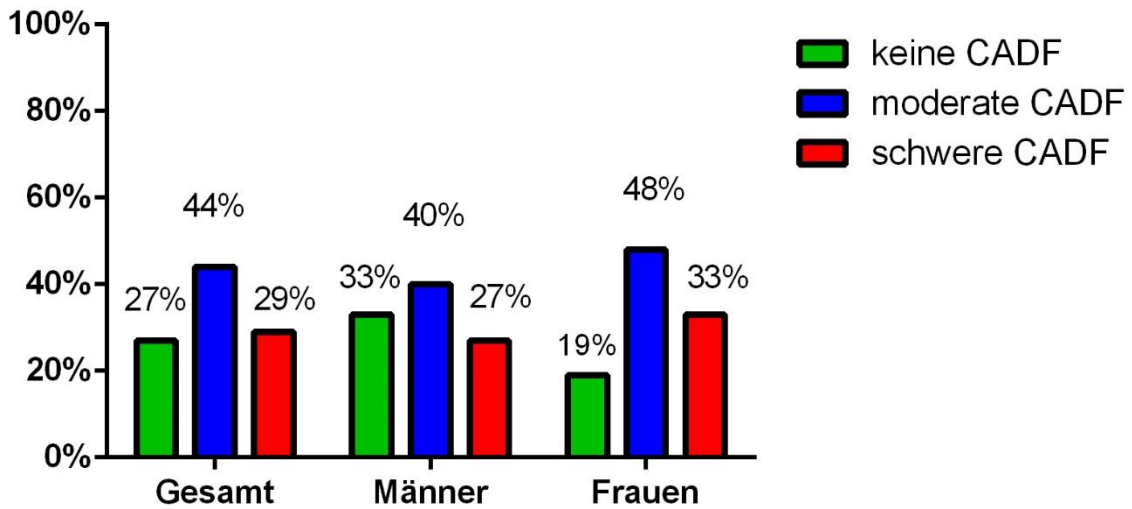


Abbildung 5.10: Prozentuale Verteilung der CADF-Schweregrade aufgliedert nach dem Geschlecht.

5.4.2 Alter

Patientinnen sind in der vorliegenden Studie durchschnittlich älter als die männlichen Patienten [F(1,110) = 10,247; P = 0,002].

Ergebnisse

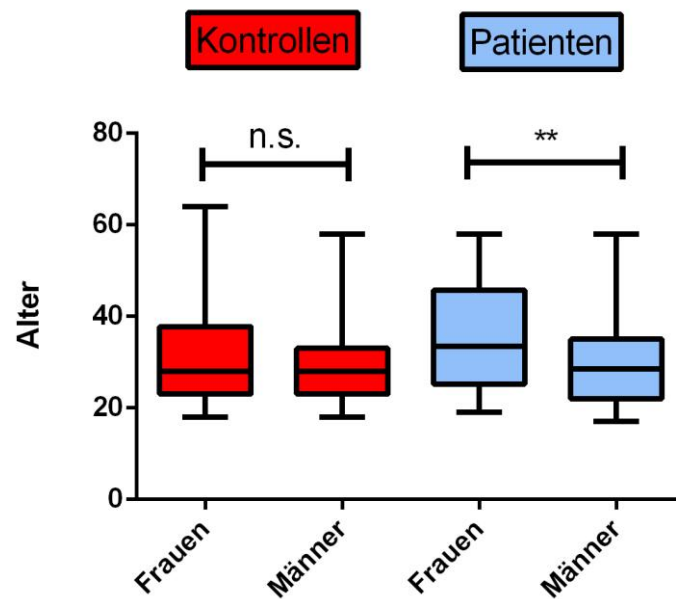


Abbildung 5.11: Geschlechtlicher Altersvergleich in der Patientengruppe. Zudem wird das Alter der männlichen und weiblichen Kontrollprobanden zu besseren Vergleichbarkeit abgebildet.

Beim Vergleich des Patientenalters zwischen den CADF-Schweregraden zeigten sich signifikante Unterschiede [$F(2,109) = 9,103$; $p < 0,001$]. Nachfolgende Post-Hoc-Bonferroni-Tests offenbarten vor allem Differenzen zwischen der Subgruppe *schwere CADF* zu den beiden übrigen Kollektiven ($p = 0,001$ bzw. $p = 0,001$). Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind in den **Abbildung 5.12, 5.13 und 5.15** jeweils nur die Unterschiede des jeweiligen Gesamtkollektivs (m. + f.) dargestellt.

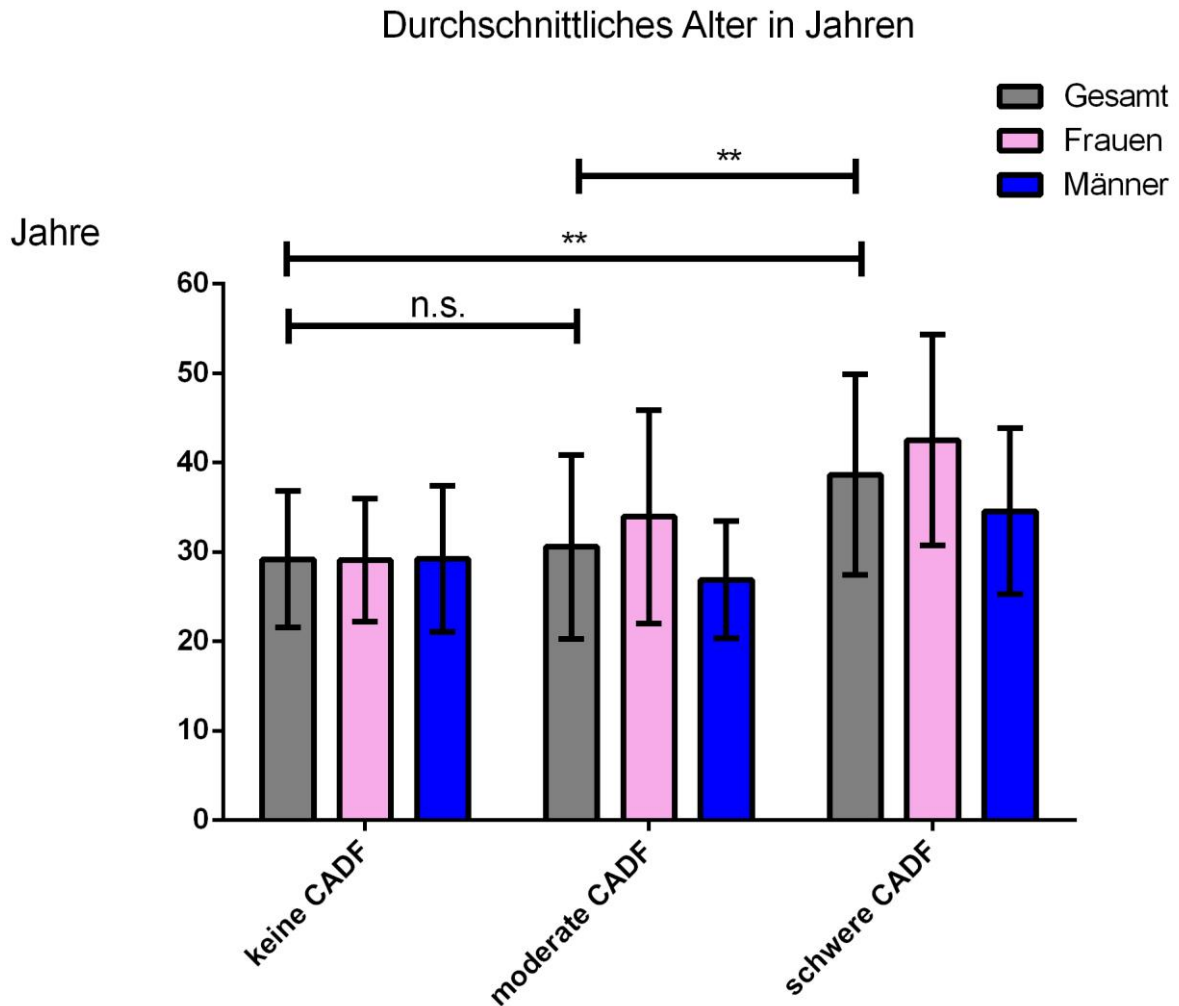


Abbildung 5.12: Vergleich der einzelnen Patientensubgruppen hinsichtlich des Alters.

** $p < 0,01$

5.4.3 Body-Mass-Index

Beim geschlechtlichen Vergleich des BMI konnte in der Patientengruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden [$F(1,110) = 0,559$; $P = 0,456$]. Zwischen den Patientensubgruppen der einzelnen CADF-Ausprägungen bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des BMI [$F(2,109) = 2,982$; $p = 0,055$].

BMI [kg/m ²]									
Deskriptive Statistik					t-Test	Pat.	Ø CADF	Ø CADF	mod. CADF
	Kontrollen	Ø CADF	mod. CADF	schw. CADF		vs.	vs.	vs.	vs.
					Kontrollen	mod. CADF	schw. CADF	schw. CADF	schw. CADF
Gesamt	23,19 ± 3,35	22,42 ± 3,79	24,15 ± 5,24	25,25 ± 4,34	Gesamt	0,134	0,328	0,051	0,881
♀	22,50 ± 3,69	20,69 ± 3,07	23,77 ± 5,14	25,22 ± 5,58	♀	0,659	3,170	0,081	1,000
♂	23,83 ± 2,89	23,28 ± 3,89	24,55 ± 5,43	25,28 ± 2,66	♂	0,469	1,000	0,521	1,000

Tabelle 5.7: Deskriptive Statistik und t-Test-Berechnungen hinsichtlich möglicher Unterschiede im BMI zwischen Patienten und Kontrollen, sowie zwischen den einzelnen Patientensubgruppen. Gesondert wurden die jeweiligen Gruppen nach dem Geschlecht aufgeteilt und auf mögliche signifikante Differenzen untersucht.

5.4.4 Erkrankungsdauer in Monaten

Frauen wiesen im Vergleich zu den männlichen Patienten eine längere Erkrankungsdauer auf [$F(1,110) = 7,189$; $p = 0,008$]. Zudem bestanden zwischen den Patientensubgruppen unterschiedlich lange Erkrankungsdauern [$F(2,109) = 12,810$; $p < 0,001$]. Anschließende Post-Hoc-Bonferroni-Berechnungen ergaben signifikant längere Erkrankungsdauern in der Gruppe *schwere CADF* ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$) im Vergleich zu *keine* bzw. *moderate CADF*.

Durchschnittliche Erkrankungsdauer in Monaten

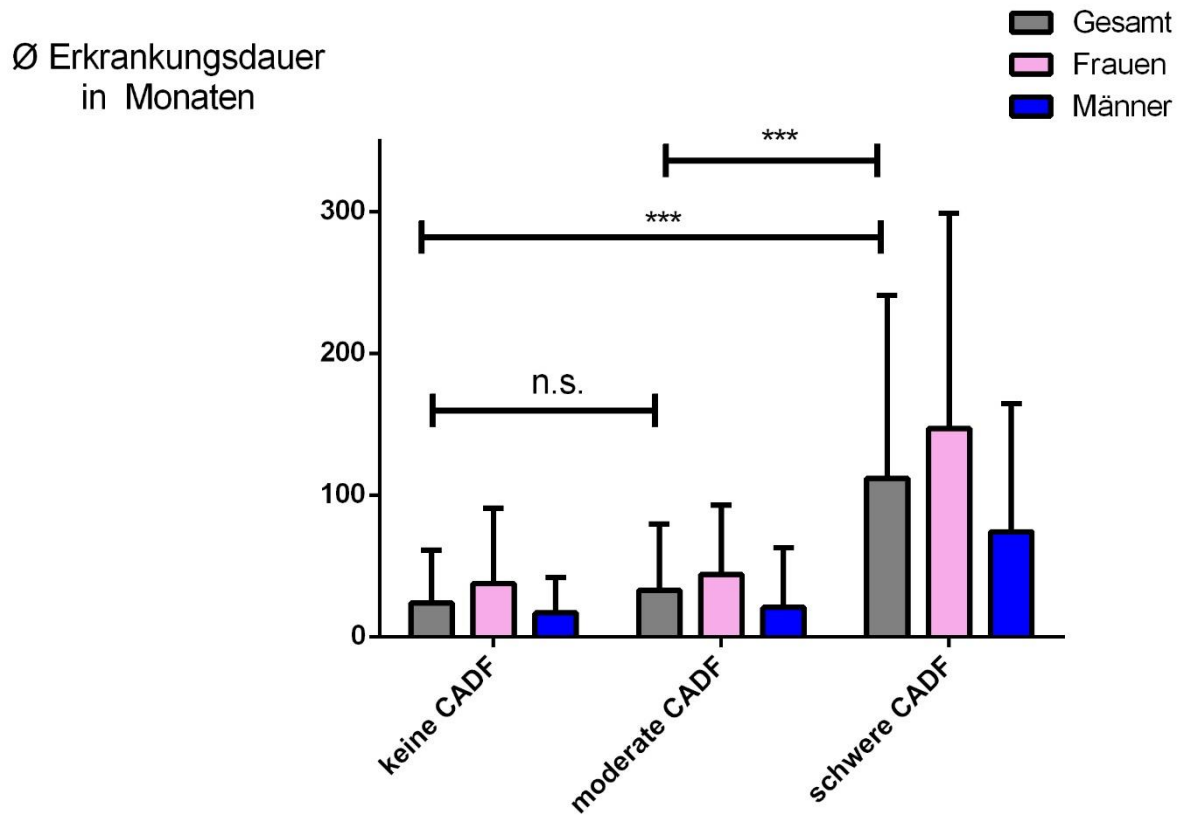


Abbildung 5.13: Vergleich der Erkrankungsdauer in Monaten zwischen den Subgruppen.

*** $p < 0,001$

5.4.5 Tabakkonsum

Patienten rauchten in der vorliegenden Studie signifikant mehr als die Kontrollprobanden [$F(1,222) = 13,484$; $p < 0,001$]. Im geschlechtlichen Vergleich war der Zigarettenkonsum pro Tag bei den männlichen Patienten signifikant erhöht [$F(1,110) = 6,585$; $p = 0,012$].

Ergebnisse

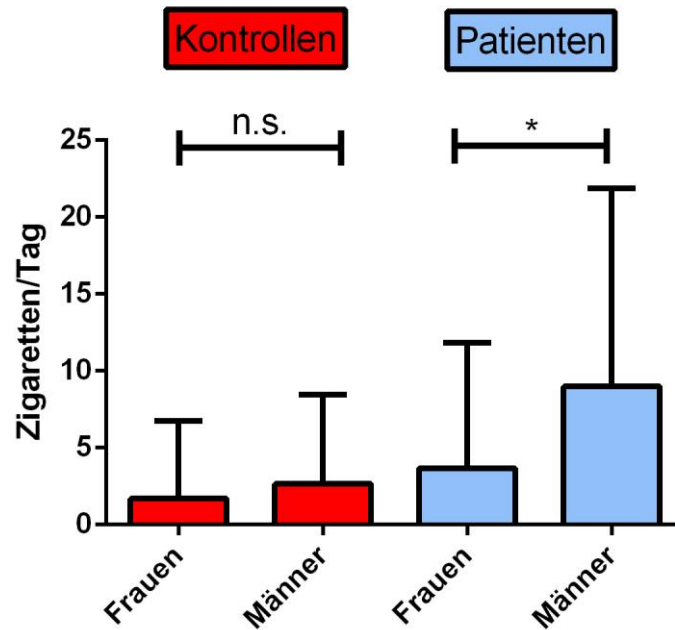


Abbildung 5.14: Vergleich der durchschnittlich gerauchten Zigaretten pro Tag zwischen weiblichen und männlichen Patienten. Zur Veranschaulichung wurden zusätzlich die Kontrollprobanden/-innen aufgeführt.

Beim Vergleich der einzelnen Risikosubgruppen zeigten sich bzgl. des Zigarettenkonsums keine signifikanten Unterschiede [$F(2,109) = 1,343$; $p = 0,265$].

Durchschnittlich gerauchte Zigaretten pro Tag

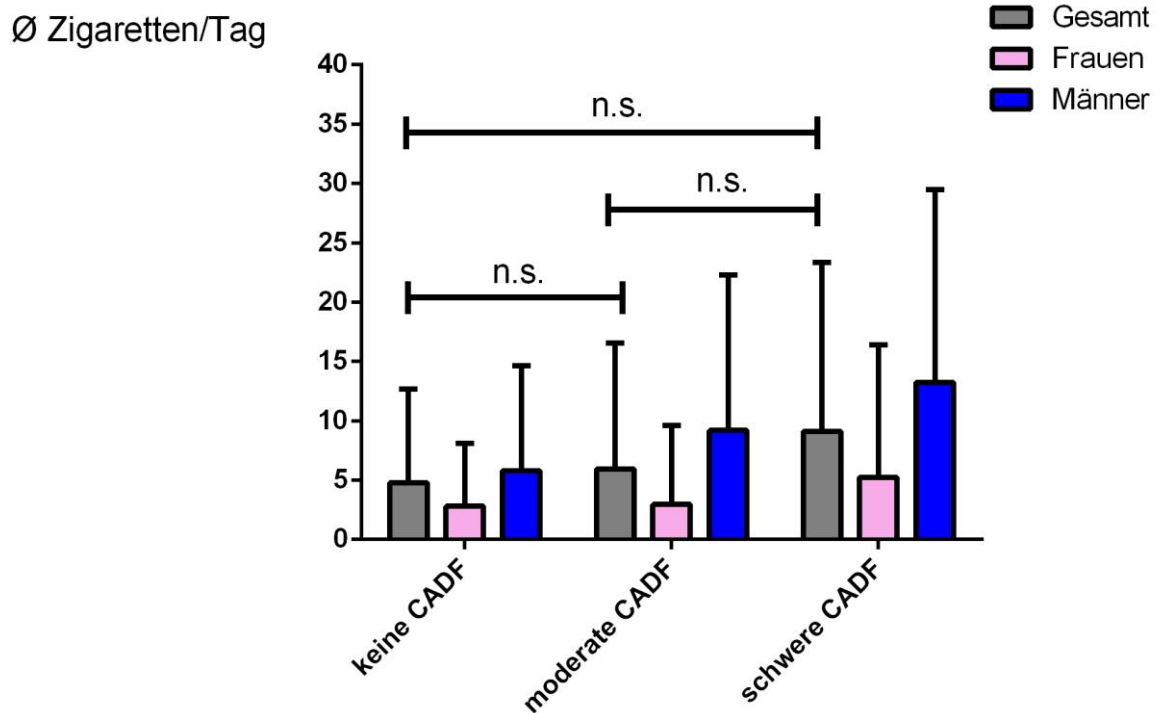


Abbildung 5.15: Vergleich der durchschnittlich gerauchten Zigaretten pro Tag zwischen den einzelnen Patientensubgruppen.

5.4.6 Sportliche Aktivität

Kontrollen und Patienten unterschieden sich bezüglich der wöchentlichen sportlichen Aktivität in der vorliegenden Studie nicht signifikant voneinander [$F(1,222) = 1,884$; $p = 0,171$]. Zwischen männlichen und weiblichen Patienten fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede [$F(1,110) = 0,317$; $p = 0,575$]. Auch innerhalb der Patientengruppe waren zwischen den CADF-Schweregraden keine signifikanten Unterschiede in der sportlichen Betätigung auszumachen [$F(2,109) = 0,032$; $p = 0,968$].

Durchschnittliche Stundenanzahl an sportlicher Aktivität in der Woche									
Deskriptive Statistik					t-Test	Pat. vs. Kontrollen	Ø CADF vs. mod. CADF	Ø CADF vs. schw. CADF	mod. CADF vs. schw. CADF
	Kontrollen	Ø CADF	mod. CADF	schw. CADF					
Gesamt	0,80 ± 1,65	0,58 ± 1,33	0,52 ± 1,35	0,52 ± 1,25	Gesamt	0,171	1,000	1,000	1,000
♀	0,72 ± 1,37	0,60 ± 1,35	0,62 ± 1,54	0,59 ± 1,14	♀	0,660	1,000	1,000	1,000
♂	0,88 ± 1,88	0,58 ± 1,36	0,41 ± 1,13	0,44 ± 1,40	♂	0,163	1,000	1,000	1,000

Tabelle 5.8: Vergleich der sportlichen Aktivität zwischen Patienten und Kontrollen, sowie zwischen den einzelnen CADF-Schweregraden. Zusätzlich wurden die einzelnen Gruppen geschlechtlich aufgeteilt und miteinander verglichen.

5.4.7 Einfluss epidemiologischer Variablen auf Unterschiede in den HRV-Parametern

Tabelle 5.9 und 5.10 zeigen, dass die Unterschiede in den HRV-Parametern zwischen Patienten und Kontrollen, sowie zwischen den CADF-Schweregraden mit den jeweiligen epidemiologischen Faktoren als Kovariate erhalten bleiben.

Patienten vs. Kontrollen	Abhängige Variable		ANOVA		ANCOVA							
	Indices		Ø Kovariate		Alter		BMI		Sport		Zig/Tag	
			F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
TD	meanNN		82,82	0,000	80,29	0,000	80,62	0,000	80,52	0,000	71,03	0,000
	sdNN		15,37	0,000	14,09	0,000	14,12	0,000	14,34	0,000	12,73	0,000
	pNN50		28,35	0,000	27,79	0,000	26,19	0,000	26,83	0,000	24,41	0,000
FD	LF/HF		17,10	0,000	15,32	0,000	14,70	0,000	16,64	0,000	13,02	0,000
SD	plvar10		13,55	0,000	11,80	0,001	12,30	0,001	12,64	0,000	9,99	0,002
	FWRenyi4		26,97	0,000	26,46	0,000	24,68	0,000	25,67	0,000	22,53	0,000
	aufsteigend		31,32	0,000	30,63	0,000	28,64	0,000	29,78	0,000	27,24	0,000
	abfallend		28,42	0,000	26,89	0,000	25,85	0,000	26,90	0,000	24,95	0,000
CE	hLZ77w3b3		34,54	0,000	38,49	0,000	31,84	0,000	33,05	0,000	28,76	0,000
MSE	scale1		24,57	0,000	22,70	0,000	22,50	0,000	23,56	0,000	20,79	0,000
DFA	alpha1		45,63	0,000	44,93	0,000	43,00	0,000	43,98	0,000	37,47	0,000
SPPA	Spalte8		10,52	0,001	10,45	0,001	9,37	0,002	10,53	0,001	9,73	0,002
	Zeile8		34,35	0,000	32,39	0,000	31,78	0,000	33,11	0,000	31,04	0,000

Tabelle 5.9: Kovarianzanalysen zwischen Patienten und Kontrollen mit dem jeweiligen epidemiologischen Faktor als Kovariate im Vergleich zu den Varianzanalysen für die erhobenen HRV-Parameter.

CADF Schwere	Abh. Variable	ANOVA		ANCOVA									
	Indices	Ø Kovariate		Alter		BMI		Erkrankungsdauer		Sport		Zig/Tag	
		F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
	meanNN	23,09	0,000	20,64	0,000	23,17	0,000	21,56	0,000	22,89	0,000	22,33	0,000
	sdNN	29,19	0,000	18,29	0,000	27,05	0,000	23,51	0,000	28,96	0,000	29,15	0,000
	pNN50	19,53	0,000	11,99	0,000	17,61	0,000	16,72	0,000	19,44	0,000	18,95	0,000
	LF/HF	38,32	0,000	32,22	0,000	34,17	0,000	39,95	0,000	38,15	0,000	36,37	0,000
	plvar10	43,00	0,000	31,19	0,000	40,53	0,000	30,43	0,002	43,22	0,002	51,57	0,000
	FWRenyi4	83,22	0,000	64,67	0,000	78,40	0,000	65,42	0,000	82,57	0,000	80,34	0,000
	aufsteigend	23,47	0,000	16,40	0,000	20,43	0,000	19,67	0,000	23,31	0,000	23,44	0,000
	abfallend	24,77	0,000	18,01	0,000	21,41	0,000	19,56	0,000	24,57	0,000	25,01	0,000
	hLZ77w3b3	77,13	0,000	59,05	0,000	71,20	0,000	59,44	0,000	76,50	0,000	75,51	0,000
	scale1	53,95	0,000	44,94	0,000	50,82	0,000	40,16	0,000	54,10	0,000	52,91	0,000
	alpha1	48,17	0,000	38,22	0,000	43,27	0,000	41,09	0,000	47,10	0,000	45,54	0,000
	Spalte8	2,87	0,061	3,20	0,045	2,05	0,134	3,38	0,038	2,82	0,064	3,08	0,050
	Zeile8	17,13	0,000	14,11	0,000	15,32	0,000	12,19	0,000	17,09	0,000	17,02	0,000

Tabelle 5.6: Univariate Varianzanalyse vs. Kovarianzanalyse mit den jeweiligen epidemiologischen Einflussfaktoren als Störvariable beim Vergleich zwischen den CADF-Ausprägungen.

5.5 Korrelationen der autonomen Parameter mit der Psychopathologie

Hinsichtlich der Negativsymptomatik (SANS) unterschieden sich die CADF-Ausprägungen signifikant voneinander [F(2,109)=4,083; p=0,020]. Nachfolgende t-Tests zeigten, dass Differenzen zwischen den Gruppen *moderate* und *schwere CADF* bestehen (p = 0,021). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Parameter SAPS [(F(2,109) = 2,627; p = 0,077)].

Parameter		Deskriptive Statistik			t-Test		
		Ø CADF n = 30	mod. CADF n = 49	schw. CADF n = 33	Ø CADF vs. mod. CADF	Ø CADF vs. schw. CADF	mod. CADF vs. schw. CADF
SANS	Mittelwert	41,63	40,04	52,88	1,000	0,103	0,021
	SD	16,4	23,12	20,67			
SAPS	Mittelwert	49,4	47,69	59,67	1,000	0,280	0,087
	SD	24,12	23,79	24,37			

Tabelle 5.9: Deskriptive Statistik und Post-hoc-Signifikanztests für SANS und SAPS.

Ergebnisse

Ferner wurden die Items *SANS* und *SAPS* mit den erhobenen HRV-Parametern des Bewertungssystems korreliert (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient). Hierbei zeigten sich vorwiegend Zusammenhänge mit der Negativsymptomatik (siehe **Tab.5.10**).

		TD			FD	SD				CE	MSE	DFA	SPPA	
Spearman's Rho		meanNN	sdNN	pNN50	LF/HF	plvar10	FWREnyi4	aufsteigend	abfallend	hLZ77w3b3	scale1	alpha1	Spalte8	Zeile8
SAPS	Korrelationskoeffizient	-0,026	-0,08	-0,078	0,166	0,132	-0,107	-,203*	-0,105	-0,164	-0,048	0,158	-0,116	-0,148
	Sig. (2-seitig)	0,785	0,403	0,411	0,08	0,165	0,263	0,032	0,273	0,085	0,614	0,097	0,224	0,119
	N	112	112	112	112	112	112	112	112	112	112	112	112	112
SANS	Korrelationskoeffizient	-0,015	-0,176	-,191*	,248**	,200*	-,213*	-,238*	-,189*	-,220*	-0,089	,236*	-0,049	-0,146
	Sig. (2-seitig)	0,877	0,064	0,043	0,008	0,035	0,024	0,012	0,046	0,02	0,353	0,012	0,61	0,124
	N	112	112	112	112	112	112	112	112	112	112	112	112	112

Tabelle 5.10: Signifikante Korrelationen sind gelb hervorgehoben.

6 Diskussion

Die Mortalität unter schizophrenen Patienten ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um den Faktor 2 bis 3 erhöht (Bushe et al. 2010, Saha et al. 2007), was mit einer verkürzten Lebenserwartung von 15 bis 20 Jahren einhergeht (Tiihonen et al. 2009, Hennekens et al. 2005). In Bezug auf den Sterblichkeitsüberschuss fallen neben erhöhten Suizidraten (Inskip et al. 1998), sowie einer erhöhten Anzahl an Unfällen (Edlund et al. 1989) und einer geringeren Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Bradford et al. 2008) vor allem natürliche Todesursachen ins Gewicht, die etwa 60 % der zusätzlichen Todesfälle bedingen (Brown et al. 2000). Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung sterben Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis drei- bis viermal häufiger eines natürlichen Todes (Nordentoft et al. 2013). Im Besonderen ist in diesem Zusammenhang eine koronare Herzkrankheit von Bedeutung, die, als vorherrschendes Element kardiovaskulärer Ereignisse, mit 40 bis 45 % für knapp die Hälfte der natürlichen Tode verantwortlich ist (Hennekens et al. 2005). Zusätzlich wurde postuliert, dass weitere 10% der ungeklärten Todesfälle auf kardiale Ursachen zurückzuführen sind (Sweeting et al. 2013). Ein ungesunder Lebensstil allein, der mit einer Vielzahl an Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung einhergeht, kann diesen Überschuss ebenso wenig gänzlich aufklären, wie der Einfluss neuroleptischer Medikation.

Eine offensichtlicher Zusammenhang besteht zwischen kardial autonomer Dysfunktion (CADF), die in zahlreichen Studien bei schizophrenen Patienten nachgewiesen werden konnte (Bär et al. 2005, Bär et al. 2010, Castro et al. 2009, Schulz et al. 2013) und der erhöhten kardial bedingten Sterblichkeit (Bär 2015). So konnte für die Allgemeinbevölkerung (Greenland et al. 1999, Jensen et al. 2013) und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Diaz et al. 2005) gezeigt werden, dass eine erhöhte Ruheherzfrequenz einen unabhängigen Risikofaktor für eine verkürzte Lebenserwartung darstellt. Ferner wurden eine verminderte Herzratenvariabilität (HRV) (Agelink et al. 1998), sowie eine reduzierte Baroreflexsensitivität (Bär et al. 2007b) und eine erhöhte QT-Zeit-Variabilität (Bär et al. 2007d) mit einem vermehrten Auftreten von lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien assoziiert. Aufgrund des langen Krankheitsverlaufs ist der definitive Einfluss kardial autonomer Dysfunktion auf die verkürzte Lebenserwartung schizophrener Patienten, im

Vergleich zu den relativ kurzen Überlebensraten bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, nur durch langwierige, prospektive Längsschnittstudien zu bestimmen. Um dennoch die Vorhersehbarkeit kardiovaskulärer Erkrankungen unter schizophrenen Patienten zu verbessern und somit die Möglichkeit zu wahren, durch präventive Maßnahmen zu intervenieren, sind standardisierte Verfahren zur Risikostratifizierung dringend erforderlich. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, Patienten mit einer kardialen autonomen Dysfunktion, als wesentlichen Risikofaktor für die erhöhte kardial bedingte Mortalitätsrate, zu identifizieren. Um dieser Detektion nachzugehen, entwickelten wir eine Methode zur Quantifizierung vegetativer Veränderungen auf der Grundlage von HRV-Indices. Zudem wollten wir die Verteilung der einzelnen Ausprägungen kardial autonomer Dysfunktion in einem großen Patientenkollektiv untersuchen. Von weiterem Interesse war der Einfluss der epidemiologischen Daten und der Symptomschwere auf den jeweiligen CADF-Schweregrad.

6.1 Häufigkeit kardialer autonomer Dysfunktion unter schizophrenen Patienten

Trotz zahlreicher Erkenntnisse zur kardialen autonomen Dysfunktion bei schizophrenen Patienten in den letzten Jahren wurden die CADF-Ausprägungen in einer größeren Patientengruppe noch nie untersucht. Nach Anwendung des vorgestellten autonomen Summenscores zeigte sich, dass, relativ gesehen, bei knapp einem Drittel der unmedizierten schizophrenen Patienten (29 %) die Mittelwerte aller 13 Indices mindestens außerhalb der einfachen Standardabweichung der gesunden Kontrollgruppe lagen, was vermutlich mit einem wesentlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Auch beim Vergleich der Patientengruppen untereinander fallen insbesondere die jeweiligen Differenzen zwischen dem Kollektiv *schwere CADF* zu den beiden übrigen Subgruppen ins Gewicht. Außer in den neu eingeführten Parametern der Segmentierten-Poincaré-Plot-Analysen (SPPA), unterscheiden sich die ausgewählten HRV-Indices der Patienten mit *schwerer CADF* hochsignifikant im Vergleich zu den Gruppen *keine* und *moderate CADF*. Somit scheint dieses Patientendrittel mit schweren kardial autonomen Beeinträchtigungen maßgeblich für die bereits in früheren Studien

nachgewiesenen signifikanten HRV-Veränderungen des gesamten Patientenkollektivs verantwortlich zu sein.

Interessanterweise waren nicht alle Patienten von einer kardialen autonomen Dysfunktion betroffen. Knapp ein Viertel der Patienten (27 %) zeigten gemäß dem autonomen Summenscore keine vegetativen Veränderungen. Nachfolgende Post-hoc-Tests offenbarten sogar, dass zwischen der Gruppe *keine CADF* und den Kontrollen in keinem einzigen HRV-Parameter signifikante Unterschiede bestanden, was auf eine sinnvolle Einteilung des Systems hindeutet.

Den größten Anteil bildete nach Anwendung des autonomen Summenscores mit 44 % die Subgruppe *moderate CADF*. Diese Subgruppe zeigte mit Ausnahme von *LF/HF* in jedem erhobenen Parameter signifikante Abweichungen zum Kontrollkollektiv. Besonders hervorzuheben ist dabei die durchschnittliche Herzfrequenz, die unter den Patienten, die wir als *moderate CADF* kategorisiert haben, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen im Mittel um ca. 10 Schläge in der Minute erhöht war. Im Hinblick darauf, dass erhöhte Herzfrequenzen einen unabhängigen Risikofaktor für eine verkürzte Lebenserwartung darstellen (Jensen et al. 2013), legen diese Ergebnisse nahe, dass auch diese Patienten in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse disponiert sind. Dementsprechend sind bei nahezu dreiviertel der unmedizierten schizophrenen Patienten in unserer Stichprobe (*moderate + schwere CADF*) engmaschige kardiale Kontrolluntersuchungen von Nöten.

6.2 Veränderungen der Herzratenvariabilität in der Schizophrenie

6.2.1 Klassische Verfahren der Zeit- und Frequenzbereichsanalyse

Wie erwartet, fanden sich beim Vergleich zwischen den unmedizierten Patienten und Kontrollen, analog zu früheren Arbeiten (Bär et al. 2010, Rachow et al. 2011), hochsignifikante Unterschiede in allen HRV-Domänen.

Von den klassischen Parametern der Zeitbereichs- und Frequenzanalyse, die für den autonomen Summenscore mitberücksichtigt wurden, sind vor allem *pNN50* und *LF/HF* bedeutsam. *pNN50* stellt ein Maß für die Veränderungen der Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten dar und repräsentiert somit die schnellen, hochfrequenten, efferenten Impulse des N. vagus. In der vorliegenden Arbeit war *pNN50* in der Gruppe der schizophrenen Patienten, verglichen mit den gesunden

Kontrollen, signifikant erniedrigt. Damit decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit denen aus früheren Untersuchungen, die ebenfalls eine Reduktion $pNN50$ in einem heterogenen Kollektiv unmedizierter psychotischer Patienten beschreiben konnten (Valkonen-Korhonen et al. 2003, Bär et al. 2005, Rachow et al. 2011). Eine vagale Hypoaktivität zeigte sich ferner in der Spektralanalyse der HRV unserer Untersuchung mit dominierenden Veränderungen in der *high frequency (HF)* [$F(1,222)=7,847$; $p=0,006$]. Dagegen wies *LF*, als Indikator für sympathische Aktivität, keine Signifikanz beim Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen auf [$F(1,222)=0,097$; $p=0,755$]. Demzufolge sind die Differenzen im Parameter *LF/HF* [$F(1,222)=17,097$; $p<0,0001$], der die sympathovagale Balance auf die kardiale Aktivität widerspiegelt, vor allem auf Veränderungen der hochfrequenten, parasympathischen Impulse zurückzuführen. Damit entsprechen unsere Ergebnisse denen der meisten vorangegangenen Arbeiten (Chang et al. 2009, Boettger et al. 2006) und entkräften die Hypothese einer sympathischen Dominanz durch ein Psychosebedingtes erhöhtes Stresslevel (Clamor et al. 2014). Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde postuliert, dass vor allem ein Mangel dieser hochfrequenten vagalen Impulse zu einem Verlust kurzzeitiger Modulationsmöglichkeiten auf die kardialen Schrittmacherzellen führt und somit maßgeblich zur eingeschränkten Anpassungsfähigkeit der Herzfrequenz an innere und äußere Begebenheiten beiträgt (Bär et al. 2005). Darüber hinaus wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein verminderter vagaler Einfluss auf das kardial autonome System weitere beobachtete Phänomene bei schizophrenen Patienten, wie etwa eine verminderte BRS (Bär et al. 2007b), bedingt. Mujica-Parodi et al. fanden dagegen in 24-Stunden-EKG-Aufzeichnungen insbesondere Veränderungen in der *low frequency (LF)* schizophrener Patienten. Trotz der überwiegend sympathischen Modulation dieses Frequenzanteils vermuteten die Autoren, aufgrund eines geringeren Zuwachs der RR-Intervalle während des Nachtschlafs mit konsekutiv geringerer Senkung der Herzfrequenz, zusätzlich einen reduzierten Parasympathikotonus am Sinusknoten (Mujica-Parodi et al. 2005). Andere Arbeiten zur zirkadianen Rhythmik kardialer autonomer Dysfunktion konnten indes eine verminderte vagale Aktivität (*HF*) sowohl am Tag, als auch in der Nacht, in Analysen von Zeitreihen, die mittels Langzeit-EKG erhoben wurden, bestätigen (Malaspina et al. 1997) und ein Überwiegen der autonomen Differenzen im Tagesverlauf zeigen (Boettger et al. 2006). Die Beobachtung, dass die Ausprägung der autonomen Dysbalance in einigen Arbeiten

mit dem Grad der Positivsymptomatik korrelierte (Bär 2015) und ähnliche vegetative Veränderungen in gesunden Kontrollprobanden durch psychische Belastungen hervorgerufen werden können (Castro et al. 2009, Bär et al. 2012), lässt dennoch auf einen zusätzlichen Psychose-assoziierten Effekt schließen. Daneben konnten Williams et al. ein Hyperarousal, als Reaktion auf Angst-auslösende Signale, in schizophrenen Patienten nachweisen (Williams et al. 2004). Es wurde eine fehlerhafte funktionelle Verschaltung zentraler und autonomer Anteile (medialer präfrontaler Kortex/Amygdala bzw. lateraler präfrontaler Kortex/Hippocampus) angenommen, die das verstärkte Arousal bedingen und zu einer Exzitation des sympathoadrenergen Systems führen (Williams et al. 2004, Williams et al. 2007). In der Zusammenschau der Untersuchungen scheinen demzufolge mentale Belastungen im Rahmen der Psychose, die genetisch bedingten vegetativen Abweichungen zu potenzieren (Peupelmann et al. 2009).

Zudem scheint die vegetative Dysfunktion nicht auf Neuropathien des peripheren Nervensystems zu beruhen, da sympathische und parasympathische Prädominanzen an unterschiedlichen autonom regulierten, peripheren Endorganen beobachtet werden konnten (Peupelmann et al. 2009, Rachow et al. 2011). Daneben konnten in systemischen Untersuchungen mit Angehörigen schizophrener Patienten vergleichbare Aberrationen an verschiedenen peripheren Effektoren des ANS gezeigt werden, so dass von vererbten, fehlgeleiteten Interaktionen in hierarchisch höher gelegenen Zentren auszugehen ist (Bär et al. 2010).

Bei genauerer Betrachtung der klassischen HRV-Parameter bezüglich der Verteilung innerhalb der Patientengruppe zeigte sich, dass der parasympathische Einfluss auf die kardialen Schrittmacherzellen mit steigendem CADF-Schweregrad abnimmt. Nachfolgende t-Tests legen die Vermutung nahe, dass vor allem die Gruppe *schwere CADF* für die gezeigten Unterschiede des gesamten Patientenkollektivs verantwortlich ist. So zeigen sich sowohl für *pNN50*, als auch für *LF/HF*, um wesentliche Parameter der Zeit- und Frequenzdomäne herauszuheben, keine Signifikanzen beim Vergleich der Gruppen *keine CADF* und *moderate CADF* ($p = 0,288$ bzw. $p = 0,060$). Dagegen weist der jeweilige Vergleich mit der Gruppe *schwere CADF* hochsignifikante Differenzen mit $p < 0,001$ auf, was die besondere Disposition dieses Patientendrittels weiter herausstellt.

6.2.2 Nicht-lineare Dynamik

Zur weiteren Spezifizierung kardialer autonomer Veränderungen wurden neuere nicht-lineare Analyseverfahren eingeführt, die, als Komplexitätsmaße, die Gleichmäßigkeit von Zeitreihen-Intervallen zwischen zwei Herzschlägen beschreiben. Wir konnten nach Anwendung verschiedener mathematischer Verfahren (Symbolische Dynamik, CE, MSE, DFA) die Ergebnisse frühere Arbeiten mit einer reduzierten Komplexität der dynamischen Herzfrequenz bei unmedizierten schizophrenen Patienten bestätigen (Mujica-Parodi et al. 2005, Boettger et al. 2006, Jindal et al. 2009), was mit einer verminderten Adaption der Herzfunktion an unterschiedliche Anforderungen und möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Arrhythmien einhergeht (Bär 2015).

Beim Vergleich der CADF-Schweregrade konnte in unserer Arbeit gezeigt werden, dass bei den Komplexitätsmaßen bereits Unterschiede zwischen den Gruppen *moderate* und *keine CADF* auftreten, während bei den klassischen Verfahren zur Variabilität erst Differenzen zwischen der Subgruppe *schwere CADF* zu den jeweiligen Patienten mit milderer Ausprägung auszumachen sind. Analog zu früheren Untersuchungen zur Risikoabschätzung lebensbedrohlicher Arrhythmien bei Patienten mit Implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (Baumert et al. 2004), deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass Komplexitätsmaße über eine höhere Sensitivität in Bezug auf die Identifikation von autonomer Dysfunktion (Baumert et al. 2004), sowie auf die Detektion von Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verfügen (Voss et al. 1996). Komplexitätsmessungen sind somit eine gute Ergänzung zu den klassischen HRV-Parametern, die hauptsächlich Fluktuationen, wie Mittelwert und Standardfehler eines Biosignals beschreiben und keine Information über die Regelmäßigkeit dieser Fluktuationen liefern (Bär et al. 2007c).

In unserer Arbeit dominieren erhöhte Herzfrequenzen in der Patientengruppe. Es wurde postuliert, dass signifikant erhöhte Herzfrequenzen unter den Psychosepatienten (Bär et al. 2005, Bär et al. 2006a) für die Unterschiede in den Komplexitätsmaßen verantwortlich sind (Bär et al. 2007c). Aus diesem Grund wurden weitere Berechnungen durchgeführt, bei denen die Herzfrequenz als Kovariate eingeführt wurde. Hier zeigte sich, dass lediglich Analysen mittels fraktaler Dimension weiterhin signifikante Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen erbrachten (Bär et al. 2007c). Somit wurden der erhöhten Herzfrequenz und der zugrundeliegenden verminderten vagalen Aktivität ein elementarer Beitrag

zur reduzierten Komplexität der HRV unter schizophrenen Patienten zugeschrieben (Bär 2015).

Um zusätzliche Information über die kardiale autonome Funktion zu erhalten, wurden die NN-Intervall-Zeitreihen in der vorliegenden Arbeit auch mit der jüngst eingeführten nicht-linearen Methode des Segmentierten Poincaré-Plots (SPPA) analysiert. In der Literatur fand SPPA bei schizophrenen Patienten noch keine Anwendung. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass durch das Verfahren komplementäre Informationen zur HRV mit diagnostischer und prognostischer Bedeutung für Patienten mit dilatierter Kardiomyopathie erlangt werden können (Voss et al. 2010). Ferner wurde SPPA bei Zeitreihen aus sukzessiven systolischen Blutdruckwerten angewendet, um das Risiko für hypertensive Störungen in der Schwangerschaft, insbesondere Präeklampsie, besser abschätzen zu können (Fischer und Voss 2014).

Für unmedizierte schizophrene Patienten konnten wir in der vorliegenden Studie zeigen, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden selektierten SPPA-Indices bestehen (siehe **Tab.5.1**). Beim Vergleich der CADF-Schweregrade innerhalb des Patientenkollektivs unterschied sich *Zeile 8* in der vorliegenden Arbeit signifikant. Dagegen war *Spalte 8* der einzige HRV-Parameter des autonomen Summenscores der keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Schweregraden kardial autonomer Dysfunktion zeigte. In einer Arbeit von Voss et al. erwies sich *Spalte 8* dagegen als bester Risikomarker für kardiale Ereignisse bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (Voss et al. 2010).

Weitere Untersuchungen sind somit erforderlich, um den exakten prädiktiven Wert der einzelnen SPPA-Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen bei schizophrenen Patienten zu bestimmen.

6.3 Epidemiologische Einflussfaktoren auf die kardial autonome Funktion bei schizophrenen Patienten

Ein weiteres Ziel unserer Arbeit bestand darin den Zusammenhang zwischen epidemiologischen Variablen und Veränderungen der kardialen autonomen Funktion zu untersuchen.

In der vorliegenden Studie deutet sich ein Trend an, dass weibliche Patientinnen mit einer Schizophrenie häufiger von kardial autonomer Dysfunktion betroffen sind. So fanden sich prozentual weniger Frauen in der Gruppe *keine CADF* (19 % vs. 33 %).

In HRV-Untersuchungen zur Geschlechterverteilung konnte bei herzgesunden Patienten gezeigt werden, dass Frauen im Vergleich zu gleichaltrigen Männern über eine signifikant verminderte HRV verfügen (Antelmi et al. 2004). In den meisten Arbeiten zur kardialen autonomen Dysfunktion mit dem Fokus auf schizophrene Patienten wurde die sexuelle Verteilung entweder nicht mitberücksichtigt oder es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern gefunden werden (Malaspina et al. 1997).

Auch hinsichtlich des Alterseinflusses schizophrener Patienten auf kardiale autonome Parameter ist die Studienlage rar. Während ein Zusammenhang höheren Alters mit einer verminderten HRV in der Allgemeinbevölkerung gut belegt ist (Thayer und Lane 2007), findet der Einfluss des Alters auf autonome Parameter bei schizophrenen Patienten in der Literatur bislang kaum Erwähnung. Verglichen mit den Gruppen *keine* und *moderate CADF* sind die Patienten in der Gruppe *schwere CADF* signifikant älter, so dass sich ein gewisser Einfluss auf die HRV bei schizophrenen Patienten vermuten lässt. Die signifikanten Unterschiede in den erhobenen HRV-Parametern zwischen den CADF-Schweregraden blieben in nachfolgenden Kovarianzanalysen jedoch bestehen. Demnach ist das Alter für die gezeigten Unterschiede nur von untergeordneter Bedeutung.

Neben Alter und Gewicht wurden Patienten und Kontrollen auch nach dem BMI gematcht. Zwischen den jeweiligen Ausprägungen kardialer autonomer Dysfunktion waren bezüglich des BMI in unserer Arbeit keine signifikanten Unterschiede auszumachen. Somit sind die gezeigten autonomen Unterschiede zwischen den Subgruppen nicht auf Unterschiede in der körperlichen Konstitution zurückzuführen. Dennoch wurde in der Literatur ein Zusammenhang zwischen Adipositas und einer verminderten vagalen Aktivität beschrieben (Thayer et al. 2010). In Follow-up-Untersuchungen zu Patienten, die infolge einer Magenplastik durchschnittlich 28 % an Gewicht verloren, konnte gezeigt werden, dass sich *HF*, als Marker für vagale Modulation, im Vergleich zum Untersuchungsbeginn signifikant erhöhte (Karason et al. 1999). Untersuchungen zu Übergewicht in der Adoleszenz bestätigten, dass Adipositas mit einer verminderten vagalen Modulation einhergeht (Riva et al. 2001). Eine erhöhte Prävalenz von Übergewicht unter schizophrenen Patienten wurde

umfassend beschrieben (Wirshing 2004, Strassnig und Harvey 2013). Neben pharmakologischen Nebeneffekten, einer ungesünderen Lebensführung und einem niedrigeren sozioökonomischen Status wurde auch eine höhere genetische Anfälligkeit schizophrener Patienten für Adipositas diskutiert (Manu et al. 2015).

In der vorliegenden Studie war die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten in der Gruppe *schwere CADF* beim Vergleich der verschiedenen CADF-Ausprägungen signifikant länger. In einer Arbeit von Bär et al. konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen einer längeren Erkrankungsdauer und einer verminderten vagalen Aktivität bei unmedizierten schizophrenen Patienten gezeigt werden (Bär et al. 2005). Allerdings konnten nicht alle Studien diese Assoziation replizieren (Iwamoto et al. 2012). Zudem wurde ein verminderter Vagotonus mit einem späteren Erkrankungsalter assoziiert (Malaspina et al. 1997). Da eine längere Erkrankungsdauer in der Regel mit einem höheren Lebensalter einhergeht, ist dieser Effekt möglicherweise auch auf den bereits erwähnten Einfluss des Alters auf autonome Parameter zurückzuführen.

Verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden (\emptyset 2 Zig./Tag) war der durchschnittliche tägliche Tabakkonsum in der vorliegenden Studie bei den schizophrenen Patienten (\emptyset 7 Zig./Tag) signifikant erhöht. Dennoch zeigte sich auch beim Zigarettenkonsum hinsichtlich der Signifikanzen lediglich eine geringfügige Dynamik beim Vergleich der HRV-Parameter, nachdem *Zig./Tag* als Kovariate eingeführt wurde. Erhöhter Tabakkonsum kann somit als Ursache für die gezeigten autonomen Unterschiede in unserer Arbeit ausgeschlossen werden. Es konnte in anderen Untersuchungen gezeigt werden, dass Rauchen bei gesunden Probanden zu einer gesteigerten Sympathikusaktivierung mit beschleunigten Herzfrequenzen führt (Grassi et al. 1994). Zudem besteht ausreichend Evidenz für einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten vagalen Modulation und chronischem, sowie akutem Rauchen (Hayano et al. 1990, Yotsukura et al. 1998). In einer Arbeit von Minami et al. konnte gezeigt werden, dass bereits eine Woche nach Einstellen des Rauchens ein erhöhter parasymphatischer kardialer Einfluss bei chronischen männlichen Rauchern verzeichnet werden konnte (Minami et al. 1999).

Zudem wurde der Einfluss von Sport und Bewegung auf autonome Funktionen schizophrener Patienten untersucht. Unsere Untersuchungen fanden ausschließlich unter Ruhebedingungen statt, so dass akute physische Belastungen auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss haben. Die reduzierte Fitness

schizophrener Patienten ist dagegen bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse mit zu berücksichtigen. In unserer Arbeit fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten, sowie zwischen den jeweiligen CADF-Ausprägungen. Dennoch ist der Zusammenhang von physischer Aktivität auf eine gesteigerte vagale Modulation am Herzen gut belegt (Thayer und Lane 2007). So führen aerobe Trainingseffekte zu einer erniedrigten Ruheherzfrequenz, die vor allem auf eine erhöhte kardiale parasymphatische Modulation zurückzuführen ist (Rennie et al. 2003, Carter et al. 2003). Bei schizophrenen Patienten konnten durch verschiedene methodische Konzepte zur Leistungsdiagnostik, wie aerobe und anaerobe Schwelle (Deimel und Lohmann 1983), sowie maximale Sauerstoffaufnahme (Vancampfort et al. 2015) im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine reduzierte Belastungsfähigkeit nachgewiesen werden, die stark mit einem vermehrten Bewegungsmangel unter den Patienten assoziiert ist. In einer Studie von Ostermann et al. konnte gezeigt werden, dass der jüngst eingeführte Parameter der *vagalen Schwelle* (VT), der, als Belastungsintensität bei der keine parasymphatische Aktivität mehr übrig ist (Botek et al. 2010), definiert wurde, bei schizophrenen Patienten schon bei deutlich geringeren Arbeitslasten erreicht wird als bei den im Allgemeinen fitteren gesunden Kontrollen (Ostermann et al. 2013). Ferner wurde beobachtet, dass sich eine verminderte vagale Aktivität auf allen Belastungsstufen findet. Da sich eine autonome Dysfunktion, die durch Angst oder Stress hervorgerufen wird, normalerweise bei körperlicher Anstrengung bereinigt, muss man davon ausgehen, dass die Fehlfunktion des ANS fest in der Schizophrenie verankert ist (Ostermann et al. 2013). Eine neuere Studie konnte zudem bei 60 Prozent der schizophrenen Patienten eine *chronotrope Inkompetenz* nachweisen (Bär 2015), welche als inadäquater Anstieg der Herzfrequenz während einer körperlichen Belastung definiert ist und als ungünstiger Prädiktor in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse gilt (Lauer et al. 1999).

6.4 Korrelationen der HRV-Veränderungen mit der Psychopathologie

Da die Verteilung kardialer autonomer Dysfunktion innerhalb der Patientengruppe noch nie untersucht wurde, ist es trotz unspezifischer Ergebnisse wichtig herauszustellen, dass sich die einzelnen Subgruppen in Bezug auf die

Negativsymptomatik in der vorliegenden Untersuchung signifikant voneinander unterschieden. Die ausgeprägteste Negativsymptomatik zeigte die *Gruppe schwere CADF* (\emptyset SANS = 52,88). Im Vergleich der Subgruppen zeigte sich jedoch nur ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen *moderate* und *schwere CADF*. Die Gruppe *keine CADF* erreichte im SANS einen geringfügig höheren durchschnittlichen Wert als die Gruppe *moderate CADF* (\emptyset SANS *keine CADF* = 41,63 vs. \emptyset SANS *moderate CADF* = 40,04). Obgleich der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen nicht signifikant war, deuten die zum Teil konträren Ergebnisse daraufhin, dass der Schweregrad der schizophrenen Symptomatik nur einen untergeordneten oder keinen Einfluss auf die autonomen Beeinträchtigungen nimmt. In der Literatur ist die Assoziation einzelner HRV-Parameter mit der Symptomschwere heterogen. Für die gesamte Patientengruppe konnten wir entsprechend einer Arbeit von Boettger et al. einen Zusammenhang parasymphischer Parameter mit der Negativsymptomatik beobachten (Boettger et al. 2006). So fand sich in der vorliegenden Studie eine schwache Korrelation zwischen der SANS-Gesamtsumme mit *pNN50*, *LF/HF*, *plvar10*, *FWRenyi4*, *aufsteigend*, *abfallend*, *hLZ77w3b3* und *alpha1*. Hervorzuheben sind die SANS-Items *Alogie* und *Affektverflachung*, die in unserer Arbeit mit Veränderungen in zahlreichen HRV-Parametern einhergingen. In einer Studie von Bär et al. traten hingegen vor allem Verbindungen zu dem Negativsymptom *verminderte Aufmerksamkeit* hervor. In derselben Arbeit konnten zudem eine positive Wechselwirkung von erhöhten Herzfrequenzen mit der Produktivsymptomatik und des Komplexitätsmaßes *ApEn* mit psychopathologisch auffälligen formalen Denkstörungen gezeigt werden (Bär et al. 2007c). In einer anderen Arbeit von Bär et al. fanden sich dagegen keine Korrelationen zwischen einzelnen HRV-Parametern und psychopathologischen Symptomen (Bär et al. 2008a). Toichi et al. postulierten einen Zusammenhang zwischen verminderter kardialer vagaler Aktivität und der Positivsymptomatik (Toichi et al. 1999). Eine Arbeit von Okada et al. lieferte ähnliche Ergebnisse. Auch hier korrelierte ein reduzierter Vagotonus mit dem Schweregrad der psychotischen Symptomatik, während der psychopathologische Status keine Auswirkungen auf sympathische HRV-Indices zeigte (Okada et al. 2003). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass bei Bär et al. im Gegensatz zu Toichi und Okada et al. unmedizierte Patienten untersucht wurden.

6.5 Erhöhtes kardial bedingtes Risiko schizophrener Patienten

6.5.1 Autonom bedingte Risiken

Die genannten kardialen autonomen Veränderungen tragen maßgeblich zur erhöhten kardiovaskulär bedingten Mortalität unter schizophrenen Patienten bei. So stellt vor allem eine erhöhte Ruheherzfrequenz, unabhängig von weiteren Störfaktoren, wie körperlicher Betätigung oder physischer Fitness, einen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse und damit für eine verkürzte Lebenserwartung dar (Jensen et al. 2013). Individuen mit einer Ruheherzfrequenz von über 90 Schlägen pro Minute haben gar ein dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko als Personen mit einer Frequenz kleiner 60 bpm (Thayer und Lane 2007). In der vorliegenden Studie konnten wir signifikant erhöhte Herzfrequenzen für die schizophrene Patientengruppe beobachten [\bar{X} HF = 78 bpm vs. 65 bpm; $F(1,222) = 82,763$; $p < 0,001$]. Selbst die Subgruppe *keine CADF* zeigte unter Ruhebedingungen, verglichen mit dem gesunden Kontrollkollektiv (\bar{X} HF = 65 bpm), im Mittel eine um 5 Schläge erhöhte Frequenz (\bar{X} HF = 70 bpm). Bei der Subgruppe *moderate CADF* lag die durchschnittliche Herzfrequenz 10 Schläge (\bar{X} HF = 76 bpm) und bei den Patienten mit ausgeprägten kardial autonomen Veränderungen (*schwere CADF*) gar 20 Schläge in der Minute (\bar{X} HF = 87 bpm) über dem Durchschnittswert der Kontrollen. Es wurden verschiedene Mechanismen diskutiert, die das erhöhte kardiovaskuläre Risiko unter steigenden Herzfrequenzen bedingen. Zum einen scheint sich die erhöhte Flussgeschwindigkeit des Blutes negativ auf das Endothel auszuwirken (Gordon et al. 1981) und den arteriosklerotischen Prozess zu beschleunigen (Perski et al. 1988). Auch in Bezug auf den myokardialen Sauerstoffbedarf wirkt sich eine erhöhte Frequenz, durch eine Verkürzung der Diastole und eine Zunahme koronararterieller Vasokonstriktion (Nabel et al. 1990), negativ aus (Greenland et al. 1999). Daneben steigt der Sauerstoffverbrauch ohnehin, aufgrund der erhöhten Herzarbeit. So konnte gezeigt werden, dass eine Reduzierung der Ruheherzfrequenz um 10 Schläge pro Minute, 5 kg ATP am Tag einspart (Ferrari et al. 2003). Zusätzlich korreliert der Frequenzanstieg mit einem schnelleren Metabolismus und fördert so die Bildung zytotoxischer freier Radikale (Kristal-Boneh et al. 2000). All diese Mechanismen führen letztendlich zu pathologischen, strukturellen Veränderungen am Myokard.

In echokardiografischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass HRV-Indices, die den parasympathischen Einfluss beschreiben, eng mit der Kontraktilität des linken Ventrikels korrelieren. Casolo et al. konnten bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit zeigen, dass verminderte parasympathische HRV-Indices mit einer geringeren Ejektionsfraktion einhergehen (Casolo et al. 1989). Umgekehrt wurde in einer anderen Studie nachgewiesen, dass die Ejektionsfraktion und der durchschnittliche Geschwindigkeitsanstieg in der aortalen Ausflussbahn umso größer sind, je mehr das sympathovagale Gleichgewicht zugunsten des Parasympathikus verschoben ist (Birand et al. 1998). Bei den meisten Patienten, die an Herzerkrankungen leiden, ist jedoch nicht die systolische Herzfunktion zuerst beeinträchtigt, sondern die meisten Pathologien manifestieren sich initial in einer diastolischen Fehlfunktion (Unsal et al. 2013). Mit Hilfe der PW-Doppler-Funktion ist es möglich, die maximale transmitrale Flussgeschwindigkeit, sowohl frühdiastolisch (E), als auch spätdiastolisch (A) zu bestimmen, deren Quotient Aussagen über die diastolische Relaxation erlaubt. Ein Ansteigen der A-Welle, welche die passive Dehnbarkeit des linken Ventrikels widerspiegelt (die E-Welle repräsentiert die aktive Relaxation), bzw. ein E/A-Quotient < 1 kann in einer frühen Phase auf eine pathologische diastolische Funktion hinweisen (Moller et al. 2006). In einer Arbeit von Harrison et al. konnte nachgewiesen werden, dass die spätdiastolische transmitrale Maximalgeschwindigkeit A um 8 cm/s steigt, wenn die Herzfrequenz um 10 Schläge/min zunimmt (Harrison et al. 1991). Des Weiteren kann mittels der Gewebedopplerfunktion vor allem die diastolische, aber auch die systolische Ventrikelfunktion durch Messung der myokardialen Bewegungsgeschwindigkeit beurteilt werden. In einer echokardiografischen Untersuchung mit schizophrenen Patienten konnten im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowohl ein erniedrigter E/A-Quotient, als auch signifikante Unterschiede in den meisten Gewebedoppler-Parametern beobachtet werden (Unsal et al. 2013).

Neben den strukturellen Veränderungen am Myokard sind erhöhte Herzfrequenzen (Dyer et al. 1980), verminderte HRV (Kleiger et al. 1987), sowie reduzierte BRS (Bär et al. 2007b) und erhöhte QTV (Berger 2003) mit dem Auftreten lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien assoziiert, wohingegen ein erhöhter Vagotonus protektive, antifibrillatorische Effekte aufweist (Kristal-Boneh et al. 2000). Bei Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten haben, konnte nachgewiesen werden, dass Indices, die eine reduzierte HRV repräsentieren, über eine herausragende prädiktive

Aussagekraft in Bezug auf einen plötzlichen Herztod verfügen (Fei et al. 1996, Song et al. 2014). Demzufolge wurden die HRV-Messungen zur prognostischen Beurteilung auch auf andere Patientengruppen transferiert. Da schizophrene Patienten im Vergleich zu Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, altersbedingt, mit der autonomen Dysfunktion über viele Jahre leben und der Tod, als klinischer Endpunkt, damit erst zu einem sehr viel späteren Zeitpunkt einsetzt, ist die genaue Bedeutung einer reduzierten HRV im Hinblick auf die verkürzte Lebenserwartung schizophrener Patienten sehr schwierig herauszustellen (Bär 2015). Wir vermuten, dass die kardiale autonome Dysfunktion im Gegensatz zu Patienten mit primären Herzerkrankungen nicht auf strukturelle oder funktionelle Veränderungen am Myokard zurückzuführen ist. Es scheint wahrscheinlicher, dass eine Fehlregulation auf der Ebene des Hirnstamms oder übergeordneter kortikaler Zentren, die vegetativen Veränderungen bei schizophrenen Patienten bedingt (Williams et al. 2004). Über die exakten Mechanismen bzw. neuronalen Regelkreise der autonomen Dysfunktion in der Schizophrenie kann aufgrund ihrer enormen Komplexität zum jetzigen Zeitpunkt nur spekuliert werden. Es sind daher weitere Untersuchungen in diesem Bereich von Nöten.

6.5.2 Weitere Risikofaktoren für die erhöhte kardial bedingte Sterblichkeit schizophrener Patienten

Die erhöhte kardial bedingte Sterblichkeit schizophrener Patienten beruht jedoch nicht nur auf den genannten autonomen Veränderungen. Ergänzend zu den Ergebnissen in der vorliegenden Studie müssen noch weitere Faktoren mitberücksichtigt werden, die zur erhöhten kardialen Mortalität dieser Patientengruppe beitragen. So konnte gezeigt werden, dass die schizophrene Erkrankung, unabhängig von neuroleptischer Medikation, mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von Übergewicht (Allison et al. 2009) und einer gestörten Glukosetoleranz (Ryan et al. 2003) einhergeht. Ferner gibt es eine gewisse Evidenz für geringere HDL-Cholesterinwerte (Petrikis et al. 2015) und erhöhte Blutdruckwerte (Bär et al. 2006a) bei unmedizierten schizophrenen Ersterkrankungen. Neben einem unausgewogenen Zusammenspiel von Hormonen, wie Insulin, Leptin und Adiponektin, wurden auch Neurotransmitter mit Affinität zu Adipozyten und/oder pankreatischen β -Zellen, wie Dopamin, Serotonin und Histamin,

für die metabolischen Unterschiede mitverantwortlich gemacht (Flier 2004). Daneben konnte ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren gezeigt werden, sowie ein Defizit an ungesättigten Fettsäuren in der Erythrozytenzellmembran schizophrener Patienten, was mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines koronaren Herzsyndroms und eines plötzlichen Herztods einhergeht (McNamara et al. 2013, Khan et al. 2002). Außerdem trägt eine mangelnde Interaktion verschiedener inflammatorischer Zytokine und Akute-Phase-Proteine, welche mit einer erhöhten Insulinresistenz und viszeralem Fettanabolismus vergesellschaftet sind, zur erhöhten Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei (Kaur 2014). In erster Linie bewirken jedoch physische Trägheit und ungesunde Ernährung unter den schizophrenen Patienten das erhöhte Auftreten einer KHK (Ringgen et al. 2014). Möglicherweise sind die beiden letztgenannten Faktoren dabei auf Differenzen im Belohnungssystem (Volkow et al. 2011), mangelnde Selbstwahrnehmung (Engh et al. 2010) oder soziale Umstände, wie finanzielle Mittellosigkeit (Agerbo et al. 2004), zurückzuführen. Interessanterweise fand sich eine erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen, einschließlich Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Hypertension auch bei Verwandten ersten Grades, so dass ein überlappender genetischer Zusammenhang von kardiometabolischer Dysfunktion und der schizophrenen Erkrankung postuliert wurde (Moithi et al. 2015). Darüber hinaus konnten bei Patienten, die mehrere Krankheitsepisoden durchlebten, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, deutlich gravierendere Unterschiede in Bezug auf abdominale Adipositas, arterielle Hypertonie, geringe HDL-Cholesterinwerte, Hypertriglyzeridämie und Diabetes mellitus nachgewiesen werden (Vancampfort et al. 2013). Die einzelnen Risikofaktoren waren auch im Vergleich zu Ersterkrankten signifikant erhöht (Vancampfort et al. 2013). Somit scheinen im Krankheitsverlauf eingesetzte, atypische Antipsychotika, die genetisch bedingte Suszeptibilität für metabolische Erkrankungen zu potenzieren. Insbesondere Olanzapin und Clozapin sind häufig mit einer starken Gewichtszunahme vergesellschaftet (Rummel-Kluge et al. 2010). Des Weiteren wurde eine neuroleptische Therapie durch Verlängerung der QT-Zeit mit einem vermehrten Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien assoziiert (Gury et al. 2000). Aufgrund dieser unerwünschten Nebenwirkungen postulierten Osborn et al., dass der Sterblichkeitsüberschuss, zumindest teilweise, auf die medikamentöse Therapie mit Antipsychotika zurückzuführen ist bzw., dass Patienten mit neuroleptischer Medikation einem höheren Mortalitätsrisiko ausgesetzt sind (Osborn

et al. 2007). Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass die reproduzierbar erhöhte Sterblichkeit der Patientengruppe nicht mit antipsychotischer Therapie korreliert (Khan et al. 2013). In anderen Arbeiten wurde sogar eine reduzierte Mortalität im Zusammenhang mit neuroleptischer Medikation beobachtet (Tiihonen et al. 2009, Kiviniemi et al. 2013), was möglicherweise auf eine intensivere medizinische Betreuung unter der Medikation oder einen stabileren mentalen Gesundheitszustand zurückzuführen ist. Zusätzlich wurde das medikamentös bedingte, erhöhte Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien in einer Studie von Manu et al. bestritten (Manu et al. 2011).

Des Weiteren trägt ein erhöhter Nikotinkonsum, als ein wesentlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, zur erhöhten Sterblichkeit bei (Lim et al. 2012). Unter den schizophrenen Patienten ist der Anteil an Rauchern ungefähr dreifach höher als in der Allgemeinbevölkerung (Ringen et al. 2014). Zudem ist die Menge konsumierter Zigaretten gegenüber nicht-schizophrenen Rauchern signifikant erhöht (de Leon und Diaz 2005). Daneben ist auch der Konsum illegaler Drogen unter schizophrenen Patienten weiter verbreitet (Hartz et al. 2014), was nachweislich negative Auswirkungen auf die psychische Funktionsweise (Compton et al. 2005) und möglicherweise auch direkte Effekte auf die somatische Gesundheit zur Folge hat (Ringen et al. 2014). So konnte in einer Studie von Nordentoft et al. gezeigt werden, dass Patienten mit komorbidem Substanzabusus besonders häufig an natürlichen Ursachen versterben (Nordentoft et al. 2013). Sowohl der erhöhte Tabakkonsum, als auch der Gebrauch von illegalen Drogen, lässt sich zumindest teilweise, durch Abweichungen im mesolimbischen System erklären (Ringen et al. 2014).

In Bezug auf die erhöhte Mortalität muss zudem mitberücksichtigt werden, dass schizophrene Patienten weitaus seltener medizinische Leistungen in Anspruch nehmen (Bradford et al. 2008). So werden viele Risikofaktoren oder manifeste Erkrankungen nicht rechtzeitig erfasst und behandelt (Kilbourne et al. 2006). In der Literatur wurde häufig eine geringere bewusste Interozeption und Nozizeption schizophrener Patienten beschrieben (Lautenbacher und Krieg 1994), welche vermutlich die geringere Inanspruchnahme medizinischer Leistungen maßgeblich bedingen (Ringen et al. 2014).

6.6 Limitation der Studie

Trotz toxikologischer Blutuntersuchungen und anamnestischer bzw. fremdanamnestischer Angaben über ein mindestens 8 Wochen andauerndes antipsychotikafreies Intervall besteht in der vorliegenden Studie dennoch die Möglichkeit eventueller Medikamentenrückstände im Hirngewebe und damit verbundene Risiken einer Interaktion auf zerebraler Ebene mit vegetativen Funktionen. Des Weiteren stellt die zeitliche Begrenzung der EKG-Aufnahmen von 30 Minuten eine Limitation dar. Um auch zirkadiane Einflüsse mitberücksichtigen zu können, sowie den Einfluss durch die nicht alltägliche Situation während der Aufzeichnung zu minimieren, wären Langzeitmessungen über 24 Stunden mit einem tragbaren Messgerät erforderlich.

6.7 Ausblick

Trotz des nachgewiesenen Sterblichkeitsüberschusses infolge natürlicher Todesursachen (Hennekens et al. 2005) beschränken sich psychiatrische Forschung und Klinik überwiegend auf mentale Aspekte der Schizophrenie und lassen dabei somatische Erfordernisse, die mit der Erkrankung einhergehen, eher außer Acht (Bär 2015). Es gibt jedoch hinreichende Belege für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in der Schizophrenie, so dass die Hintergründe für das gehäufte Auftreten in Zukunft näher beleuchtet werden sollten. Um die Vorhersehbarkeit kardiovaskulärer Ereignisse zu verbessern, gefährdete Patienten zu erfassen und gegebenenfalls neue Angriffspunkte für Interventionen zu erhalten, haben Wong et al. vorgeschlagen, das Hauptaugenmerk zukünftig auf die Identifikation weiterer Risikofaktoren durch die Entwicklung neuer Screening-Verfahren zu legen (Wong 2014). Eine offensichtliche Verbindung besteht zwischen der kardial autonomen Dysfunktion und der Entwicklung von koronaren Herzerkrankungen. Zudem geht eine veränderte vegetative Herzfunktion mit einem gehäuften Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien einher (Bär 2015). Vor dem Hintergrund, dass mindestens ein Drittel der schizophrenen Patienten schwerwiegende kardiale autonome Veränderungen aufweisen, die vor allem durch erhöhte Herzfrequenzen und eine erniedrigte HRV charakterisiert sind, sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen Einzug in den klinischen Alltag erhalten, um die Gesundheit dieser Patienten zu erhalten und deren Lebensqualität zu verbessern. Da gezeigt

werden konnte, dass erhöhte Herzfrequenzen eine verkürzte Lebenszeit bedingen (Jensen et al. 2013), sollte beispielsweise der Pulsmessung in psychiatrischen Kliniken mehr Beachtung geschenkt und der Einfluss präventiver Medikation, wie z.B. eines Beta-Blockes, auf die kardial autonomen Veränderungen untersucht werden. Ferner sollten gefährdete Patienten regelmäßig durch bildgebende Verfahren, wie z.B. Echokardiografie, auf strukturelle kardiale Veränderungen untersucht werden, um frühzeitig mögliche Komplikationen behandeln zu können. Insbesondere sollte der Fokus dabei auf die diastolische Funktion gelegt werden, da sich dort mögliche Pathologien zuerst manifestieren (Unsal et al. 2013). Um das Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen und komplexen Regelkreise der autonomen Veränderungen bei schizophrenen Patienten zu erweitern, sollten zudem funktionell-bildgebende Verfahren weiter verfolgt werden. Daneben wären, aufgrund der meist langjährigen Pharmakotherapie, weitere Untersuchungen zum Einfluss neuroleptischer Medikation auf autonome Funktionen und das kardiovaskuläre Risiko von höchster Relevanz. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Sport und Bewegung einen positiven Effekt auf die HRV ausübt. Im Hinblick auf den Einfluss von Sporttherapie auf die Schizophrenie und im Speziellen auf kardial autonome Veränderungen ist die Studienlage sehr dürftig. Zudem ist die jeweilige Aussagekraft aufgrund geringer Stichprobengrößen der meisten Untersuchungen limitiert (Markser und Bär 2015). In einer Arbeit von Herbsleb et al. konnte gezeigt werden, dass alternierende Sequenzen von Belastung und Relaxation, im Sinne eines Intervalltrainings, Vorteile gegenüber reinem Ausdauertraining aufweisen (Herbsleb et al. 2014a). Auch wenn die Befunde lediglich auf einem Fallbericht beruhen, konnte beobachtet werden, dass sich Intervalltraining deutlich positiver auf verminderte HRV und erhöhte Ruhfrequenzen schizophrener Patienten auswirkt als moderates Ausdauertraining (Herbsleb et al. 2014a). Demnach wurde postuliert, dass ausdauerorientierte, kontinuierliche Trainingseinheiten einen zusätzlichen Stressfaktor für schizophrene Patienten darstellen, was den geringen Benefit auf kardial autonome Funktionen erklären würde (Herbsleb et al. 2014a). Zusätzlich ist zu beachten, dass der Effekt regelmäßiger sportlicher Aktivität auf die HRV bereits nach kurzen Phasen ohne Training aufgehoben ist. Im Fallbericht lag die HRV sogar unter dem Ausgangsniveau nach der trainingsfreien Zeit (Herbsleb et al. 2014a). In einer randomisiert-kontrollierten Studie zu der Thematik konnte gezeigt werden, dass Yoga, als physisch-mentale Übung zur Vereinigung von Seele, Geist und

Diskussion

Körper, trotz enormer methodischer Vielfalt, effektiver zu sein scheint als reines Ausdauertraining (Duraiswamy et al. 2007).

Zusammenfassend erscheint der Ansatz einer intensivierten Sporttherapie für die Gruppe schizophrener Patienten vielversprechend. Es müssen jedoch spezifische Trainingskonzepte ausgearbeitet und in den klinischen Alltag integriert werden, um eine wesentliche Position im Gesamtbehandlungsplan der Erkrankung einnehmen zu können. Dabei sollte vor allem der Motivation zu entsprechenden Maßnahmen körperlicher Betätigung besondere Beachtung geschenkt werden.

7 Schlussfolgerungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen eine der Hauptursachen für die erhöhte Mortalität unter schizophrenen Patienten dar. Aufgrund der erheblich erhöhten kardial bedingten Mortalität sind Studien zur Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko von herausragender Bedeutung. Ein wichtiger Faktor ist dabei eine veränderte autonome Modulation am Herzen schizophrener Patienten, die sich vor allem in einer reduzierten vagalen Funktion, einer erhöhten Herzfrequenz, einer reduzierten Herzratenvariabilität und Baroreflexsensitivität, sowie einer erhöhten Variabilität der QT-Zeit manifestiert.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass ein Drittel der unmedizierten schizophrenen Patienten unsere Stichprobe erhebliche kardial autonome Veränderungen aufweisen. Ferner scheint dieses Patientendrittel, die in früheren Untersuchungen gezeigten Abweichungen des Gesamtkollektivs, federführend zu bedingen. In Anbetracht dessen, dass Patienten mit moderaten kardialen Beeinträchtigungen im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden im Mittel ebenfalls erheblich erhöhte Ruheherzfrequenzen aufwiesen, was unabhängig von weiteren Faktoren mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert ist, scheinen insgesamt knapp dreiviertel der untersuchten Patienten in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse disponiert. Weiterführende Untersuchungen sollten die Frage klären, wie die Gesundheit und Lebensqualität dieser Patienten besser geschützt werden können. Zudem sind aufgrund der immensen Relevanz bei der Behandlung der Schizophrenie weiterführende Untersuchungen zum Einfluss antipsychotischer Medikation auf autonome Funktionen schizophrener Patienten indiziert.

Über die exakten Mechanismen bzw. neuronalen Regelkreise der autonomen Dysfunktion in der Schizophrenie kann aufgrund ihrer enormen Komplexität zum jetzigen Zeitpunkt nur spekuliert werden. Es wird vermutet, dass es sich um Diskrepanzen in hierarchisch höher gelegenen Zentren mit Beteiligung frontaler, temporaler und limbischer Areale handelt. Es sind daher weitere Untersuchungen in diesem Bereich, gegebenenfalls unter der Zuhilfenahme bildgebender und laborchemischer Verfahren, von Nöten.

Ferner sollte künftig der definitive Einfluss der veränderten vegetativen Modulation auf die erhöhte Mortalität untersucht werden.

8 Literaturverzeichnis

- Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. 2002. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res*, 113 (1-2):139-149.
- Agelink MW, Malessa R, Kamcili E, Zeit T, Lemmer W, Bertling R, Klieser E. 1998. Cardiovascular autonomic reactivity in schizophrenics under neuroleptic treatment: A potential predictor of short-term outcome? *Neuropsychobiology*, 38 (1):19-24.
- Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. 2001. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res*, 11 (2):99-108.
- Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. 2004. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 61 (1):28-33.
- Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, Blumenthal JA, Fabricatore AN, Daumit GL, Cope MB, Riley WT, Vreeland B, Hibbeln JR, Alpert JE. 2009. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med*, 36 (4):341-350.
- Andreasen NC. 1989. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*, (7):49-58.
- Andreasen NC, Arndt S, Miller D, Flaum M, Nopoulos P. 1995. Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. *Psychopathology*, 28 (1):7-17.
- Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. 2004. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol*, 93 (3):381-385.
- Azad MC, Shoesmith WD, Al Mamun M, Abdullah AF, Naing DK, Phanindranath M, Turin TC. 2016. Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr*, 19:28-36.
- Babloyantz A, Destexhe A. 1988. Is the normal heart a periodic oscillator? *Biol Cybern*, 58 (3):203-211.

- Bär K. 2015. Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Schizophrenia and Their Healthy Relatives – A Small Review. *Front Neurol*, 6.
- Bär KJ, Boettger MK, Voss A. 2006a. Differences between heart rate and blood pressure variability in schizophrenia. *Biomed Tech (Berl)*, 51 (4):237-239.
- Bär KJ, Letsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. 2005. *J Psychiatr Res*, 39 (5):519-527.
- Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, Boettger S, Groteluschen M, Voss A, Yeragani VK. 2007a. Increased QT interval variability index in acute alcohol withdrawal. *Drug Alcohol Depend*, 89 (2-3):259-266.
- Bär KJ, Boettger MK, Berger S, Baier V, Sauer H, Yeragani VK, Voss A. 2007b. Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia. *J Appl Physiol* (1985), 102 (3):1051-1056.
- Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, Schulz S, Chokka P, Yeragani VK, Voss A. 2007c. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 118 (9):2009-2015.
- Bär KJ, Boettger S, Wagner G, Wilsdorf C, Gerhard UJ, Boettger MK, Blanz B, Sauer H. 2006b. Changes of pain perception, autonomic function, and endocrine parameters during treatment of anorectic adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45 (9):1068-1076.
- Bär KJ, Koschke M, Boettger MK, Berger S, Kabisch A, Sauer H, Voss A, Yeragani VK. 2007d. Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Res*, 95 (1-3):115-123.
- Bär KJ, Wernich K, Boettger S, Cordes J, Boettger MK, Loffler S, Kornischka J, Agelink MW. 2008a. Relationship between cardiovagal modulation and psychotic state in patients with paranoid schizophrenia. *Psychiatry Res*, 157 (1-3):255-257.
- Bär KJ, Boettger MK, Schulz S, Harzendorf C, Agelink MW, Yeragani VK, Chokka P, Voss A. 2008b. The interaction between pupil function and cardiovascular regulation in patients with acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 119 (10):2209-2213.
- Bär KJ, Rachow T, Schulz S, Bassarab K, Haufe S, Berger S, Koch K, Voss A. 2012. The phrenic component of acute schizophrenia--a name and its physiological reality. *PLoS One*, 7 (3):e33459.

- Bär KJ, Boettger MK, Boettger S, Groteluschen M, Neubauer R, Jochum T, Baier V, Sauer H, Voss A. 2006c. Reduced baroreflex sensitivity in acute alcohol withdrawal syndrome and in abstained alcoholics. *Drug Alcohol Depend*, 85 (1):66-74.
- Bär KJ, Berger S, Metzner M, Boettger MK, Schulz S, Ramachandraiah CT, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Sauer H. 2010. Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Bull*, 36 (5):1050-1058.
- Bauernschmitt R, Malberg H, Wessel N, Kopp B, Schirmbeck EU, Lange R. 2004. Impairment of cardiovascular autonomic control in patients early after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 25 (3):320-326.
- Baumert M, Walther T, Hopfe J, Stepan H, Faber R, Voss A. 2002a. Joint symbolic dynamic analysis of beat-to-beat interactions of heart rate and systolic blood pressure in normal pregnancy. *Med Biol Eng Comput*, 40 (2):241-245.
- Baumert M, Walther T, Baier V, Stepan H, Faber R, Voss A. 2002b. [Heart rate and blood pressure interaction in normotensive and chronic hypertensive pregnancy]. *Biomed Tech (Berl)*, 47 Suppl 1 Pt 2:554-556.
- Baumert M, Baier V, Haueisen J, Wessel N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Voss A. 2004. Forecasting of life threatening arrhythmias using the compression entropy of heart rate. *Methods Inf Med*, 43 (2):202-206.
- Beissner F, Meissner K, Bar KJ, Napadow V. 2013. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci*, 33 (25):10503-10511.
- Benarroch EE. 1993. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc*, 68 (10):988-1001.
- Benkert O, Hippus H. 2005. *Kompendium der psychiatrischen Pharmakologie* (5. Auflage).
- Benkert O, Hippus H. 2014. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakologie*. Springer Verlag.
- Berger M. 2014. *Psychische Erkrankungen* 5. Auflage. Elsevier Verlag
- Berger RD. 2003. QT variability. *J Electrocardiol*, 36 Suppl:83-87.
- Berger S, Hocke M, Bar KJ. 2010. Gastric dysmotility in healthy first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (7):1294-1299.

- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. 1991. Autonomic determinism: the modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychol Rev*, 98 (4):459-487.
- Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. 1997. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34 (6):623-648.
- Birand A, Kudaiberdieva GZ, Batyraliev TA, Akgul F, Saliu S. 1998. Relationship Between Components of Heart Rate Variability and Doppler Echocardiographic Indices of Left Ventricular Systolic Performance in Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Angiol*, 7 (3):244-248.
- Birkhofer A, Schmidt G, Forstl H. 2005. [Heart and brain -- the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73 (4):192-205.
- Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bar KJ. 2006. Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 117 (12):2715-2722.
- Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bar KJ. 2008. Nonlinear broad band dynamics are less complex in major depression. *Bipolar Disord*, 10 (2):276-284.
- Bogerts B, Meertz E, Schonfeldt-Bausch R. 1985. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry*, 42 (8):784-791.
- Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA. 1990. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 35 (1):1-13.
- Boskovic A, Belada N, Knezevic B. 2014. Prognostic value of heart rate variability in post-infarction patients. *Vojnosanit Pregl*, 71 (10):925-930.
- Botek M, Stejskal P, Krejci J, Jakubec A, Gaba A. 2010. Vagal threshold determination. Effect of age and gender. *Int J Sports Med*, 31 (11):768-772.
- Bradford DW, Kim MM, Braxton LE, Marx CE, Butterfield M, Elbogen EB. 2008. Access to medical care among persons with psychotic and major affective disorders. *Psychiatr Serv*, 59 (8):847-852.

- Brown S, Inskip H, Barraclough B. 2000. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 177:212-217.
- Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. 2010. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 196 (2):116-121.
- Burgis E. 2001. Die Pharmakotherapie psychiatrischer Erkrankungen. Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pharmakologie. München Jena: Urban und Fischer-Verlag.
- Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. 2010. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol*, 24 (4 Suppl):17-25.
- Carlsson A, Lindqvist M. 1963. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 20:140-144.
- Carter JB, Banister EW, Blaber AP. 2003. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med*, 33 (1):33-46.
- Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. 1989. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 64 (18):1162-1167.
- Castro MN, Vigo DE, Chu EM, Fahrer RD, de Achaval D, Costanzo EY, Leiguarda RC, Nogues M, Cardinali DP, Guinjoan SM. 2009. Heart rate variability response to mental arithmetic stress is abnormal in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*, 109 (1-3):134-140.
- Chang JS, Yoo CS, Yi SH, Hong KH, Oh HS, Hwang JY, Kim SG, Ahn YM, Kim YS. 2009. Differential pattern of heart rate variability in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33 (6):991-995.
- Chen JL, Chiu HW, Tseng YJ, Chu WC. 2006. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 64 (6):611-616.
- Chen YJ, Chen SA, Tai CT, Wen ZC, Feng AN, Ding YA, Chang MS. 1998. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 32 (3):732-738.
- Clamor A, Hartmann MM, Kother U, Otte C, Moritz S, Lincoln TM. 2014. Altered autonomic arousal in psychosis: an analysis of vulnerability and specificity. *Schizophr Res*, 154 (1-3):73-78.

- Colton CW, Manderscheid RW. 2006. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis*, 3 (2):A42.
- Compton MT, Weiss PS, West JC, Kaslow NJ. 2005. The associations between substance use disorders, schizophrenia-spectrum disorders, and Axis IV psychosocial problems. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 40 (12):939-946.
- Costa M, Goldberger AL, Peng CK. 2002. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett*, 89 (6):068102.
- Cygankiewicz I, Zareba W. 2013. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol*, 117:379-393.
- Dawson ME, Schell AM, Rissling A, Ventura J, Subotnik KL, Nuechterlein KH. 2010. Psychophysiological prodromal signs of schizophrenic relapse: a pilot study. *Schizophr Res*, 123 (1):64-67.
- de Boer RW, Karemaker JM, Strackee J. 1985. Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. *Med Biol Eng Comput*, 23 (4):352-358.
- de Leon J, Diaz FJ. 2005. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*, 76 (2-3):135-157.
- Deicken RF, Johnson C, Pegues M. 2000. Proton magnetic resonance spectroscopy of the human brain in schizophrenia. *Rev Neurosci*, 11 (2-3):147-158.
- Deimel H, Lohmann S. 1983. [Physical capacity of schizophrenic patients]. *Rehabilitation (Stuttg)*, 22 (2):81-85.
- Desai N, Raghunandan DS, Mallavarapu M, Berger RD, Yeragani VK. 2004. Beat-to-beat heart rate and QT variability in patients with congestive cardiac failure: blunted response to orthostatic challenge. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 9 (4):323-329.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuNeV. 2011. Leitlinie Schizophrenie. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. 2005. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*, 26 (10):967-974.

- Dinan TG. 2004. Stress and the genesis of diabetes mellitus in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 47:S72-75.
- Drakesmith M, Caeyenberghs K, Dutt A, Zammit S, Evans CJ, Reichenberg A, Lewis G, David AS, Jones DK. 2015. Schizophrenia-like topological changes in the structural connectome of individuals with subclinical psychotic experiences. *Hum Brain Mapp*.
- Duraiswamy G, Thirthalli J, Nagendra HR, Gangadhar BN. 2007. Yoga therapy as an add-on treatment in the management of patients with schizophrenia--a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*, 116 (3):226-232.
- Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, Lepper M, Schoenberger JA, Lindberg HA. 1980. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*, 112 (6):736-749.
- Edlund MJ, Conrad C, Morris P. 1989. Accidents among schizophrenic outpatients. *Compr Psychiatry*, 30 (6):522-526.
- Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. 2004. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 192 (1):19-27.
- Engh JA, Friis S, Birkenaes AB, Jonsdottir H, Klungsoyr O, Ringen PA, Simonsen C, Vaskinn A, Opjordsmoen S, Andreassen OA. 2010. Delusions are associated with poor cognitive insight in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 36 (4):830-835.
- Esperer H, Esperer M, Frommer J, Robra B-P. 2003. Herzfrequenzvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 28:82-89.
- Falkai P. 2007. Diagnose, Ätiologie und Neuropathophysiologie der Schizophrenie. *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn*; Kircher T.
- Falkai P, Vogeley K, Maier W. 2001. [Structural brain changes in patients with schizophrenic psychoses. From focal pathology to network disorder]. *Nervenarzt*, 72 (5):331-341.
- Fei L, Copie X, Malik M, Camm AJ. 1996. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 77 (9):681-684.

- Ferrari R, Censi S, Mastroianni F, Boraso A. 2003. Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease.
- Fischer C, Voss A. 2014. Three-Dimensional Segmented Poincare Plot Analyses SPPA3 Investigates Cardiovascular and Cardiorespiratory Couplings in Hypertensive Pregnancy Disorders. *Front Bioeng Biotechnol*, 2:51.
- Flier JS. 2004. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*, 116 (2):337-350.
- Fortin J, Haïchi G, Bojic A. 2001. Validation and verification of the Task Force Monitor. External Paper: Results of Clinical Studies for FDA 510(k)n°: K014063.
- Frank W. 2000. Schizophrenien. Urban & Fischer.
- Gatov E, Rosella L, Chiu M, Kurdyak PA. 2017. Trends in standardized mortality among individuals with schizophrenia, 1993-2012: a population-based, repeated cross-sectional study. *Cmaj*, 189 (37):E1177-e1187.
- Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. 2003. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry*, 160 (3):469-476.
- Gordon D, Guyton JR, Karnovsky MJ. 1981. Intimal alterations in rat aorta induced by stressful stimuli. *Lab Invest*, 45 (1):14-27.
- Gottesmann I. 1993. Schizophrenie: Ursachen, Diagnosen und Verlaufsformen. Akademischer Verlag GmbH Heidelberg, Berlin, Oxford.
- Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. 1994. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation*, 90 (1):248-253.
- Greenland P, Daviglus ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ, Stamler J. 1999. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol*, 149 (9):853-862.
- Gury C, Canceil O, Iaria P. 2000. [Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia]. *Encephale*, 26 (6):62-72.
- Habel U, Klein M, Shah NJ, Toni I, Zilles K, Falkai P, Schneider F. 2004. Genetic load on amygdala hypofunction during sadness in nonaffected brothers of schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 161 (10):1806-1813.

- Häfner H. 2000. Das Rätsel der Schizophrenie. CH Beck.
- Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn P, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. 2013. Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophr Bull*, 39 (5):1129-1138.
- Hansen AL, Johnsen BH, Thayer JF. 2003. Vagal influence on working memory and attention. *Int J Psychophysiol*, 48 (3):263-274.
- Harrison MR, Clifton GD, Pennell AT, DeMaria AN. 1991. Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects. *Am J Cardiol*, 67 (7):622-627.
- Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, Bierut LJ, Pato MT. 2014. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry*, 71 (3):248-254.
- Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. 1990. Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol*, 65 (1):84-88.
- Hazlett H, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH. 1997. Electrodermal activity as a prodromal sign in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 41 (1):111-113.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. 2005. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 150 (6):1115-1121.
- Herbsleb M, Mühlhaus T, Bär K. 2014a. Differential Cardiac Effects of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in a Patient with Schizophrenia: A Case Report. *Front Psychiatry*, 5.
- Herbsleb M, Mühlhaus T, Bar KJ. 2014b. Differential cardiac effects of aerobic interval training versus moderate continuous training in a patient with schizophrenia: a case report. *Front Psychiatry*, 5:119.
- Hick C, Hick A. 2009. *Intensivkurs Physiologie*. Urban & Fischer Verlag München
- Hugdahl K. 1996. Cognitive influences on human autonomic nervous system function. *Curr Opin Neurobiol*, 6 (2):252-258.
- Ifteni P, Correll CU, Burtea V, Kane JM, Manu P. 2014. Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophr Res*, 155 (1-3):72-76.
- Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. 1998. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 172:35-37.

- Iwamoto Y, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Fujibayashi M, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Taguri M, Hirayasu Y. 2012. Dose-dependent effect of antipsychotic drugs on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 12:199.
- Jakob H, Beckmann H. 1986. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm*, 65 (3-4):303-326.
- Jensen MT, Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. 2013. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Heart*, 99 (12):882-887.
- Jeron A, Kaiser T, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger GA, Holmer S. 2003. Association of the heart rate turbulence with classic risk stratification parameters in postmyocardial infarction patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 8 (4):296-301.
- Jindal RD, Keshavan MS, Eklund K, Stevens A, Montrose DM, Yeragani VK. 2009. Beat-to-beat heart rate and QT interval variability in first episode neuroleptic-naive psychosis. *Schizophr Res*, 113 (2-3):176-180.
- Jochum T, Weissenfels M, Seeck A, Schulz S, Boettger MK, Voss A, Bar KJ. 2011. Endothelial dysfunction during acute alcohol withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend*, 119 (1-2):113-122.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. 1976. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2 (7992):924-926.
- Kaplan H, Saddock B. 1999. *Pocket Handbook of Clinical Psychiatry* Horgrefe Göttingen.
- Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjoström L. 1999. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol*, 83 (8):1242-1247.
- Kaspar S, Volz H-P. 2014. *Psychiatrie und Psychotherapie compact*. Thieme Verlag Stuttgart
- Kaur J. 2014. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*, 2014:943162.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13 (2):261-276.
- Khan A, Faucett J, Morrison S, Brown WA. 2013. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders,

- and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry*, 70 (10):1091-1099.
- Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. 2002. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res*, 58 (1):1-10.
- Kilbourne AM, McCarthy JF, Welsh D, Blow F. 2006. Recognition of co-occurring medical conditions among patients with serious mental illness. *J Nerv Ment Dis*, 194 (8):598-602.
- Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. 1980. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*, 20 (3):379-382.
- Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H, Hakkinen U, Isohanni M, Hakko H. 2013. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res*, 150 (1):274-280.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 59 (4):256-262.
- Koschke M, Boettger MK, Schulz S, Berger S, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Bar KJ. 2009. Autonomy of autonomic dysfunction in major depression. *Psychosom Med*, 71 (8):852-860.
- Kraepelin E. 1899. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.*
- Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, From P. 2000. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J*, 21 (2):116-124.
- Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, Salman S, Demirel S, Ozcan M, Atilgan D, Yilmaz MT, Guven O. 2006. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res*, 34 (3):291-296.
- Kurths J, Voss A, Saparin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. 1995. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos*, 5 (1):88-94.
- La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. 1998. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after

- myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 351 (9101):478-484.
- Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. 1999. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*, 281 (6):524-529.
- Lautenbacher S, Krieg J-C. 1994. Pain perception in psychiatric disorders: A review of the literature. *Journal of Psychiatric Research*, 28 (2):109-122.
- Leucht S, Fritze J, Lanczik M-H, Vauth R, Olbrich H-M. 2009. Schizophrenien und andere psychotische Störungen. Psychische Erkrankungen Klinik und Therapie Urban & Fischer Verlag.
- Lidsky A, Hakerem G, Sutton S. 1971. Pupillary reactions to single light pulses in psychiatric patients and normals. *J Nerv Ment Dis*, 153 (4):286-291.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, AlMazroa MA, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT-A, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FGR, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood Iii HD, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang Y-H, Khatibzadeh S, Khoo J-P, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Memish ZA, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Hanafiah KM, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CDH, Passmore E, Patra J,

- Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope Iii CA, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuss EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJC, Steenland K, Stöckl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJL, Ezzati M. 2012. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380 (9859):2224-2260.
- Malaspina D, Bruder G, Dalack GW, Storer S, Van Kammen M, Amador X, Glassman A, Gorman J. 1997. Diminished cardiac vagal tone in schizophrenia: associations to brain laterality and age of onset. *Biol Psychiatry*, 41 (5):612-617.
- Malhotra AK, Goldman D, Mazzanti C, Clifton A, Breier A, Pickar D. 1998. A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Mol Psychiatry*, 3 (4):328-332.
- Malik M. 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*, 17 (3):354-381.
- Manu P, Kane JM, Correll CU. 2011. Sudden deaths in psychiatric patients. *J Clin Psychiatry*, 72 (7):936-941.
- Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. 2015. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand*, 132 (2):97-108.
- Markser V, Bär K. 2015. Sport- und Bewegungstherapie bei seelischen Erkrankungen. Schattauer Verlag.
- McCreadie RG. 2003. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *Br J Psychiatry*, 183:534-539.

- McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Dwivedi Y, Pandey GN. 2013. Adult medication-free schizophrenic patients exhibit long-chain omega-3 Fatty Acid deficiency: implications for cardiovascular disease risk. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2013:796462.
- Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. 1999. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension*, 33 (1 Pt 2):586-590.
- Möller HJ, Laux G, Deister A. 2013. *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart
- Moller JE, Pellikka PA, Hillis GS, Oh JK. 2006. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 114 (5):438-444.
- Mothi SS, Tandon N, Padmanabhan J, Mathew IT, Clementz B, Tamminga C, Pearlson G, Sweeney J, Keshavan MS. 2015. Increased cardiometabolic dysfunction in first-degree relatives of patients with psychotic disorders. *Schizophr Res*.
- Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina D. 2005. Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 51 (1):10-15.
- Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. 1990. Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate. *Circulation*, 81 (3):850-859.
- Naber D, Lambert M. 2003. *Schizophrenie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Nordentoft M, Wahlbeck K, Hallgren J, Westman J, Osby U, Alinaghizadeh H, Gissler M, Laursen TM. 2013. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One*, 8 (1):e55176.
- Nussinovitch U, Volovitz B, Nussinovitch M, Lidar M, Feld O, Nussinovitch N, Livneh A. 2011. Abnormal heart rate variability in AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*, 18 (4):206-210.
- O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Moller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit

- S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV, Cichon S, Nothen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR. 2008. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet*, 40 (9):1053-1055.
- O'Rourke H, Fudge JL. 2006. Distribution of serotonin transporter labeled fibers in amygdaloid subregions: implications for mood disorders. *Biol Psychiatry*, 60 (5):479-490.
- Okada F, Kase M, Shintomi Y. 1978. Pupillary abnormalities in schizophrenic patients during long-term administration of psychotropic drugs: dissociation between light and near vision reactions. *Psychopharmacology (Berl)*, 58 (3):235-240.
- Okada T, Toichi M, Sakihama M. 2003. Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, parkinsonism, and psychotic symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 23 (5):441-447.
- Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. 2007. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry*, 64 (2):242-249.
- Ostermann S, Herbsleb M, Schulz S, Donath L, Berger S, Eisentrager D, Siebert T, Muller HJ, Puta C, Voss A, Gabriel HW, Koch K, Bar KJ. 2013. Exercise reveals the interrelation of physical fitness, inflammatory response, psychopathology, and autonomic function in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 39 (5):1139-1149.
- Pagidipati NJ, Gaziano TA. 2013. Estimating Deaths From Cardiovascular Disease: A Review of Global Methodologies of Mortality Measurement. *Circulation*, 127 (6):749-756.
- Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. 1995. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, 5 (1):82-87.
- Penzel T, Kantelhardt JW, Grote L, Peter JH, Bunde A. 2003. Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng*, 50 (10):1143-1151.

- Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T. 1988. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J*, 116 (5 Pt 1):1369-1373.
- Petrikis P, Tigas S, Tzallas AT, Papadopoulos I, Skapinakis P, Mavreas V. 2015. Parameters of glucose and lipid metabolism at the fasted state in drug-naive first-episode patients with psychosis: Evidence for insulin resistance. *Psychiatry Res:Psyed*1500090.
- Peupelmann J, Quick C, Berger S, Hocke M, Tancer ME, Yeragani VK, Bar KJ. 2009. Linear and non-linear measures indicate gastric dysmotility in patients suffering from acute schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33 (7):1236-1240.
- Piccirillo G, Quaglione R, Nocco M, Naso C, Moise A, Lionetti M, Di Carlo S, Marigliano V. 2002. Effects of long-term beta-blocker (metoprolol or carvedilol) therapy on QT variability in subjects with chronic heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 90 (10):1113-1117.
- Pohl R, Balon R, Jayaraman A, Doll RG, Yeragani V. 2003. Effect of fluoxetine, pemoline and placebo on heart period and QT variability in normal humans. *J Psychosom Res*, 55 (3):247-251.
- Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, Cerutti S. 2001. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng*, 48 (11):1282-1291.
- Procyshyn RM, Patel K, Thompson DL. 2004. Smoking, anticholinergics and schizophrenia. *Schizophr Res*, 67 (2-3):313-314.
- Rachow T, Berger S, Boettger MK, Schulz S, Guinjoan S, Yeragani VK, Voss A, Bär K-J. 2011. Nonlinear relationship between electrodermal activity and heart rate variability in patients with acute schizophrenia. *Psychophysiology*, 48 (10):1323-1332.
- Rechlin T. 1995. [The significance of heart rate analysis in psychiatric questions]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 63 (3):106-120.
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. 2000. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 355 (9209):1048-1052.

- Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M. 2003. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol*, 158 (2):135-143.
- Reyners AK, Hazenberg BP, Reitsma WD, Smit AJ. 2002. Heart rate variability as a predictor of mortality in patients with AA and AL amyloidosis. *Eur Heart J*, 23 (2):157-161.
- Richman JS, Moorman JR. 2000. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278 (6):H2039-2049.
- Ridker PM. 2009. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem*, 55 (2):209-215.
- Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. 2014. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front Psychiatry*, 5:137.
- Riva P, Martini G, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Chiandussi L, Veglio F. 2001. Obesity and autonomic function in adolescence. *Clin Exp Hypertens*, 23 (1-2):57-67.
- Robbins MA, Elias MF, Elias PK, Budge MM. 2005. Blood pressure and cognitive function in an African-American and a Caucasian-American sample: the Maine-Syracuse Study. *Psychosom Med*, 67 (5):707-714.
- Rohen J. 2001. Funktionelle Neuroanatomie. Schattauer.
- Rubin LS, Barry TJ. 1976. Amplitude of pupillary contraction as a function of intensity of illumination in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 11 (3):267-282.
- Ruiz-Padial E, Sollers JJ, 3rd, Vila J, Thayer JF. 2003. The rhythm of the heart in the blink of an eye: emotion-modulated startle magnitude covaries with heart rate variability. *Psychophysiology*, 40 (2):306-313.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S. 2010. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 123 (2-3):225-233.
- Ryan MC, Collins P, Thakore JH. 2003. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160 (2):284-289.

- Saha S, Chant D, McGrath J. 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 64 (10):1123-1131.
- Schmidt RF, Lang F, Thews G. 2004. *Physiologie des Menschen*. Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Schroder J, Essig M, Baudendistel K, Jahn T, Gerdson I, Stockert A, Schad LR, Knopp MV. 1999. Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: A study with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 9 (1):81-87.
- Schulz S, Koschke M, Bar KJ, Voss A. 2010. The altered complexity of cardiovascular regulation in depressed patients. *Physiol Meas*, 31 (3):303-321.
- Schulz S, Tupaika N, Berger S, Haueisen J, Bar KJ, Voss A. 2013. Cardiovascular coupling analysis with high-resolution joint symbolic dynamics in patients suffering from acute schizophrenia. *Physiol Meas*, 34 (8):883-901.
- Seeck A, Bar KJ, Haueisen J, Voss A. 2013a. Correlation between autonomic dysfunction and impaired microcirculation in patients with schizophrenia. *Biomed Tech (Berl)*.
- Seeck A, Rademacher W, Fischer C, Haueisen J, Surber R, Voss A. 2013b. Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion-interaction analysis of cardiac autonomic regulation. *Med Eng Phys*, 35 (3):376-382.
- Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. 2005. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*, 19 (2):187-194.
- Song T, Qu XF, Zhang YT, Cao W, Han BH, Li Y, Piao JY, Yin LL, Da Cheng H. 2014. Usefulness of the heart-rate variability complex for predicting cardiac mortality after acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*, 14:59.
- Sponheim SR, Iacono WG, Thuras PD, Nugent SM, Beiser M. 2003. Sensitivity and specificity of select biological indices in characterizing psychotic patients and their relatives. *Schizophr Res*, 63 (1-2):27-38.
- Steel RM, Whalley HC, Miller P, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM. 2002. Structural MRI of the brain in presumed carriers of genes for schizophrenia, their affected and unaffected siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72 (4):455-458.
- Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O,

- Birgisdottir B, Jonsson H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H, Stefansson K. 2002. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71 (4):877-892.
- Strassnig M, Harvey PD. 2013. Treatment of Obesity and Disability in Schizophrenia. *Innov Clin Neurosci*, 10 (7-8):15-19.
- Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B, Cesare AJ, Gibberman A, Wang X, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS. 2002. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71 (2):337-348.
- Su KP, Shen WW, Chuang CL, Chen KP, Chen CC. 2003. A pilot cross-over design study on QTc interval prolongation associated with sulpiride and haloperidol. *Schizophr Res*, 59 (1):93-94.
- Sweeting J, Duflou J, Semsarian C. 2013. Postmortem analysis of cardiovascular deaths in schizophrenia: a 10-year review. *Schizophr Res*, 150 (2-3):398-403.
- Thayer JF, Lane RD. 2000. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*, 61 (3):201-216.
- Thayer JF, Lane RD. 2007. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*, 74 (2):224-242.
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. 2010. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, 141 (2):122-131.
- Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, Sollers JJ, 3rd, Wager TD. 2012. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*, 36 (2):747-756.
- Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 2009. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374 (9690):620-627.

- Toichi M, Kubota Y, Murai T, Kamio Y, Sakihama M, Toriuchi T, Inakuma T, Sengoku A, Miyoshi K. 1999. The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*, 31 (2):147-154.
- Trepel M. 2008. *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. Urban & Fischer Verlag München Jena.
- Unsal C, Oran M, Tureli HO, Alpsoy S, Yesilyurt S, Arslan M, Topcu B, Karakaya O, Kurt E. 2013. Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9:1531-1537.
- Valenza G, Nardelli M, Bertschy G, Lanata A, Barbieri R, Scilingo EP. 2014. Maximal-radius multiscale entropy of cardiovascular variability: a promising biomarker of pathological mood states in bipolar disorders. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014:6663-6666.
- Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J, Lehtonen J. 2003. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology*, 40 (5):716-726.
- Van Horn JD, McManus IC. 1992. Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle:brain ratio (VBR). *Br J Psychiatry*, 160:687-697.
- van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. 1993. Heart rate variability. *Ann Intern Med*, 118 (6):436-447.
- Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, Correll CU, De Herdt A, Probst M, De Hert M. 2013. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry*, 12 (3):240-250.
- Vancampfort D, Rosenbaum S, Probst M, Soundy A, Mitchell AJ, De Hert M, Stubbs B. 2015. Promotion of cardiorespiratory fitness in schizophrenia: a clinical overview and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 132 (2):131-143.
- Vieweg WV. 2002. Mechanisms and risks of electrocardiographic QT interval prolongation when using antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*, 63 Suppl 9:18-24.
- Virtanen R, Jula A, Kuusela T, Helenius H, Voipio-Pulkki LM. 2003. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. *J Hum Hypertens*, 17 (3):171-179.

- Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. 2011. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*, 15 (1):37-46.
- Voss A. 2005. Symbolic dynamics - a powerful tool in non-invasive biomedical signal processing.
- Voss A, Fischer C, Schroeder R, Figulla HR, Goernig M. 2010. Segmented Poincare plot analysis for risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Methods Inf Med*, 49 (5):511-515.
- Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, Witt A, Wessel N, Saperin P, Osterziel KJ, Schurath R, Dietz R. 1996. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*, 31 (3):419-433.
- Weinberg CR, Pfeifer MA. 1984. An improved method for measuring heart-rate variability: assessment of cardiac autonomic function. *Biometrics*, 40 (3):855-861.
- Williams LM, Das P, Liddell BJ, Olivieri G, Peduto AS, David AS, Gordon E, Harris AW. 2007. Fronto-limbic and autonomic disjunctions to negative emotion distinguish schizophrenia subtypes. *Psychiatry Res*, 155 (1):29-44.
- Williams LM, Das P, Harris AW, Liddell BB, Brammer MJ, Olivieri G, Skerrett D, Phillips ML, David AS, Peduto A, Gordon E. 2004. Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161 (3):480-489.
- Winterer G, Coppola R, Egan MF, Goldberg TE, Weinberger DR. 2003. Functional and effective frontotemporal connectivity and genetic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 54 (11):1181-1192.
- Wirshing DA. 2004. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 18:13-26.
- Wittling W, Block A, Schweiger E, Genzel S. 1998. Hemisphere asymmetry in sympathetic control of the human myocardium. *Brain Cogn*, 38 (1):17-35.
- Wong ND. 2014. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol*, 11 (5):276-289.
- Yeragani VK, Sree Hari Rao V. 2006. Patterns of oscillatory behavior in different human systems: a special reference to psychiatry and techniques to quantify such patterns. *Bipolar Disord*, 8 (5 Pt 1):421-422.

- Yeragani VK, Radhakrishna RK, Tancer M, Uhde T. 2002. Nonlinear measures of respiration: respiratory irregularity and increased chaos of respiration in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*, 46 (3):111-120.
- Yeragani VK, Tancer M, Seema KP, Josyula K, Desai N. 2006. Increased pulse-wave velocity in patients with anxiety: implications for autonomic dysfunction. *J Psychosom Res*, 61 (1):25-31.
- Yeragani VK, Pohl R, Bar KJ, Chokka P, Tancer M. 2007. Exaggerated beat-to-beat R amplitude variability in patients with panic disorder after intravenous isoproterenol. *Neuropsychobiology*, 55 (3-4):213-218.
- Yotsukura M, Koide Y, Fujii K, Tomono Y, Katayama A, Ando H, Suzuki J, Ishikawa K. 1998. Heart rate variability during the first month of smoking cessation. *Am Heart J*, 135 (6 Pt 1):1004-1009.
- Zahn TP, Carpenter WT, Jr., McGlashan TH. 1981. Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: I. method and comparison with normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, 38 (3):251-258.
- Ziv J, Lempel A. 1977. Universal algorithm for sequential data compression.

9 Anhang

Erhebungsmaterialien

Das strukturierte Interview zur Einschätzung von Positiv- und Negativsymptomatik (SAPS und SANS)

SAPS (Scale of the Assessment of Positive Symptoms)

Score	Bewertung der Positivsymptomatik
0	keine Symptomatik
1	fragliche Symptomatik
2	leicht: eindeutig einmal pro Woche vorhandene, aber sehr selten auftretende Symptomatik, die mitunter vom Patienten in Zweifel gezogen wird
3	mäßig: recht lebhaft, gelegentlich auftretende Symptomatik, die den Patienten in gewissem Ausmaß quält
4	ausgeprägt: sehr lebhaft, häufig auftretende und das Leben des Patienten stark beeinflussende Symptomatik
5	schwer: die Symptomatik tritt täglich auf, sie ist bizarr, ungewöhnlich, sehr lebhaft und äußerst störend

Halluzinationen

1. *Akustische Halluzinationen (außer kommentierende bzw. dialogische Stimmen):*

Haben Sie in den letzten Wochen Stimmen oder andere Geräusche gehört, auch wenn niemand in der Nähe war? Was haben die Stimmen gesagt? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

2. *Kommentierende Stimmen:* Haben Sie in den letzten Wochen Stimmen oder andere Geräusche gehört, die Ihr Tun oder Ihre Gedanken mit Kommentaren begleitet haben? Was haben sie gesagt? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

3. *Dialogische Stimmen:* Haben Sie zwei oder mehrere Stimmen miteinander reden gehört? Was haben sie gesagt? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

4. *Leibliche oder taktile Halluzinationen*: Haben Sie in der letzten Woche ein Brennen oder andere seltsame Empfindungen in Ihrem Körper verspürt? Welche waren es? Hatten Sie das Gefühl, dass sich dabei Form und Größe Ihres Körpers verändert? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

5. *Olfaktorische Halluzinationen*: Hatten Sie im letzten Monat merkwürdige Gerüche wahrgenommen, die andere nicht bestätigen konnten? Wenn ja, wie häufig traten diese auf?

6. *Optische Halluzinationen*: Hatten Sie im letzten Monat Visionen oder sahen Sie Dinge, die andere nicht sehen konnten? Was haben Sie gesehen? Trat dies beim Einschlafen oder Aufwachen auf? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

7. *Globalbeurteilung des Schweregrades der Halluzination*: Grundlage der Globalbeurteilung sind Dauer und Schweregrad, Intensität der Beschäftigung, Überzeugungsgrad und Auswirkungen auf die Handlungen des Patienten. Zu beachten ist das Ausmaß, in dem die Halluzinationen als bizarr oder ungewöhnlich zu betrachten sind. Außerdem sollen bisher nicht berücksichtigte Sinnestäuschungen in diese Bewertung eingehen.

Wahnerleben

8. *Verfolgungswahn*: Hatten Sie in der letzten Woche Schwierigkeiten im Umgang mit anderen Menschen? Hatten Sie das Gefühl, dass andere gegen Sie sind? Hat im letzten Monat jemand versucht, Ihnen Schaden zuzufügen?

9. *Eifersuchtswahn*: Hatten Sie im letzten Monat befürchtet, dass Ihr Partner untreu war? Welche Beweise hatten Sie?

10. *Schuld oder Versündigungswahn*: Hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, etwas Schreckliches getan zu haben, wofür Sie eine Strafe verdienen?

11. *Größenwahn*: Sind Sie ein ungewöhnlicher Mensch? Haben Sie besondere Kräfte oder Fähigkeiten? Glaubten Sie dies während des letzten Monats? Glauben Sie, dass Sie Großes erreichen werden?

12. *Religiöser Wahn*: Sind Sie ein religiöser Mensch? Welche religiöse Erziehung hatten Sie als Kind? Hatten Sie im letzten Monat ungewöhnliche religiöse Erlebnisse?

13. *Körperbezogener Wahn*: Stimmte etwas mit Ihrem Körper nicht? Hatten Sie dafür im letzten Monat einen Hinweis? Haben Sie im letzten Monat eine Veränderung Ihres Aussehens bemerkt?

14. *Beziehungsideen und Beziehungswahn*: Hatten Sie im letzten Monat beim Betreten des Raumes einmal den Eindruck, dass Menschen über Sie sprechen? Hatten Sie in Zeitschriften oder im Fernsehen etwas gesehen, das sich offenbar auf Sie bezog? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

15. *Kontrollwahn*: Hatten Sie im letzten Monat das Gefühl gehabt, von einer fremden Kraft von außen gesteuert zu werden? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

16. *Gedankenlesen*: Hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass andere Menschen Ihre Gedanken lesen können? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

17. *Gedankenausbreitung*: Hatten Sie im letzten Monat Ihre Gedanken laut werden gehört, als wären die Stimmen außerhalb des Kopfes? Hatten Sie das Gefühl, dass sich Ihre Gedanken ausbreiten, so dass andere Menschen sie hören können? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

18. *Gedankeneingebung*: Hatten Sie in der letzten Woche das Gefühl, dass Ihnen Gedanken von fremder Hand eingegeben wurden? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

19. *Gedankenentzug*: Hatten Sie in der letzten Woche das Gefühl, dass Ihnen Gedanken von einer fremden Macht entzogen worden sind? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

20. *Globalbeurteilung des Schweregrades des Wahnerlebens*: Grundlage der Globalbeurteilung sind Dauer und Schweregrad, Intensität der Beschäftigung, Überzeugungsgrad und Auswirkungen auf die Handlungen des Patienten. Zu beachten ist, inwieweit das Wahnerleben als bizarr oder ungewöhnlich angesehen werden kann. Bisher nicht berücksichtigte Wahnerlebnisse sollen in diese Bewertung eingehen.

Bizarres Verhalten

21. *Kleidung und Erscheinungsbild*: Hat sich an Ihrem Äußerem etwas Ungewöhnliches verändert? Wie war das im letzten Monat?

22. *Soziales und sexuelles Verhalten*: Haben Sie im letzten Monat etwas getan, das anderen ungewöhnlich erschien oder die Aufmerksamkeit auf Sie gelenkt hat?

23. *Aggressives und agitiertes Verhalten*: Haben Sie im letzten Monat irgendetwas unternommen, um Tieren und Menschen Schaden zuzufügen? Waren Sie zornig auf jemanden? Haben Sie diesbezüglich etwas unternommen?

24. *Repetitives oder Stereotypes*: Gab es im letzten Monat Dinge, die Sie immer wieder tun mussten?

25. *Globalbeurteilung des Schweregrades bizarrer Verhaltensweisen*: Zu berücksichtigen sind Art des Verhaltens, das Ausmaß seiner Abweichung von den sozialen Normen, das Ausmaß der Einsicht des Patienten in sein abweichendes Verhalten und das Ausmaß, in welchem das Verhalten eindeutig bizarr ist.

Positive formale Denkstörungen

26. *Entgleisung (Assoziationslockerung)*: spontanes Sprechen, bei dem die Gedanken von einem Thema zum anderen abgleiten, das in einem klaren, aber schiefen Zusammenhang steht oder keinen Zusammenhang erkennen lässt; einzelne Aussagen können nebeneinander gestellt sein, ohne einen Bedeutungszusammenhang zu besitzen; der Kranke kann isosynkretisch von einem Bezugsrahmen zu einem anderen wechseln; das ursprüngliche Denkziel kommt abhanden

27. *Danebenreden*: danebenliegende, tangential oder sogar irrelevante Beantwortung einer Frage; die Antwort kann einen losen Bezug zur Frage haben, aber auch ohne jeden thematischen Zusammenhang sein; das Konzept des Danebenredens bezieht sich nur auf die Beantwortung von Fragen, nicht jedoch auf Übergänge beim spontanen Reden

28. *Inkohärenz (Zerfahrenheit, Wortsalat, Schizophasie)*: zeitweise Veränderung der Sprache bis zur Unverständlichkeit; Inkohärenz geht oft mit Entgleisungen einher; Unterscheidungsmerkmal ist die Störung innerhalb eines Satzes, wobei Wörter oder Satzteile zusammenhangslos verbunden werden

29. *Unlogisches Denken*: Sprechmuster, bei dem unlogische Schlüsse gezogen werden; Ergebnis sind nicht folgerichtige Aussagen; induktive Schlüsse, die auf falschen Prämissen ohne echte Wahnvorstellungen beruhen

30. *Umständliches Denken*: ein Sprachmuster, welches indirekt und nur auf Umwegen sein Ziel erreicht; beim Versuch etwas zu erklären, verliert sich der Patient in Einzelheiten und macht mitunter Nebenbemerkungen; Denkziel wird jedoch erreicht, wenn man dem Patient erlaubt, lange genug zu sprechen

31. *Rededrang*: durchschnittliches und im Vergleich zu den sozialen Gepflogenheiten vermehrtes spontanes Sprechen; der Patient redet rasch, lässt sich nur schwer unterbrechen; einige Sätze werden nicht beendet, um eine neue Idee aufzugreifen

32. *Ablenkbarkeit*: während einer Diskussion oder eines Interviews hört der Patient mitten in einem Satz auf zu sprechen, wechselt das Thema auf Grund des eben erlebten Reizes

33. *Klangassoziationen*: Sprachmuster, bei dem die Auswahl der Wörter mehr vom Klang als von der Bedeutung bestimmt wird, so dass die Verständlichkeit der Rede schlechter wird

34. *Globalbeurteilung positiver formaler Denkstörungen*: Der Interviewer muss bei der Bewertung den Typ der Störung, das Ausmaß der Beeinträchtigung der Kommunikationsfähigkeit des Patienten, die Häufigkeit des Auftretens und den Schweregrad der Denkstörung berücksichtigen.

SANS (Scale of the Assessment of Negative Symptoms)

Score	Bewertung der Negativsymptomatik
0	normaler (unauffälliger) Befund
1	fragliche Symptomatik
2	leichte Symptomatik
3	mäßige Symptomatik
4	deutliche Symptomatik
5	schwere Symptomatik

Affektverflachung oder Affektstarrheit

1. *Starrer Gesichtsausdruck*: das Gesicht des Patienten erscheint hölzern; der Gesichtsausdruck wechselt weniger, als es der gefühlsmäßige Inhalt des Gespräches erwarten lässt

2. *Verminderte Spontanbewegung*: der Patient zeigt wenig oder keine Spontanbewegung, wie z.B. das Wechseln der Sitzhaltung, Bewegung von Händen oder Beinen

3. *Armut der Ausdrucksbewegungen*: der Patient benutzt seinen Körper nicht als Ausdrucksmittel, durch z.B. Handbewegungen

4. *Geringer Augenkontakt*: der Patient vermeidet Blickkontakt, schaut selbst beim Sprechen durch den Untersucher hindurch
5. *Fehlende affektive Auslenkbarkeit*: dem Patienten misslingt es, situationsadäquat zu lächeln oder zu lachen
6. *Unangemessener Affekt*: der Affekt ist nicht flach oder abgestumpft, sondern unangemessen und widerspruchsvoll
7. *Mangel an sprachlicher Ausdrucksfähigkeit*: dem Patienten misslingt ein normales sprachliches Betonungsmuster, weitgehend monotone Sprache
8. *Globale Beurteilung der affektiven Verminderung*: Die Globalbeurteilung sollte sich auf den allgemeinen Schweregrad der Affektverflachung und Affektstarrheit beziehen, wie Teilnahmslosigkeit, Augenkontakt, Gesichtsausdruck (Mimik) und monotone Sprache.

Alogie

9. *Verarmung der Sprechweise*: die Antwort ist in Umfang und Differenzierung eingeschränkt, einsilbig, konkretistisch, unpräzise.
10. *Verarmung des Gesprächsinhaltes*: die Antworten enthalten wenig oder keinen konkreten Inhalt, sind banalisiert oder zu verallgemeinernd
11. *Gedankenabreißen*: der Patient berichtet spontan oder auf Nachfrage, dass seine Gedanken plötzlich weg sind
12. *Erhöhte Antwortlatenz*: der Patient braucht unverhältnismäßig lange, um Fragen zu beantworten; bei Nachfragen zeigt sich jedoch, dass der Patient die Frage aufgefasst hat
13. *Globalbeurteilung der Alogie*: Beurteilt werden soll die Verarmung des Sprechens und des Gesprächsinhaltes.

Abuli-Apathie

14. *Pflege und Hygiene*: der Patient vernachlässigt seine Kleidung und seine Körperpflege
15. *Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung*: der Patient muss zur Arbeits- und Beschäftigungs-therapie angehalten werden oder weigert sich, dort hinzugehen; nimmt nicht an den Aktivitäten der Station teil
16. *Körperliche Energielosigkeit*: der Patient tendiert zu körperlicher Trägheit, sitzt Stunden nur da, ohne spontane Aktivitäten zu unternehmen

17. *Globalbeurteilung*: Bei Vorhandensein von 1-2 auffallenden Symptomen sollte nur deren Ausprägungsgrad beurteilt werden.

Anhedonie-sozialer Rückzug

18. *Freizeitvergnügen und Aktivitäten*: der Patient hat wenig oder keine Interessen, Aktivitäten oder Hobbys; sowohl Qualität als auch Quantität sollen beurteilt werden

19. *Sexuelles Interesse*: der Patient berichtet über nachlassende Libido oder unbefriedigende sexuelle Kontakte

20. *Fähigkeit, Intimitäten und Nähe zu fühlen*: der Patient ist unfähig, zu einer Kontaktperson eine persönliche Beziehung aufzubauen und/oder aufrechtzuerhalten, insbesondere seinem Partner oder seiner Familie gegenüber

21. *Verhältnis zu Verwandten und Freunden*: der Patient hat wenige oder keine Freunde; zieht es vor, alleine zu sein.

22. *Globale Beurteilung von Anhedonie-sozialem Rückzug*: Beurteilt werden soll der allgemeine Schweregrad des Anhedonie-sozialen Rückzug-Komplexes unter Berücksichtigung von Alter und sozialem Status.

Aufmerksamkeit

23. *Soziale Unaufmerksamkeit*: der Patient scheint desinteressiert und unaktiviert; er wirkt abwesend

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Alexander Refisch
Geburtsdatum: 01.10.1986
Geburtsort: Köln

Schulbildung:

Juli 1993 – Juni 1997 Gemeinschaftsgrundschule der Stadt Kerpen
in Horrem
August 1997 – Mai 2006 Gymnasium der Stadt Kerpen
Juni 2006 Abitur

Studium:

April 2008 – Oktober 2014 Medizinstudium an der Friedrich-Schiller-
Universität Jena
Oktober 2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruf:

Seit März 2015 Assistenzarzt in der Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie des Universitätsklinikums
Jena

Jena,

Alexander Refisch

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär für das Überlassen des Themas und die exzellente Betreuung dieser Arbeit bedanken. In zahllosen anregenden Gesprächen haben Sie es geschafft mein Interesse an dem Thema zu bekräftigen. Nie haben Sie sich anmerken lassen, wenn ich mal zu einer unpassenden Zeit oder mit einem unüberlegten Anliegen an Sie herangetreten bin. Auch wenn es mal schwere Phasen gab, haben Sie mich weiter unterstützt, mich wieder motiviert und mir geholfen diese Arbeit fertigzustellen. Das habe ich nie als selbstverständlich angesehen. Herzlichen Dank.

Mein Dank gilt ferner allen Mitgliedern der Psychiatric Brain & Body Research Group, die ein äußerst angenehmes Arbeitsumfeld geschaffen haben. Insbesondere möchte ich dabei Andy Schumann danken für kompetenten Rat und Hilfe in zahlreichen Angelegenheiten und Herrn Dr. Berend Malchow für die konstruktiven und wertvollen inhaltlichen Anmerkungen beim Korrekturlesen.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinen Freunden Fabian und Ha-yeun, die stets ein offenes Ohr für meine Probleme hatten und mich immer wieder aufgerichtet haben. Ihr könnt euch nicht vorstellen, wie wichtig dieser Rückhalt für mich war.

Herzlicher Dank gilt auch meiner Freundin Frieda. Ich weiß, dass du Dankbarkeit in solcher Weise nicht leiden kannst, dennoch Danke für deine ehrliche Meinung, emotionale Unterstützung und grenzenloses Verständnis.

Selbstverständlich geht mein tief empfundener Dank aber auch an meine Eltern, die mir das Studium durch ihre Großzügigkeit ermöglicht haben. Mir ist bewusst, dass ich mich sehr glücklich schätzen darf, Eltern wie euch zu haben. Ich hoffe, euch auch nur einen Bruchteil dessen zurückgeben zu können, was ihr für mich alles getan habt. Ein ganz besonderer Dank gilt auch meiner Schwester, die mit ihrer Zuversicht, ihrem Vertrauen und ihrer Warmherzigkeit immer für mich da war.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena,

Alexander Refisch