

**Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie**

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Marcel Romanos

**Untersuchung der kardialen autonomen Regulation anhand der Herzfrequenzvariabilität
bei depressiven Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu gesunden Kontrollen - eine
Pilotstudie mit Querschnitts- und Längsschnittanalysen**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Marie Häußler

aus Würzburg

Würzburg, September 2017

Referent bzw. Referentin: Prof. Dr. med. Marcel Romanos

Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. med. Christian P. Speer

Dekan: Prof. Dr. med Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Depressionen im Kindes- und Jugendalter	3
1.2.1	Epidemiologie depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter.....	3
1.2.2	Klassifikation der depressiven Störungen.....	4
1.2.2.1	Depressive Störungen nach ICD-10	4
1.2.2.2	Definition der depressiven Episode nach DSM-IV	5
1.2.3	Komorbide Störungen im Kindes- und Jugendalter	7
1.3	Herzfrequenzvariabilität als Maß der kardialen autonomen Funktion	7
2	Stand der Forschung.....	9
2.1	Herzfrequenzvariabilität als Parameter der kardialen autonomen Funktion.....	9
2.1.1	Physiologische Grundlagen der Herzfrequenz und ihrer Variabilität ..	9
2.1.2	Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität für den Organismus	11
2.2	Methodik zur Untersuchung der kardialen autonomen Funktion.....	14
2.2.1	Herzfrequenz.....	14
2.2.2	Herzfrequenzvariabilität	15
2.2.2.1	Herzfrequenzvariabilität des Zeitbereichs	15
2.2.2.2	Herzfrequenzvariabilität des Frequenzbereichs.....	17
2.2.2.3	Vergleich Frequenzbereich und Zeitbereich.....	19
2.2.3	Mögliche Einflussfaktoren auf die Herzfrequenzvariabilität	21
2.3	Kardiale autonome Funktion bei Depressionen	22
2.3.1	Depression als kardiovaskulärer Risikofaktor.....	23
2.3.2	Veränderung der kardialen autonomen Funktion bei Depressionen ..	24

2.3.2.1	Veränderung der Herzfrequenz	24
2.3.2.2	Veränderung der HRV bei Depressionen im Erwachsenenalter ..	26
2.3.2.3	Veränderung der HRV bei Depressionen im Kindes- und Jugendalter	29
2.3.3	Einfluss einer antidepressiven Therapie auf die kardiale autonome Funktion.....	32
2.3.3.1	Einfluss einer medikamentösen, antidepressiven Therapie.....	32
2.3.3.2	Einfluss einer Psychotherapie	35
2.3.3.3	Einfluss einer Symptombesserung und einer Remission.....	35
2.4	Zusammenfassung.....	36
2.5	Fragestellung und Hypothesen.....	38
3	Material und Methodik.....	39
3.1	Die Stichprobe.....	39
3.1.1	Die Ein- und Ausschlusskriterien.....	40
3.1.2	Diagnostische Verfahren.....	41
3.1.3	Merkmale der Stichprobe	42
3.1.3.1	Merkmale der Gruppe 1 - Patienten ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T0	42
3.1.3.2	Merkmale der Gruppe 1 zum Zeitpunkt T1	44
3.1.3.3	Merkmale der Gruppe 2 - Patienten mit antidepressiver Medikation	45
3.1.3.4	Merkmale der Gruppe 3 - Gesunde Kontrollen	47
3.2	Verfahren zur Datenerhebung.....	48
3.2.1	Einschlussverfahren	48
3.2.2	Durchführung der Untersuchung	49
3.2.2.1	Routine-Blutentnahme	50

3.2.2.2	Verwendete Fragebögen und Instrumente.....	50
3.2.2.2.1	Der Anamnesebogen zur Erfassung körperlicher Vorerkrankungen	50
3.2.2.2.2	Das Diagnostische Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (Kinder-DIPS).....	50
3.2.2.2.3	Das Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ) ..	51
3.2.2.2.4	Das Beck Depressions-Inventar II (BDI-II)	52
3.2.2.2.5	Die Child Behavior Checklist (CBCL).....	53
3.2.2.2.6	Der Culture Fair Intelligence Test 20-R (CFT20-R).....	54
3.2.2.3	Messung der Herzfrequenzvariabilität.....	54
3.2.2.3.1	Geräte und Software	54
3.2.2.3.2	Ableitung des Langzeit-EKGs	55
3.2.2.3.3	Auswertung des Langzeit-EKGs	56
3.3	Untersuchungsplan	58
3.4	Statistische Auswertung	59
4	Ergebnisse.....	60
4.1	Untersuchung demographischer Unterschiede zwischen den Gruppen...	60
4.2	Hypothesentestung der Querschnittsanalyse.....	60
4.2.1	Hypothese 1: Depressive Patienten ohne Medikation, mit Medikation und gesunde Kontrollen unterscheiden sich in ihrer mittleren Herzfrequenz	61
4.2.2	Hypothese 2: Unmedizierte Patienten, medizierte Patienten und gesunde Kontrollen unterscheiden sich in ihrer Herzfrequenzvariabilität.	62
4.3	Hypothesentestung der Längsschnittanalyse.....	65
4.3.1	Hypothese 3: Im Verlauf einer antidepressiven Therapie kommt es zu einer Veränderung der Herzfrequenz bei depressiven Kindern und Jugendlichen.....	65

4.3.2	Hypothese 4: Im Verlauf einer antidepressiven Therapie kommt es zu einer Veränderung der Herzfrequenzvariabilität bei depressiven Kindern und Jugendlichen.....	67
5	Diskussion.....	70
5.1	Unterschiede der kardialen autonomen Regulation zwischen depressiven Patienten ohne und depressiven Patienten mit antidepressiver Medikation sowie gesunden Kontrollen.....	70
5.2	Änderung der kardialen autonomen Regulation bei depressiven Patienten im Therapieverlauf.....	73
5.3	Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse.....	75
5.3.1	Einschränkungen der Studie.....	75
5.3.1.1	Studiengröße.....	75
5.3.1.2	Komorbiditäten.....	76
5.3.1.3	Methodische Schwächen.....	77
5.3.2	Stärken der Studie.....	78
6	Ausblick.....	80
7	Zusammenfassung.....	83
8	Abkürzungsverzeichnis.....	85
9	Tabellen.....	87
10	Fragebögen.....	94
11	Literaturverzeichnis.....	95

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht über die HRV-Parameter des Zeitbereichs gemäß den Standards der Task Force (1996)	16
Tabelle 2 Übersicht über die HRV-Parameter des Frequenzbereichs gemäß den Standards der Task Force (1996)	18
Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien der Gruppe 1 – depressive Probanden ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T0	40
Tabelle 4 Diagnosenübersicht Gruppe 1 – depressive Probanden ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T0	43
Tabelle 5 Ergebnisse Fragebögen Gruppe 1 – depressive Probanden ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T0	44
Tabelle 6 Ergebnisse Fragebögen Gruppe 1 – depressive Probanden ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T1	45
Tabelle 7 Diagnosenübersicht Gruppe 2 – depressive Probanden mit antidepressiver Medikation zum Zeitpunkt T0	46
Tabelle 8 Medikation Gruppe 2 – depressive Probanden mit antidepressiver Medikation zum Zeitpunkt T0	46
Tabelle 9 Ergebnisse Fragebögen Gruppe 2 – depressive Probanden mit antidepressiver Medikation zum Zeitpunkt T0	47
Tabelle 10 Ergebnisse Fragebögen Gruppe 3 - gesunde Kontrollen.....	48
Tabelle 11 Schwellenwerte BDI-II	52
Tabelle 12 Übersicht Langzeit-EKG-Parameter im Querschnitt.....	60
Tabelle 13 Übersicht Langzeit-EKG-Parameter im Längsschnitt.....	65
Tabelle 14 Studienübersicht: HRV bei Erwachsenen mit einer depressiven Störung	87
Tabelle 15 Studienübersicht: HRV in Kurzzeit-Aufzeichnungen bei Kindern und Jugendlichen mit einer depressiven Störung	89
Tabelle 16 Übersicht Diagnosen & Medikamente Gruppe 1 – depressive Patienten ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T0.....	90
Tabelle 17 Übersicht Diagnosen & Medikamente Gruppe 2 – Depressive Patienten mit antidepressiver Medikation zum Zeitpunkt T0	91

Tabelle 18 Zusammensetzung der DIPS-Diagnosen gemäß DSM-IV in Gruppe 1 zum Zeitpunkt T0.....	92
Tabelle 19 Zusammensetzung der DIPS-Diagnosen gemäß DSM-IV in Gruppe 1 zum Zeitpunkt T1.....	92
Tabelle 20 Zusammensetzung der DIPS-Diagnosen gemäß DSM-IV in Gruppe 2	93
Tabelle 21: Fragen Anamnesebogen	94
Abbildung 1 Zentrale Steuerung der kardialen autonomen Funktion.....	13
Abbildung 2 EKG-Anlageschema „5 Elektroden, 3-Kanal“	56
Abbildung 3 Vergleich der mittleren Herzfrequenz zwischen unmedizierten Patienten, medizierten Patienten und gesunden Kontrollen.....	61
Abbildung 4 Vergleich der SDNN zwischen unmedizierten Patienten, medizierten Patienten und gesunden Kontrollen	62
Abbildung 5 Vergleich der SDANN zwischen unmedizierten Patienten, medizierten Patienten und gesunden Kontrollen	63
Abbildung 6 Vergleich des rMSSD zwischen unmedizierten Patienten, medizierten Patienten und gesunden Kontrollen	64
Abbildung 7 Vergleich der mittleren Herzfrequenz bei Patienten ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T0 und zum Zeitpunkt T1 nach 3 Monaten Therapie.....	66
Abbildung 8 Vergleich der SDNN bei Patienten ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T0 und zum Zeitpunkt T1 nach 3 Monaten Therapie.....	67
Abbildung 9 Vergleich der SDANN bei Patienten ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T0 und zum Zeitpunkt T1 nach 3 Monaten Therapie.....	68
Abbildung 10 Vergleich des RMSSD bei Patienten ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T0 und zum Zeitpunkt T1 nach 3 Monaten Therapie.....	69

Untersuchung der kardialen autonomen Regulation anhand der Herzfrequenzvariabilität bei depressiven Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu gesunden Kontrollen - eine Pilotstudie mit Querschnitts- und Längsschnittanalysen

1 Einleitung

1.1 Einführung

„Mein Herz ist gebrochen“ - „Herzschmerz“ - „Mir wird das Herz schwer“ - Redewendungen wie diese belegen, dass Menschen schon lange einen Zusammenhang zwischen ihrem Herzen und ihrer Gemütsverfassung herstellen. Auch in der Medizin gibt es zunehmend Bestrebungen, das Zusammenspiel von Psyche und Herz zu erforschen. So wurde in vielen Studien ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen Depressionen und Herzerkrankungen gezeigt (Glassman, 2007). Ein möglicher Mechanismus hierfür ist eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilität (HRV), die bei depressiven Erwachsenen beobachtet wurde (Penninx, Milaneschi, Lamers & Vogelzangs, 2013; Wood, 2014). Die Herzfrequenzvariabilität, die im Elektrokardiogramm gemessen werden kann, gilt als Maß für die kardiale autonome Funktion (Stein, Bosner, Kleiger & Conger, 1994) und zugleich als Marker für die Fähigkeit des Organismus zur Emotionsregulation (Thayer & Lane, 2009).

Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Depressionen und kardialen Fehlfunktionen und Erkrankungen ist von großer Relevanz. Depressive Störungen gehören weltweit zu den häufigsten psychischen Erkrankungen mit einer steigenden Prävalenz und damit verbundenen sehr hohen ökonomischen, gesellschaftlichen und persönlichen Kosten (Richards, 2011). Auch im Kindes- und

Jugendalter gehören Depressionen zu den häufigsten psychischen Störungen (Costello, Erkanli & Angold, 2006) und setzen sich häufig ins Erwachsenenalter fort (Lewinsohn, Rohde, Klein & Seeley, 1999; Rohde, Lewinsohn, Klein, Seeley & Gau, 2013; Weissman, Wolk, Goldstein & et al., 1999; Weissman, Wolk, Wickramaratne & et al., 1999). Forschung, Behandlung und vor allem Prävention von affektiven Störungen sollten sich folglich besonders auf Kindheit und Jugend konzentrieren (Bosch, Riese, Ormel, Verhulst & Oldehinkel, 2009; Costello et al., 2002; Thapar, Collishaw, Pine & Thapar, 2012).

Bisher bezog sich die Forschung über die Zusammenhänge zwischen Depressionen und der kardialen Funktion bzw. Dysfunktion jedoch vor allem auf Erwachsene. Auch wenn sich erste Hinweise finden, dass auch bei Kindern und Jugendlichen mit Depressionen Veränderungen der kardialen autonomen Regulation zu beobachten sind (Koenig, Kemp, Beauchaine, Thayer & Kaess, 2016), ist die Datenlage diesbezüglich eher dürftig. Insbesondere gibt es noch keine Studie, die sich mit Veränderungen der HRV im Langzeit-EKG bei depressiven Kindern und Jugendlichen beschäftigt.

Daher wurde an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Würzburg eine Pilotstudie zur Untersuchung der kardialen autonomen Funktion mittels Herzfrequenzvariabilität im Langzeit-EKG bei depressiven Kindern und Jugendlichen durchgeführt, die Gegenstand dieser Arbeit sein soll. Geprüft wurde hierbei, ob depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter mit einer gestörten kardialen autonomen Regulation in Form einer verminderten HRV und einer erhöhten Herzfrequenz vergesellschaftet sind. Zudem wurde der Einfluss einer antidepressiven Therapie untersucht.

Die Ergebnisse der Studie zeigen zusammenfassend, dass depressive Kinder und Jugendliche im Vergleich zu gesunden eine signifikant höhere mittlere Herzfrequenz aufweisen. Zudem hatten sie leicht verminderte HRV-Parameter, wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war. Eine Veränderung der HRV oder der Herzfrequenz im Therapieverlauf konnte nicht belegt werden.

Weitere größere Studien sind nötig, um die genauen Zusammenhänge zwischen Depressionen und Veränderungen der kardialen autonomen Funktion im Kindes- und Jugendalter zu erforschen und in Zukunft möglicher Weise therapeutisch nutzen zu können.

1.2 Depressionen im Kindes- und Jugendalter

Zunächst soll ein kurzer Überblick über die Epidemiologie und Einteilung sowie über relevante Begleitaspekte depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter gegeben werden.

1.2.1 Epidemiologie depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter

Entsprechend dem Global Burden of Disease 2010 sind Depressionen eine der häufigsten Gründe für Krankheit und Behinderung und nahmen in den letzten Dekaden stark zu (Murray et al., 2012; Vos et al., 2012). Man geht davon aus, dass Depressionen und ischämische Herzerkrankungen bis 2030 neben Infektionen durch das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) den größten Anteil der Disability Adjusted Life Years (DALY) ausmachen werden (Mathers & Loncar, 2006).

Bei Kindern und Jugendlichen gehören depressive Störungen mit einer Punktprävalenz von 2.8 % bei Kindern und 5.7 % bei Jugendlichen entsprechend einer Metaanalyse von 35 internationalen epidemiologischen Studien zu den häufigsten psychischen Krankheiten (Costello et al., 2006). Depressive Störungen nehmen mit der Pubertät an Häufigkeit zu (Remschmidt, 2011) und zwar insbesondere bei Mädchen (Costello, Mustillo, Erkanli, Keeler & Angold, 2003). Während vor der Pubertät mehr Jungen betroffen sind, leiden nach der Pubertät mehr Mädchen unter Depressionen (Remschmidt, 2011). In der Metaanalyse von Costello et al. fand sich bei Mädchen insgesamt eine höhere Prävalenz depressiver Störungen als bei Jungen (Costello et al., 2006). Kinder und Jugendliche mit Depressionen haben ein großes Risiko, auch im Erwachsenenalter darunter zu leiden (Fombonne, Wostear, Cooper, Harrington & Rutter, 2001; Lewinsohn et al., 1999; Rohde et al., 2013; Weissman, Wolk, Goldstein, et al., 1999; Weissman, Wolk,

Wickramaratne, et al., 1999). Es ist daher von großer Bedeutung, sich mit der Entwicklung von Depressionen im Jugendalter auseinander zu setzen (Bosch, Riese, Ormel, et al., 2009; Costello et al., 2002; Thapar et al., 2012).

1.2.2 Klassifikation der depressiven Störungen

Unter dem Überbegriff „Depression“ versteht man verschiedene Krankheitsbilder mit unterschiedlichen Ursachen, Verläufen und Therapien. Sie haben drei Kernsymptome gemein: eine traurige Grundstimmung, eine Denkhemmung sowie eine Hemmung der Handlungsfunktionen. Daneben können vielfältige weitere Symptome auftreten (Remschmidt, 2011).

Bei Kindern und Jugendlichen gelten dieselben Kernsymptome einer depressiven Episode wie bei Erwachsenen. Allerdings verändern sich manche charakteristischen Symptome und sind je nach Alter unterschiedlich gewichtet. Gerade bei Kindern kommen Symptome wie körperliche Beschwerden, Reizbarkeit und sozialer Rückzug besonders häufig vor. Bei Jugendlichen und Erwachsenen hingegen sind psychomotorische Verlangsamung, Hypersomnie und Wahnphänomene häufiger als vor der Pubertät (Saß, 2003).

Depressionen lassen sich nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) und nach dem diagnostischen und statistischen Leitfaden psychischer Störungen (DSM, Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders) einteilen.

1.2.2.1 Depressive Störungen nach ICD-10

Nach ICD-10 ist eine depressive Episode (F32) definiert durch eine „gedrückte Stimmung“ sowie eine „Verminderung von Antrieb und Aktivität“. Weitere mögliche Symptome sind Freud- und Interessenlosigkeit, Konzentrationsstörungen, starke Müdigkeit, Schlafstörungen, Appetitminderung, Schuldgefühle und Beeinträchtigungen von Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen. Zusätzlich zur gedrückten Stimmung können so genannte „somatische Symptome“

auftreten, wie Interessenverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust. Je nach Anzahl und Ausprägung der Symptome werden depressive Episoden in leichte (F32.0), mittelgradige (F32.1) und schwere (F32.2) depressive Episoden unterteilt. Wenn bei einem Patienten mehrfach depressive Episoden auftreten, spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung (WHO & DIMDI, 2014).

Neben den depressiven Episoden definiert das ICD-10 weitere depressive Störungen. Bei einer Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion (F43.2) treten die depressiven Symptome nach einem belastenden Lebensereignis auf. Die Diagnose „Angst und depressive Störung gemischt“ (F41.2) erfordert, dass Patienten sowohl Symptome einer Angststörung als auch einer Depression aufweisen. Wenn sowohl die Kriterien einer Störung des Sozialverhaltens erfüllt sind, als auch depressive Symptome vorliegen, handelt es sich um eine Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung (F92.0). Bei einer chronischen, d.h. über Jahre andauernden depressiven Verstimmung, deren Symptome nicht schwer genug sind um die Kriterien einer depressiven Episode zu erfüllen, spricht man von Dysthymia (F34.1) (WHO & DIMDI, 2014).

1.2.2.2 Definition der depressiven Episode nach DSM-IV

Alternativ lässt sich eine depressive Episode auch nach den Kriterien des DSM diagnostizieren. Inzwischen ist bereits das DSM-5 erschienen. Da zu Studienbeginn jedoch noch das DSM-IV aktuell war, und somit die Kriterien des DSM-IV für die Diagnosestellung verwendet wurden, soll hier jedoch auf die Diagnose einer *Major Depression* nach dem DSM-IV eingegangen werden.

Das wesentliche Merkmal einer Episode einer *Major Depression* ist hier eine mindestens 2-wöchige Periode entweder mit depressiver Stimmung (Kriterium A1) oder mit dem Verlust des Interesses oder der Freude an fast allen Aktivitäten, die früher gern gemacht wurden (Kriterium A2). Bei Kindern und Jugendlichen ist die Stimmungslage zum Teil eher reizbar als traurig.

Außerdem müssen mindestens vier der folgenden Symptome zusätzlich bestehen:

- Veränderungen von Appetit oder Gewicht (Kriterium A3),
- Schlafstörungen (Kriterium A4),
- Veränderungen der psychomotorischen Aktivität (Kriterium A5),
- Energiemangel und Müdigkeit (Kriterium A6),
- Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuld (Kriterium A7),
- Schwierigkeiten beim Denken, bei der Konzentration oder dem Treffen von Entscheidungen (Kriterium A8), oder
- wiederkehrende Gedanken an Tod beziehungsweise Suizidabsichten, Suizidpläne oder Suizidversuche (Kriterium A9).

Für die Diagnosestellung muss ein Symptom entweder neu aufgetreten sein oder sich im Vergleich zum Befinden vor der Episode deutlich verstärkt haben. Die Symptome müssen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen an fast jedem Tag die meiste Zeit des Tages anhalten. Die Symptome dürfen nicht die Kriterien einer „gemischten Episode“ erfüllen (Kriterium B). Die Episode muss mit „klinisch bedeutsamen Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder sonstigen wichtigen Funktionsbereichen“ einhergehen (Kriterium C). Weiterhin ist gefordert, dass sich die Symptome nicht auf die direkte Wirkung einer Substanz oder eine medizinische Krankheit zurückführen lassen (Kriterium D) und dass sie nicht besser durch einfache Trauer erklärt werden können z.B. innerhalb von zwei Monaten nach dem Verlust einer geliebten Person (Kriterium E) (Saß, 2003).

Während im DSM-IV depressive Störungen als Unterkategorie der affektiven Störungen geführt werden, stellen sie im DSM-5 eine eigene Haupt-Kategorie dar. Die Diagnose-Kriterien einer depressiven Episode A1-A9 stimmen im DSM-5 mit den Kriterien A1-A9 des DSM-IV überein. Die Kriterien B (Abgrenzung zu einer „gemischten Episode“) und E (die Symptome lassen sich nicht durch einfache Trauer erklären) sind im DSM-5 nicht mehr enthalten. Das Kriterium B nach DSM-5 entspricht dem früheren Kriterium C nach DSM-IV und das Kriterium C nach DSM-5 entspricht dem früheren Kriterium D nach DSM-IV. Im DSM-5 wird im

Vergleich zum DSM-IV zusätzlich gefordert, dass „das Auftreten einer Episode einer Major Depression [...] nicht besser durch eine „Schizoaffektive Störung“, „Schizophrenie“, „Schizophreniforme Störung“, „Wahnhafte Störung“ oder „Andere Näher Bezeichnete“ oder „Nicht Näher Bezeichnete Störung aus dem Schizophrenie-Spektrum“ und „Andere Psychotische Störungen“ erklärt werden“ kann (Kriterium D) und dass „niemals eine manische oder eine hypomane Episode“ bestand (Kriterium E) (Falkai, 2015).

1.2.3 Komorbide Störungen im Kindes- und Jugendalter

Vor der Pubertät treten Episoden einer Depression selten als isolierte Störung auf. Sie gehen häufig einher mit anderen psychischen Störungen, insbesondere dissozialem Verhalten, Aufmerksamkeitsstörungen oder Angststörungen (Saß, 2003). Bei Jugendlichen sind zudem häufig Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen und Essstörungen zu beobachten (Saß, 2003).

Hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses sind bei Mädchen Angststörungen als Komorbiditäten häufiger zu beobachten, während bei Jungen häufig expansive Verhaltensstörungen und Substanzmissbrauch bestehen (Kessler, Avenevoli & Ries Merikangas, 2001).

1.3 Herzfrequenzvariabilität als Maß der kardialen autonomen Funktion

Der Begriff der Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability – HRV) bezeichnet die periodische Veränderung aufeinanderfolgender Herzschläge (R-R-Intervalle) und Herzfrequenzen (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Die HRV kann mit Hilfe einer Vielzahl verschiedener Parameter beschrieben werden, sodass eine sogenannte „Task Force“ gegründet wurde, die 1996 zur Vereinheitlichung allgemeine Leitlinien zur Bestimmung und Interpretation der HRV veröffentlichte (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Auch ein gesundes Herz schlägt typischer Weise nicht absolut regelmäßig. Vielmehr variiert der Abstand zwischen zwei

normalen QRS-Komplexen periodisch (Stein et al., 1994). Diese Veränderungen der Herzfrequenz entsprechen der Fähigkeit des Herzens, auf körpereigene Faktoren und Umwelteinflüsse zu reagieren (Vanderlei, Pastre, Hoshi, Carvalho & Godoy, 2009). Eine hohe Herzfrequenzvariabilität spricht dabei für eine gute Anpassungsfähigkeit mit einer gut funktionierenden autonomen Steuerung, während eine niedrige HRV für insuffiziente Anpassungsmechanismen und physiologische Fehlfunktionen spricht (Malik & Camm, 1990; Pumprla, Howorka, Groves, Chester & Nolan, 2002). Mit Hilfe des Elektrokardiogramms (EKG) können die rhythmischen Veränderungen der Herzfrequenz aufgezeichnet und analysiert werden. So erhält man eine nicht-invasive Messung der autonomen Steuerung des Herzens (Stein et al., 1994).

2 Stand der Forschung

Im Folgenden soll der aktuelle Wissensstand zur kardialen autonomen Regulation im Allgemeinen und bei depressiven Störungen dargestellt werden.

2.1 Herzfrequenzvariabilität als Parameter der kardialen autonomen Funktion

Zunächst sollen die physiologischen Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität und ihre Bedeutung für den Organismus aufgezeigt werden.

2.1.1 Physiologische Grundlagen der Herzfrequenz und ihrer Variabilität

Hauptverantwortlich für die Herzfrequenz und ihre Variabilität ist der Sinusknoten (Sayers, 1973). Seine Schrittmacherzellen haben kein stabiles Ruhemembranpotenzial und depolarisieren spontan. Die Geschwindigkeit der Spontandepolarisation ist für die Frequenz der Aktionspotenziale des Sinusknotens ausschlaggebend (Schmidt, 2010). Die Eigenfrequenz des Sinusknotens ohne autonome Steuerung (die so genannte „*intrinsic rate*“) liegt bei 105 Schlägen/min (Jose & Collison, 1970). Die tatsächliche Herzfrequenz wird über die tonische Innervation des Sinusknotens durch sympathische und parasympathische Fasern des vegetativen Nervensystems geregelt (Jose & Collison, 1970). In Ruhe liegt die Herzfrequenz unter der *intrinsic rate*, da sie unter tonisch-inhibitorischer Kontrolle durch den Vagus-Nerv steht (Thayer, Ahs, Fredrikson, Sollers & Wager, 2012; Uijtdehaage & Thayer, 2000).

Die parasympathischen Fasern entspringen dem Nucleus dorsalis nervi vagi in der Medulla oblongata und ziehen über die Rami cardiaci des Nervus vagus zum Sinusknoten. Dort senken sie über die Ausschüttung von Acetylcholin an muskarinischen Rezeptoren die Depolarisationsgeschwindigkeit der Schrittmacherzellen. Die sympathischen Nervenfasern stammen aus dem thorakalen Grenzstrang (Th2-Th4) und laufen als Nervi cardiaci zum Herzen. Sie

steigern die Depolarisationsgeschwindigkeit über die Freisetzung von Noradrenalin an beta-Rezeptoren (Schmidt, 2010).

Der Sympathikus bewirkt also eine Zunahme und der Parasympathikus eine Abnahme der Herzfrequenz. Da Acetylcholin einen raschen Wirkeintritt (Sunagawa, Kawada & Nakahara, 1998) und eine hohe Umsatzgeschwindigkeit hat, kann über den Parasympathikus die Herzfunktion schnell von Schlag zu Schlag angepasst werden (Pumprla et al., 2002). Im Vergleich dazu hat Noradrenalin einen späteren Wirkeintritt (Sunagawa et al., 1998) und wird relativ langsam wieder aus dem synaptischen Spalt resorbiert und metabolisiert, sodass Veränderungen der Herzfunktion durch Einflüsse des Sympathikus langsamer ablaufen. Aufgrund dieser unterschiedlichen Neurotransmittereigenschaften agieren Sympathikus und Parasympathikus in verschiedenen Frequenzbereichen (Pumprla et al., 2002).

Zusätzlich zur Innervation wird die Herzfrequenz auch durch humorale Faktoren beeinflusst (Berntson et al., 1997). Bei einer zentralen Sympathikusaktivierung wird Adrenalin aus dem Nebennierenmark freigesetzt, was den lokalen Einfluss des Sympathikus am Herzen auf dem Blutweg unterstützt (Schmidt, 2010). Ein weiterer humoraler Faktor, der einen Einfluss auf die HRV hat, ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) (Akselrod et al., 1981). Studien bei herztransplantierten Patienten zeigen aber, dass im Vergleich zu den humoralen Faktoren die Innervation des Herzens und damit die Steuerung durch das Gehirn den größten Einfluss auf Veränderungen der Herzfrequenz hat (Gorman & Sloan, 2000). Misst man also die Variabilität der Herzfrequenz, so lassen sich Rückschlüsse auf die autonome Regulation des Herzens ziehen (Pumprla et al., 2002; Stein et al., 1994; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Die jeweilige autonome Steuerung des Sinusknotens hängt von verschiedenen Faktoren ab. In diesem Zusammenhang besonders wichtig sind die Blutdruckregulation, die Thermoregulation (Sayers, 1973) und vor allem die Atmung, deren Einfluss man an der respiratorischen Sinusarrhythmie beobachten

kann (Berntson et al., 1997). Einen großen Einfluss auf die Herzfrequenz haben auch Orthostase, körperliche Bewegung, geistiger Stress, hämodynamische Veränderungen und Schlaf (Stein et al., 1994).

2.1.2 Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität für den Organismus

Wichtig für das Verständnis der Bedeutung der HRV für den Organismus ist das *neuroviszerale Integrationsmodell*, das insbesondere von Thayer und Lane (2000, 2009) geprägt wurde und im Folgenden vereinfacht dargestellt werden soll. Dieses Modell geht von einem flexiblen neuronalen Netzwerk aus, das der Selbstregulation und Anpassungsfähigkeit des Organismus dient. Die dafür notwendigen physiologischen, emotionalen und kognitiven Prozesse laufen in einem gemeinsamen reziproken cortico-subcorticalen Schaltkreis ab. Dadurch besteht eine strukturelle Verbindung zwischen psychologischen und physiologischen Prozessen. Auch die autonome Innervation des Herzens zur Regulation der Herzfrequenz und somit die Herzfrequenzvariabilität wird über dieses Netzwerk gesteuert (Thayer et al., 2012; Thayer & Lane, 2000, 2009).

Dieses sogenannte „zentrale autonome Netzwerk“ (CAN) besteht aus anteriorem Gyrus cinguli, präfrontalem Kortex (insulär, orbitofrontal und ventromedial), zentralem Kern der Amygdala (CeA), Kernen des Hypothalamus, periaquäduktaler grauer Substanz, Nucleus parabrachialis, Nucleus tractus solitarii, Nucleus ambiguus, ventrolateraler Medulla und ventromedialer Medulla. Vom CAN zum Sinusknoten bestehen, wie unter 2.1.1 beschrieben, Verbindungen über Ganglion Stellatum und Nervus vagus (Benarroch, 1993; Thayer, Hansen, Saus-Rose & Johnsen, 2009).

Innerhalb des zentralen autonomen Netzwerkes nehmen der präfrontale Kortex und die Amygdala wichtige Positionen bei der Emotionskontrolle und der Regulation der kardialen autonomen Funktion ein (Barbas, Saha, Rempel-Clower & Ghashghaei, 2003; Gianaros, Van Der Veen & Jennings, 2004; Lane et al., 2009; Saha, 2005; Thayer et al., 2012). In Ruhe verübt der präfrontale Kortex einen tonisch-inhibitorischen Einfluss auf subkortikale Strukturen und

kardioakzeleratorische Kreise des Hirnstamms (Ahern et al., 2001; Thayer & Lane, 2009). Die Amygdala ist dem präfrontalen Kortex untergeordnet und wird von ihm tonisch über zwischengeschaltete GABA-erge (inhibitorisch wirkende) Neurone gehemmt (Saha, 2005; Thayer & Lane, 2009). Man vermutet, dass der präfrontale Kortex bei emotionalem Stress „ausgeschaltet“ wird, sodass schnellere subkortikale Strukturen zur Verhaltens-Regulation genutzt werden (Arnsten & Goldman-Rakic, 1998; Thayer & Lane, 2009). Bei kortikaler Inaktivierung, insbesondere der rechten Hemisphäre, kommt es auch zu einer verminderten Hemmung kardioakzeleratorischer Schaltkreise und damit zu einer Verminderung der vagusvermittelten HRV (Ahern et al., 2001; Thayer & Lane, 2009). Die Inaktivierung des präfrontalen Kortex führt zu einer Enthemmung des Nucleus centralis der Amygdala (Saha, 2005; Thayer & Lane, 2009). Dies wiederum bewirkt eine sympathoexzitatorische Aktivierung zum „fight or flight“ (Barbas et al., 2003; Saha, 2005; Shekhar, Sajdyk, Gehlert & Rainnie, 2003; Thayer et al., 2012). Es kommt dabei zu einer höheren Herzfrequenz und verminderten HRV über folgende 3 Wege:

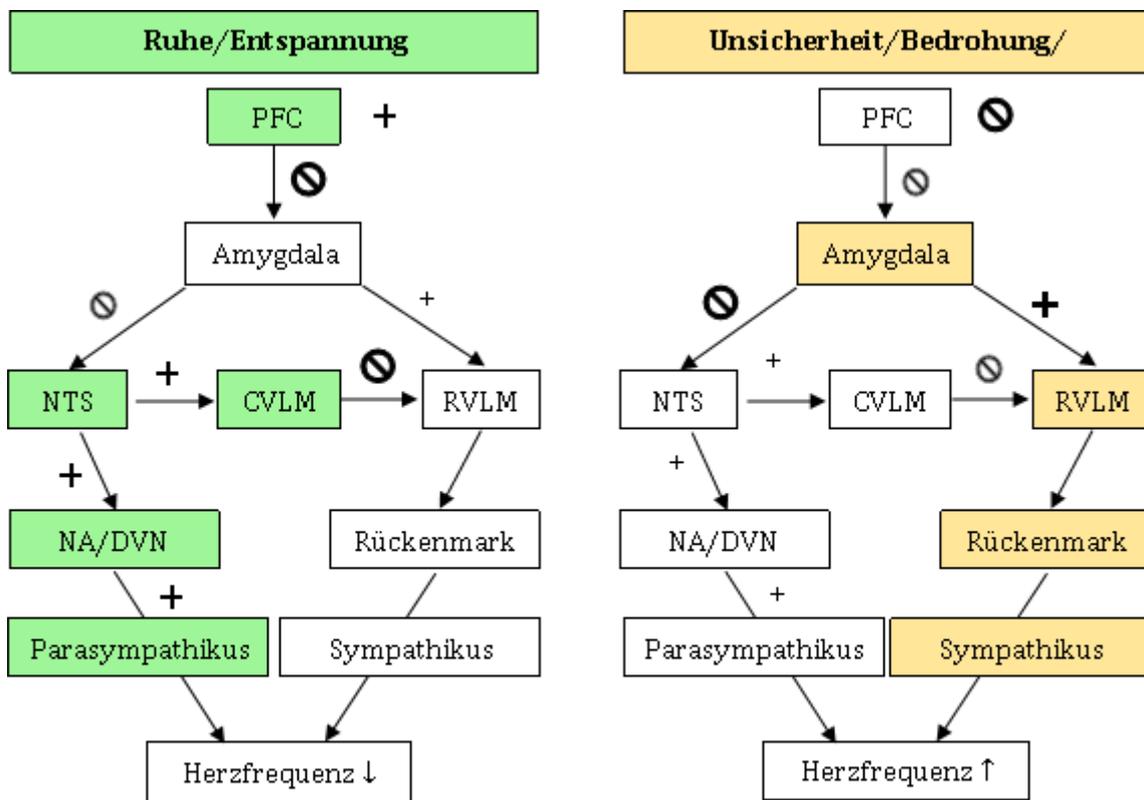
- 1) Aktivierung (Desinhibierung) tonisch aktiver sympathoexzitatorischer Neurone der rostralen ventrolateralen Medulla über eine verminderte Hemmung durch tonisch aktive Neurone in der kaudalen ventrolateralen Medulla.
- 2) Hemmung der Neurone im Nucleus Tractus solitarii, dadurch Hemmung tonisch aktiver Neurone in Nucleus ambiguus und dorsalem vagalem motorischen Kern.
- 3) Direkte Aktivierung der sympathoexzitatorischen Neurone in der rostralen ventrolateralen Medulla.

(Saha, 2005; Thayer & Lane, 2009)

Abbildung 1 zeigt stark vereinfacht ein Modell der beteiligten Mechanismen (angelehnt an Thayer und Lane, 2009).

ABBILDUNG 1 ZENTRALE STEUERUNG DER KARDIALEN AUTONOMEN FUNKTION

(VEREINFACHT NACH THAYER & LANE, 2009)



PFC = Prefrontaler Kortex, NTS = Nucleus tractus solitarii, CVLM = caudale ventrolaterale Medulla, RVLM = rostrale ventrolaterale Medulla, NA = Nucleus ambiguus, DVN = Nucleus dorsalis nervi vagi

Bei einer Bedrohung ist diese rasche sympathoexzitatorische Aktivierung überlebenswichtig. Für ein generell gutes Funktionieren und für die Systemintegrität ist aber auch der inhibitorische Prozess wichtig (Thayer & Lane, 2009). Besonders bei anhaltendem Stress und damit andauernder sympathischer Aktivierung kann es zu einem Verschleiß der Komponenten des Systems kommen, was dann als „Allostatic Load“ bezeichnet wird (McEwen, 1998). Verschiedene psychopathologische Zustände, darunter Depressionen, gehen mit einer präfrontalen Hypoaktivität, einem Mangel an inhibitorischen Prozessen und damit einer schlechten Anpassungsfähigkeit einher (Bylsma, Morris & Rottenberg, 2008; Rottenberg, 2005; Thayer & Friedman, 2002).

Die HRV, insbesondere die vagal vermittelte HRV, spiegelt diese komplexen Regulationsvorgänge wieder. Sie ist daher ein Marker für die Anpassungsfähigkeit des Organismus, die sowohl für das körperliche Wohlbefinden als auch für Störungen des Organismus essentiell ist (Porges, 2007; Thayer & Lane, 2000, 2009). Zudem wird ein höheres HRV-Level als Indikator für eine gesunde Fähigkeit zur Emotionsregulation angesehen (Appelhans & Luecken, 2006). Dabei ist bemerkenswert, dass gerade eine gestörte Emotionsregulation ein wichtiger Aspekt depressiver Störungen zu sein scheint. Dies meint die Unfähigkeit, auf emotionale Stimuli mit einer angemessenen Emotion zu reagieren (Rottenberg, Kasch, Gross & Gotlib, 2002). Es liegt daher auch aus pathophysiologischer Sicht nahe, dass Depressionen mit einer verminderten HRV assoziiert sind (Appelhans & Luecken, 2006).

2.2 Methodik zur Untersuchung der kardialen autonomen Funktion

Zur Untersuchung der kardialen autonomen Funktion kann sowohl die Herzfrequenz als auch die Herzfrequenzvariabilität herangezogen werden, wobei sich beide gegenseitig beeinflussen. Insbesondere die Standardabweichung aller normaler RR-Intervalle (SDNN), die unter 2.2.2.1 erläutert wird, hängt von der mittleren Herzfrequenz ab. Je höher die Herzfrequenz ist, desto niedriger ist die HRV (Monfredi et al., 2014). Daher sollte man bei der Interpretation der HRV-Parameter stets die mittlere Herzfrequenz berücksichtigen (Stauss, 2014).

2.2.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz selbst gibt Informationen über den globalen autonomen Tonus. Bei Überwiegen des Sympathikotonus kommt es zu einer hohen, bei Überwiegen des Parasympathikotonus zu einer niedrigen Herzfrequenz. Insgesamt lässt die Herzfrequenz jedoch keine detaillierten Rückschlüsse auf kardiale Anpassungsvorgänge zu (Lahiri, Kannankeril & Goldberger, 2008).

2.2.2 Herzfrequenzvariabilität

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität basiert auf der Messung der Intervalle zwischen normalen Herzschlägen (Stein, Phyllis K. et al., 1994). Gemäß den Standards der Task Force wird die HRV in der Regel über den Zeit-Bereich („*time domain*“, TD) oder den Frequenz-Bereich („*frequency domain*“) bestimmt (Stein et al., 1994; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Dabei eignet sich der Zeitbereich eher für HRV-Analysen über einen längeren Zeitraum (in der Regel 24 Stunden) und der Frequenzbereich eher für HRV-Analysen über einen kurzen Zeitraum (in der Regel fünf Minuten) (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Da die HRV auch non-lineare Komponenten enthält, werden teilweise auch Verfahren eingesetzt, die auf der „Chaos-Theorie“ basieren (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Voss, Schulz, Schroeder, Baumert & Caminal, 2009). Im Folgenden werden der Übersicht halber jedoch nur die klassischen Methoden des Zeit- und Frequenzbereichs erläutert, die von der Task Force (1996) als Standardparameter empfohlen wurden.

2.2.2.1 Herzfrequenzvariabilität des Zeitbereichs

Die Parameter des Zeitbereichs sind ein quantitatives Maß dafür, wie viel Variabilität vorhanden ist (Stein et al., 1994). Für ihre Messung wird mit einer kontinuierlichen EKG-Aufzeichnung jeder QRS-Komplex aufgezeichnet. Ektope Schläge werden ausgeschlossen. Daraus resultieren die so genannten NN-Intervalle (normal-to-normal interval), also alle Intervalle zwischen normalen aufeinanderfolgenden QRS-Komplexen. Aus diesen wiederum werden mit statistischen und geometrischen Methoden verschiedene Parameter berechnet (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über wichtige statistische Parameter des Zeitbereichs.

TABELLE 1 ÜBERSICHT ÜBER DIE HRV-PARAMETER DES ZEITBEREICHS GEMÄß DEN STANDARDS DER TASK FORCE (1996)

Variable	Einheit	Beschreibung
SDNN	ms	Standard deviation of all NN intervals/ Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle
SDANN	ms	Standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 min segments of the entire recording/ Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle in 5-Minuten-Abschnitten während der gesamten Aufzeichnung
RMSSD	ms	The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals/ Die Quadratwurzel des Mittelwerts der quadrierten Unterschiede zwischen aufeinanderfolgenden NN-Intervallen
NN50		Number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50ms in the entire recording/ Zahl der aufeinanderfolgenden NN-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden
pNN50	%	The percentage of successive NN intervals differing by more than 50ms/ Anteil der NN-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden

Die SDNN und die SDANN werden durch direkte Messung aufeinanderfolgender NN-Intervalle und Herzfrequenzen berechnet. Die SDNN ist ein Maß für die totale Varianz. Sie umfasst alle zyklischen Komponenten der HRV während der Aufzeichnung, also sowohl hochfrequente als auch niederfrequente Variationen. Mit Hilfe der SDANN werden Veränderungen der Herzfrequenzen von Zyklen über fünf Minuten geschätzt. (Stein et al., 1994; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Diese HRV-Parameter werden von Kurz- (z.B. respiratorischen) und Langzeit-Faktoren (z.B. zirkadiane Rhythmen) beeinflusst (Stein et al., 1994). Sie kommen sowohl durch sympathische als auch durch parasympathische Einflüsse zustande, sodass sie nicht-spezifische Messungen der sympathovagalen Balance darstellen (Pumprla et al., 2002).

NN50, pNN50 und RMSSD hingegen werden durch den Vergleich der Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden NN-Intervallen bestimmt (Stein et al., 1994; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Sie schätzen Kurzzeit-Variationen der Herzfrequenz und erlauben einen Vergleich der HRV bei verschiedenen Aktivitäten wie Ruhe oder Schlafen (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). NN50 und rMSSD gelten als Maß für die parasympathische Aktivität (Ewing, Neilson & Travis, 1984; Pumpura et al., 2002).

Weiterhin gibt es im Zeitbereich Parameter, die mit geometrischen Methoden bestimmt werden, wie beispielsweise den *HRV triangular index* (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Da diese geometrischen Methoden jedoch in der vorliegenden Studie keine Anwendung finden, soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

Im Zeitbereich korrelieren viele Variablen stark miteinander. Daher empfiehlt die Task Force (1996) folgende vier Zeitbereichs-Variablen zu verwenden: SDNN und *HRV triangular index* zur Schätzung der Gesamt-HRV, SDANN zur Schätzung der Langzeit-Komponenten und RMSSD zur Schätzung der Kurzzeit-Komponenten der HRV (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

2.2.2.2 Herzfrequenzvariabilität des Frequenzbereichs

Die Parameter des Frequenzbereichs sind ein qualitatives Maß für den zugrundeliegenden Rhythmus der Herzfrequenzvariabilität (Stein, Phyllis K. et al., 1994). Sie werden mit Hilfe der Power-Spektral-Dichte-Analyse bestimmt (Berntson et al., 1997; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Die Spektralanalyse kann mit parametrischen autoregressiven Methoden oder mit nicht-parametrischen Verfahren (Fast-Fourier-Transformation) durchgeführt werden (Berntson et al., 1997; Stein et al., 1994; Task Force of the European

Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Dabei wird ein periodisch variierendes Signal in seine einzelnen Schwingungskomponenten zerlegt und die Gesamtvarianz jeder Komponente als Funktion ihrer Frequenz dargestellt (Aubert, Seps & Beckers, 2003). So wird analysiert, durch welche zugrundeliegenden Frequenzkomponenten die Gesamtvarianz der Herzfrequenz, auch „Power“ genannt, zustande kommt (Berntson et al., 1997; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Frequenzanteile der HRV.

TABELLE 2 ÜBERSICHT ÜBER DIE HRV-PARAMETER DES FREQUENZBEREICHS GEMÄß DEN STANDARDS DER TASK FORCE (1996)

Variable	Einheit	Frequenzbereich	Beschreibung
Frequenzkomponenten in Kurzzeit- und Langzeit-EKG			
VLF	ms ²	≤0,04 Hz	Power der “Very low frequency”-Komponente
LF	ms ²	0,04-0,15 Hz	Power der “Low frequency”-Komponente
HF	ms ²	0,15-0,4Hz	Power der “High frequency”-Komponente
LF/HF			Verhältnis LF/HF
Zusätzliche Frequenzkomponente im Langzeit-EKG			
ULF	ms ²	≤0,003 Hz	Power der “Ultra low frequency”-Komponente

Die Verteilung der *Power* auf die einzelnen Komponenten variiert entsprechend der autonomen Modulation des Herzens (Malliani, Pagani, Lombardi & Cerutti, 1991; Pagani et al., 1986). Die HRV im HF-Bereich ist parasymphatisch bedingt (Pumprla et al., 2002) und mit der Atemtätigkeit assoziiert (Pagani et al., 1986). Sie wird daher auch als Maß für die *Respiratorische Sinusarrhythmie* verwendet (Grossman & Taylor, 2007; Lewis, Furman, McCool & Porges, 2012). Für die LF-Komponente wird von einigen Autoren vor allem der Sympathikus verantwortlich gemacht (Malliani, Lombardi, Pagani & Cerutti, 1994; Malliani et al., 1991). Andere Autoren vermuten, dass die LF-Komponente durch sympathische und

parasympathische Aktivität zustande kommt (Pomeranz et al., 1985; Pumprla et al., 2002). Das Verhältnis von LF-HRV zu HF-HRV (LF/HF-Ratio) gilt als Maß für die sympathovagale Balance. Bei Überwiegen des Sympathikus kommt es zu einer Zunahme der LF-HRV und damit der LF/HF-Ratio (Montano et al., 1994). Die Interpretation der VLF-Komponente wird nicht empfohlen, da sie vermutlich nicht auf einen einzelnen spezifischen physiologischen Mechanismus zurückgeführt werden kann (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Bei der Interpretation des Frequenzbereichs im Langzeit-EKG ist zu bedenken, dass die verschiedenen Mechanismen, die die HRV in einem bestimmten Frequenzbereich hervorrufen, im Tagesverlauf variieren können (Furlan et al., 1990). Die Spektral-Analyse über 24 Stunden mittelt diese Einflüsse, sodass die Interpretation erschwert wird. Für Messungen der Frequenzdomäne sollten daher Kurzeitaufzeichnungen bevorzugt werden (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

2.2.2.3 Vergleich Frequenzbereich und Zeitbereich

Viele Frequenzbereichs- und Zeitbereichs-Parameter in Langzeitaufzeichnungen korrelieren miteinander (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Dies trifft insbesondere für die Variablen, die parasympathisch bedingte Variabilität messen (rMSSD, NN50 und HF power), und die Parameter der Gesamtvariabilität (SDNN und Totale Power) zu (Pumprla et al., 2002; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

In psychologischen Studien werden häufig Parameter des Frequenzbereichs verwendet. Sie sind durch die kurze Aufzeichnungsdauer mit einem relativ geringen Aufwand verbunden. Zudem erlauben Sie eine präzisere Untersuchung der Zusammensetzung der sympathovagalen Balance als die Parameter des Zeitbereichs (Aubert et al., 2003; Pumprla et al., 2002).

In der vorliegenden Untersuchung wurden dennoch aus den unten genannten Gründen Parameter des Zeitbereichs im Langzeit-EKG verwendet. Diese sind durch die längere Aufzeichnungsdauer mit einem größeren Aufwand verbunden, weisen jedoch auch einige Vorteile im Vergleich zum Frequenzbereich auf:

Zum einen ist im Frequenzbereich die Aussagekraft durch die kurze Aufzeichnungsdauer von in der Regel fünf Minuten eingeschränkt. Um auch zirkadiane Rhythmen zu erfassen, ist eine 24-Stunden-Aufzeichnung, die Tag und Nacht enthält, nötig (Aubert et al., 2003; Lipsitz, 2002). Dies ist von besonderem Interesse, da sich bei psychisch kranken Menschen, insbesondere bei Depressionen und generalisierten Angststörungen, das zirkadiane Muster der Herzfrequenz von Gesunden unterscheidet (Stampfer, 1998).

Weiter erfordert die Untersuchung der Kurzzeit-HRV eine große Standardisierung, was in vielen Studien nicht ausreichend gewährleistet ist (Bertsch, Hagemann, Naumann, Schachinger & Schulz, 2012; Heathers, 2014) und daher die Aussagekraft der Daten deutlich einschränkt. Beim 24-Stunden-EKG lassen sich die Umgebungsbedingungen nicht standardisieren (Pumprla et al., 2002). Allerdings werden im 24-Stunden-EKG auch EKG-Abschnitte im Schlaf analysiert, was den psychischen Einfluss der Untersuchungsbedingungen auf die HRV vermindert (Birkhofer, Schmidt & Forstl, 2005).

Zudem werden die HRV-Parameter des Zeitbereichs zur Untersuchung der vagalen Funktion, insbesondere der RMSSD, weniger von der Atmung beeinflusst als der entsprechende Parameter des Frequenzbereichs (HF-HRV) (Hill & Siebenbrock, 2009; Penttila et al., 2001). Das heißt, dass sie keine Kontrolle der Atmung erfordern und sich damit auch für weniger hochstrukturierte Untersuchungssettings wie unter ambulanten Bedingungen gut eignen (Penttila et al., 2001).

Hinzu kommt, dass die Bestimmung von Parametern des Zeitbereichs mit einer geringeren systematischen Messabweichung einhergeht als von Parametern des Frequenzbereichs (Kuss, Schumann, Kluttig, Greiser & Haerting, 2008). Die HRV-

Parameter des Zeitbereichs im 24-Stunden-EKG sind sowohl bei Erwachsenen (Kleiger et al., 1991; Nolan et al., 1996) als auch bei Kindern stabil. Bei der Auswertung von Langzeit-EKGs von Kindern beträgt die Variabilität zwischen verschiedenen Auswertern <1% für Zeitbereichs-Parameter und <4% für Frequenzbereichs-Parameter (Batten, Urbina & Berenson, 2000).

Langzeit-Parameter des Zeitbereichs sind außerdem frei von Placebo-Effekten und damit für Interventionsstudien gut geeignet (Batten et al., 2000; Kleiger et al., 1991). Sie können folglich auch für den Teil der vorliegenden Studie verwendet werden, der eine Längsschnitt-Untersuchung vorsieht (siehe unten).

Insgesamt sind also HRV-Parameter des Zeitbereichs im Langzeit-EKG eine gute Methode, um aussagekräftige Informationen über die kardiale autonome Regulation über einen längeren Zeitraum zu gewinnen.

2.2.3 Mögliche Einflussfaktoren auf die Herzfrequenzvariabilität

Verschiedenerlei Faktoren haben einen Einfluss auf die einzelnen HRV-Variablen, die es bei ihrer Interpretation zu beachten gilt.

Ein wichtiger Einflussfaktor ist das Alter. Nach der Geburt steigt die HRV (Zeitparameter im 24h-EKG) kontinuierlich an und die Herzfrequenz fällt ab, vermutlich, weil das autonome Nervensystem in der Kindheit zunehmend ausreift (Massin & von Bernuth, 1997; Silvetti, Drago & Ragonese, 2001). Im Laufe des Lebens nimmt die HRV sowohl im 24-Stunden EKG, als auch in Kurzzeit-Aufzeichnungen dann wieder ab (Antelmi et al., 2004; Sinnreich, Kark, Friedlander, Sapoznikov & Luria, 1998; Umetani, Singer, McCraty & Atkinson, 1998). Dies ist wahrscheinlich durch Alterungsprozesse bedingt, die über Änderungen in der Signaltransduktion zu einer verminderten vagalen Funktion führen (Jandackova, Scholes, Britton & Steptoe, 2016; Voss, Schroeder, Heitmann, Peters & Perz, 2015).

Ein weiterer Einflussfaktor ist das Geschlecht. Frauen haben im Vergleich zu Männern eine höhere Herzfrequenz und eine höhere HF-HRV sowie eine niedrigere SDNN, Totale Power, LF-HRV und LF/HF-Ratio (Antelmi et al., 2004;

Koenig & Thayer, 2016). Bei Kindern zeigen Jungen eine höhere SDNN und SDANN im Langzeit-EKG als Mädchen, während keine Unterschiede bezüglich des rMSSD und der pNN50 beobachtet wurden (Silvetti et al., 2001).

Zudem ist die HRV abhängig von der körperlichen Aktivität und Fitness (Buchheit, Platat, Oujaa & Simon, 2007; Hottenrott, Hoos & Esperer, 2006; Rennie et al., 2003) sowie vom Körpergewicht (Eyre, Duncan, Birch & Fisher, 2014; Vanderlei, Pastre, Freitas Junior & Godoy, 2010).

Aber auch körperliche Erkrankungen können einen Einfluss auf die HRV haben, wie z.B. Asthma bronchiale (Kazuma, Otsuka, Matsuoka & Murata, 1997) oder Migräne (Ebinger, Kruse, Just & Rating, 2006). Ebenso wurden Veränderungen der HRV neben Depressionen auch bei anderen psychischen Erkrankungen gefunden wie z.B. ADHS (Rash & Aguirre-Camacho, 2012), Angststörungen (Chalmers, Quintana, Abbott & Kemp, 2014), Posttraumatischen Belastungsstörungen (Shah et al., 2013) und Autismus-Spektrums-Störungen (Kushki, Brian, Dupuis & Anagnostou, 2014).

2.3 Kardiale autonome Funktion bei Depressionen

Im Folgenden werden die Zusammenhänge zwischen Depressionen und der Herzfrequenzvariabilität als Parameter der kardialen autonomen Regulation genauer erläutert. Die Herzfrequenzvariabilität wird in der Forschung in verschiedenen Formen angewandt. Sie kann zum einen in Kurzzeit-Aufzeichnungen in Ruhe als sogenannte „*Resting-State-HRV*“ oder in Reaktion auf verschiedenen Stressoren als „HRV-Reaktivität“ gemessen werden. Zum anderen wird sie im Rahmen von Langzeit-EKGs ausgewertet. Hier ist vor allem die *Resting-State-HRV* als die in der psychophysiologischen Forschung am häufigsten verwandte Methode relevant, sowie die HRV im 24-Stunden-EKG, die in der vorliegenden Studie angewandt wird.

2.3.1 Depression als kardiovaskulärer Risikofaktor

In der Literatur findet sich eine wachsende Evidenz für einen bidirektionalen Zusammenhang zwischen Depressionen und Herzerkrankungen (Glassman, 2007).

So gelten Depressionen zum einen als unabhängiger kardialer Risikofaktor (Charlson, Stapelberg, Baxter & Whiteford, 2011). Entsprechend haben depressive Patienten im Vergleich zu nicht-depressiven Probanden ein höheres Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) (Hemingway & Marmot, 1999; Nicholson, Kuper & Hemingway, 2006), einen Herzinfarkt (Pratt et al., 1996) und einen kardiogenen Tod (Penninx et al., 2001; Whang et al., 2009).

Umgekehrt kommen Depressionen gehäuft bei Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz vor (Rutledge, Reis, Linke, Greenberg & Mills, 2006) und sind dann mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Barth, Schumacher & Herrmann-Lingen, 2004; Vaccarino, Kasl, Abramson & Krumholz, 2001; van Melle et al., 2004).

Neben verschiedenen anderen möglichen Pathomechanismen, wie beispielsweise einer verminderten Compliance (Gehi, Haas, Pipkin & Whooley, 2005; Ziegelstein et al., 2000), mangelnder körperlicher Aktivität (Grippe & Johnson, 2009) und einem Anstieg von Stresshormonen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Gold et al., 2005), wird auch eine verminderte Herzfrequenzvariabilität für diesen Zusammenhang verantwortlich gemacht (Carney et al., 2001; Carney, Freedland & Veith, 2005; Grippe, 2009; Penninx et al., 2013). Depressive Herzpatienten zeigen im Vergleich zu nicht depressiven Patienten eine niedrigere HRV und eine höhere Herzfrequenz (Carney et al., 2001; Carney et al., 1995; Stein et al., 2000). Eine verminderte HRV wiederum gilt als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität in Folge eines Myokardinfarktes (Bigger et al., 1992; Kleiger, Miller, Bigger & Moss, 1987) und durch anderen Ursachen (Dekker et al., 2000).

2.3.2 Veränderung der kardialen autonomen Funktion bei Depressionen

Auch bei depressiven Patienten ohne Herzerkrankung sind spezifische Veränderungen der kardialen autonomen Funktion beschrieben (Kemp et al., 2010; Rottenberg, 2007). Man geht bei Depressionen von einer Verschiebung der sympathovagalen Balance zu Gunsten des Sympathikus mit verminderter parasympathischer Aktivität aus (Koschke et al., 2009; Rechlin, Weis, Spitzer & Kaschka, 1994; Udupa et al., 2007). Diese im Folgenden beschriebenen Veränderungen der kardialen autonomen Funktion können depressiven Symptomen auch vorausgehen (Jandackova, Britton, Malik & Steptoe, 2016; Latvala et al., 2016). Dazu passt, dass sich Hinweise auf einen genetischen Zusammenhang zwischen einer verminderten HRV und Depressionen finden (Su et al., 2010; Vaccarino et al., 2008; Woody, McGeary & Gibb, 2014).

2.3.2.1 Veränderung der Herzfrequenz

Passend zu einer Dominanz des Sympathikus wurde bei Erwachsenen mehrfach eine Assoziation von Depressionen mit einer erhöhten Herzfrequenz in Kurzeitaufzeichnungen in Ruhe beschrieben (Koschke et al., 2009; Liang, Lee, Chen & Chang, 2015; Moser et al., 1998; Rechlin et al., 1994; Shinba, 2014; Terhardt et al., 2013).

Zur mittleren Herzfrequenz über einen längeren Zeitraum finden sich in der Literatur weniger Daten. In einer Studie an 30 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK) mit Depression und 22 KHK-Patienten ohne Depression hatten die Patienten mit einer schweren Depression eine signifikant höhere mittlere Herzfrequenz im Vergleich zu nicht depressiven Patienten im 24-Stunden-EKG. Nach Behandlung der Depression mittels kognitiver Verhaltenstherapie kam es nach 4 Monaten zu einer signifikanten Reduktion der mittleren Herzfrequenz im 24-Stunden-EKG (Carney et al., 2000). Ob auch herzgesunde Patienten mit einer Depression eine höhere Herzfrequenz im 24-Stunden-EKG haben, ist unklar.

Bei Kindern und Jugendlichen gibt es deutlich weniger und zum Teil widersprüchliche Daten zur Assoziation zwischen einer erhöhten Herzfrequenz und depressiven Störungen. In einer Studie mit insgesamt 127 Jugendlichen (davon 44 männlich, 73 gesunde Kontrollen) im Alter von 14-18 Jahren zeigten depressive Jugendliche im Vergleich zu gesunden Jugendlichen eine höhere Herzfrequenz in Ruhe (Byrne et al., 2010). Bei einer schwedischen Studie an 60 Mädchen mit Angststörungen und/oder Depressionen (davon nahmen 22 ein SSRI ein und eine ein Trizyklikum) und 53 gesunden Kontrollen fand sich hingegen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Herzfrequenz (Blom, Olsson, Serlachius, Ericson & Ingvar, 2010). Möglicherweise sind hier jedoch Einflüsse durch die antidepressive Medikation, das Geschlecht oder die komorbide Angststörung für den diskrepanten Befund verantwortlich.

Auch bei Kindern und Jugendlichen, die nicht die Kriterien einer depressiven Störung erfüllen, scheint ein Zusammenhang von depressiven Symptomen mit einer erhöhten Herzfrequenz zu bestehen. Bei 1027 Kindern und Jugendlichen, die an einer großen epidemiologischen Studie in den Niederlanden (TRAILS=TRacking Adolescents Individual Lives Survey) teilnahmen, wurde zwar keine Assoziation zwischen elterlich berichteten depressiven Symptomen und der Herzfrequenz in Ruhe gefunden. Depressive Symptome in einem Selbstbeurteilungsfragebogen hingegen gingen mit einer höheren Herzfrequenz einher (Greaves-Lord et al., 2007). Dabei ist zu bedenken, dass internalisierende Symptome von Kindern und Jugendlichen häufig valider berichtet werden können, als von ihren Eltern (Bein, Petrik, Saunders & Wojcik, 2014). Auch in einer Studie an 333 taiwanesischen Siebtklässlern zeigten Probanden mit höheren Scores in einem Depressionsfragebogen eine Tendenz zu einer höheren mittleren Herzfrequenz (Huang & Wan, 2013).

Insgesamt scheint es wahrscheinlich, dass nicht nur depressive Erwachsene, sondern auch depressive Kinder und Jugendliche eine erhöhte Herzfrequenz zeigen. Eine Untersuchung, die sich mit der mittleren Herzfrequenz über 24

Stunden bei Kindern und Jugendlichen mit einer depressiven Störung beschäftigt, liegt aktuell nicht vor.

2.3.2.2 Veränderung der HRV bei Depressionen im Erwachsenenalter

Bezüglich der Veränderungen der HRV bei Depressionen ist die Datenlage in Anbetracht der Vielzahl der Parameter und verwendeten Untersuchungsverfahren deutlich unübersichtlicher. Tabelle 14 im Anhang gibt einen Überblick über Studien zu diesem Thema im Erwachsenenalter.

Eine systematische Meta-Analyse fand bei depressiven unmedizierten herzgesunden Patienten (n=401) im Vergleich zu gesunden Probanden (n=407) in Kurz- und Langzeit-Aufzeichnungen verminderte Werte für die HRV des Zeitbereichs, non-lineare HRV und HF-HRV (Kemp et al., 2010). Eine weitere Meta-Analyse kam zu dem Schluss, dass Depressionen im Erwachsenenalter mit einer signifikanten Verminderung der kardialen vagalen Kontrolle einhergehen, die in Form von High Frequency HRV, rMSSD und respiratorischer Sinusarrhythmie (RSA) gemessen werden kann. Die Effektgröße war in dieser Meta-Analyse gering bis mittel (Rottenberg, 2007).

Auch andere Studien, die nicht in der Meta-Analyse von Kemp (2010) oder Rottenberg (2007) berücksichtigt wurden, fanden bei depressiven unmedizierten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden in Kurzzeit-Aufzeichnungen eine verminderte HRV im High-Frequency-Bereich (Brunoni et al., 2013; Chang et al., 2012; Rechlin et al., 1994; Shinba, 2014; Yeh et al., 2016), einen verminderten rMSSD (Brunoni et al., 2013; Koschke et al., 2009), eine verminderte LF-HRV (Chang et al., 2012; Yeh et al., 2016), eine verminderte Totale Power (Liang et al., 2015; Terhardt et al., 2013; Yeh et al., 2016) und eine verminderte SDNN (Liang et al., 2015). Es wurde zudem eine erhöhte LF/HF-Ratio bei Patienten mit einer Depression im Vergleich zu gesunden Probanden beschrieben (Liang et al., 2015; Shinba, 2014; Terhardt et al., 2013; Yeh et al., 2016).

Zur Untersuchung der kardialen autonomen Funktion im Langzeit-EKG bei Depressionen gibt es sehr viel weniger Studien. Dabei kann, wie unter 2.2.2.3

beschrieben, gerade die Untersuchung der HRV im Langzeit-EKG bei der Aufklärung der autonomen Dysregulation bei psychischen Erkrankungen, z.B. durch die Erfassung auch zirkadianer Rhythmen helfen (Birkhofer et al., 2005). In der Meta-Analyse von Kemp et al. (2010) waren in nur drei von 18 Studien (mit insgesamt 43 Patienten) Langzeit-HRV-Messungen durchgeführt worden. Jedoch unterschieden sich in dieser Meta-Analyse die Kurzzeit-Messungen nicht signifikant von den Langzeit-Messungen (Kemp et al., 2010). Eine chinesische Studie fand bei erwachsenen depressiven Patienten im Langzeit-EKG eine verminderte SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50 und HF-HRV sowie eine erhöhte LF-HRV und eine erhöhte LF/HF-Ratio im Vergleich zu gesunden Kontrollen, wobei eine positive Korrelation zwischen Depressionsschwere und LF/HF-Ratio sowie eine negative Korrelation zwischen Depressionsschwere und SDNN bestand. Jedoch handelte es sich um medizierte Patienten, sodass keine Aussage darüber möglich ist, ob die Veränderungen durch die Depression oder durch die Einnahme der Antidepressiva zustande kam (Wang et al., 2013). Bei Gesunden konnte gezeigt werden, dass Sorgen und Stress tagsüber mit einem verminderten rMSSD und einer erhöhten Herzfrequenz im 24-Stunden-EKG und in der darauffolgenden nächtlichen Schlafphase assoziiert sind (Brosschot, Van Dijk & Thayer, 2007). Eine weitere Studie untersuchte in Langzeit-EKGs von 60 gesunden Probanden einzelne 5-Minuten-Abschnitte im Abstand von jeweils etwa 45 Minuten und zeitgleich erhobene psychologische Parameter wie die Stimmungslage. Dabei gingen höhere Depressionsscores zum jeweiligen Zeitpunkt mit einer höheren Herzfrequenz und einem verminderten RMSSD einher (Schwerdtfeger & Friedrich-Mai, 2009).

Zum Teil werden auch diskrepante Befunde berichtet. So waren in einigen Studien keine Unterschiede in linearen Kurzzeit-HRV-Parametern (HF, VLF, LF, RMSSD, SDNN) zwischen unmedizierten depressiven Probanden und gesunden Probanden zu verzeichnen (Jiang et al., 2015; Jindal et al., 2008; O'Regan, Kenny, Cronin, Finucane & Kearney, 2015; Schulz, Koschke, Baer & Voss, 2010).

Ein möglicher Grund für die teilweise diskrepanten Befunde könnte die Heterogenität depressiver Störungen sein (Rottenberg, 2007). Besonders der

Schweregrad der Erkrankung kann einen Einfluss auf die Veränderungen der HRV haben (Birkhofer et al., 2005; Rottenberg, 2007). So besteht in einigen Studien eine negative Korrelation zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik und der HRV (Chang et al., 2012; Kemp et al., 2010; Vaccarino et al., 2008; Wang et al., 2013; Yeh et al., 2016) beziehungsweise eine positive Korrelation zwischen der Schwere der Depression und der Herzfrequenz (Volkers et al., 2004). Manche Autoren fanden nur bei schweren Depressionen eine signifikante Verminderung der Kurzzeit-HRV (HF und RMSSD) (Agelink, Boz, Ullrich & Andrich, 2002). Zudem wird diskutiert, ob die verschiedenen Symptome einer Depression für ihren Einfluss auf die HRV relevant sein könnten. Möglicherweise gehen beispielsweise somatische Symptome einer Depression im Vergleich zu kognitiven Symptomen mit stärkeren Verminderungen der HRV einher (De Jonge, Mangano & Whooley, 2007). Insbesondere bei jungen Kindern können somatische Symptome bei einer Depression im Vordergrund stehen (Remschmidt, 2011). Ebenso sind Suizidgedanken mit einer Verminderung der HRV assoziiert (Chang et al., 2012; Forkmann et al., 2016; Wilson et al., 2016). Schließlich könnten auch Schwankungen der Symptomatik im Tagesverlauf einen Einfluss auf die untersuchten Parameter haben (Birkhofer et al., 2005; Rechlin, Weis & Kaschka, 1995; Rottenberg, 2007).

Weiter könnten auch Komorbiditäten eine wichtige Rolle für die Erklärung der unterschiedlichen Befunde spielen: Entsprechend konnte gezeigt werden, dass die Assoziation von einer verminderten Kurzzeit-HRV im Frequenz- und Zeitbereich mit Depressionen durch eine komorbide Angststörung verstärkt werden kann (Chang, Chang, Tzeng, et al., 2013; Kemp, Quintana, Felmingham, Matthews & Jelinek, 2012).

Auch demographische Faktoren könnten relevant sein, z.B. durch Geschlechtsunterschiede in der Assoziation zwischen Depressionen und Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität, (Chambers & Allen, 2007; Thayer, Smith, Rossy, Sollers & Friedman, 1998) bzw. über die Abnahme der HRV im Laufe des Lebens (Rottenberg, 2007; Sinnreich et al., 1998; Umetani et al., 1998). Manche

Studien, die bei depressiven Probanden im Vergleich zu Gesunden keine Unterschiede in der HRV fanden, wurden bei älteren Menschen durchgeführt, sodass hier möglicherweise ein „Bodeneffekt“ durch das Alter besteht (Jindal et al., 2008; O’Regan et al., 2015).

Schließlich könnten die diskrepanten Befunde auch auf die unterschiedlichen verwendeten Methoden zurückzuführen sein. In der Studie von O’Regan et al. beispielsweise basierte die Diagnose „Depression“ lediglich auf der Auswertung eines Fragebogens (O’Regan et al., 2015), was die Validität der Diagnose deutlich einschränkt. Zudem wurden in diesen Studien Kurzzeit-Aufzeichnungen verwendet, die möglicherweise weniger sensitiv sind als andere mathematische Methoden wie non-lineare HRV oder als die HRV in 24-Stunden-EKGs (Bar et al., 2004).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es eine wachsende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Depressionen und Veränderungen der kardialen autonomen Funktion im Erwachsenenalter gibt. Kompliziert wird die aktuelle Studienlage durch viele konfundierende Faktoren wie die unterschiedlichen Formen und Symptome depressiver Störungen, begleitende Komorbiditäten, demographische Faktoren und die uneinheitlichen Methoden, die in der Forschung zu diesem Thema angewandt werden. Bei Kindern und Jugendlichen ist die derzeitige Datenlage zu diesem wichtigen Thema bisher noch sehr dürftig.

2.3.2.3 Veränderung der HRV bei Depressionen im Kindes- und Jugendalter

Es ist zu vermuten, dass depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter auch mit Veränderungen der HRV einhergehen. Obwohl dieser Lebensabschnitt wahrscheinlich eine kritische Phase für die Entwicklung einer kardialen autonomen Dysfunktion darstellt (Veränderungen im Rahmen der Entwicklung und von Reifungsprozessen des Gehirns) (Thayer, Sollers, et al., 2009; Tonhajzerova et al., 2010; Yang et al., 2007), gibt es allerdings nur wenige Studien, die sich mit Veränderungen der HRV bei depressiven Kindern und Jugendlichen beschäftigen. Tabelle 15 im Anhang gibt einen Überblick über die Studien zur HRV bei depressiven Kindern und Jugendlichen.

Die meisten der Studien untersuchten dabei die HF-HRV in Ruhe. Eine Meta-Analyse von vier Studien zeigt eine signifikant verminderte HF-HRV in Ruhe mit einer mittleren Effektgröße bei klinisch depressiven Kindern und Jugendlichen (n=99) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (n=160) (Koenig et al., 2016). Auch parasuizidale Jugendlichen mit selbstverletzendem Verhalten können eine vermindert HF-HRV aufweisen (Crowell et al., 2005). In einer zusätzlichen Analyse von nicht-klinischen Stichproben (n=2625) aus acht Studien, von denen vier Daten der *Tracking Adolescents' Individual Lives Survey* (TRAILS (Ormel et al., 2012)) nutzten, fanden Koenig et al. keine Korrelation zwischen depressiven Symptomen und der HF-HRV bei gesunden Kindern und Jugendlichen (Koenig et al., 2016). Zum selben Ergebnis kam eine Studie an 333 taiwanesischen Siebtklässlern (Huang & Wan, 2013). In Analysen der TRAILS-Stichprobe fand sich zwar eine signifikant positive Korrelation zwischen der HF-HRV und selbstberichteten depressiven Symptomen, allerdings nur bei Jungen und nicht bei Mädchen (Dietrich et al., 2011; Greaves-Lord et al., 2007).

Einige der in der Meta-Analyse von Koenig et al (2016) berücksichtigten Studien beschäftigten sich auch mit der LF-HRV. Zwei Studien berichteten von einer signifikant verminderten LF-HRV bei depressiven Mädchen im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Blom et al., 2010; Tonhajzerova et al., 2010). In zwei nicht-klinischen Stichproben fand sich keine generelle Assoziation zwischen depressiven Symptomen und der LF-HRV (Blood et al., 2015; Greaves-Lord et al., 2007). Wurden depressive Symptome hingegen im Selbstbeurteilungsfragebogen ermittelt, so waren diese positiv assoziiert mit einer niedrigeren LF-HRV im Stehen und bei Mädchen auch im Liegen (Greaves-Lord et al., 2007). Wie oben bereits beschrieben, sind bei internalisierenden Störungen die eigenen Angaben der Jugendlichen oft valider als die der Eltern (Bein et al., 2014). In einer nicht-klinischen Stichprobe der TRAILS im Alter von 10-12 Jahren waren somatische Symptome mit einer verminderten LF-HRV assoziiert, während kognitiv-affektive Symptome mit einer erhöhten LF-HRV assoziiert waren (Bosch, Riese, Dietrich, et al., 2009).

Eine weitere Studie berichtet von einer positiven Assoziation zwischen depressiven Symptomen und der VLF-HRV in einer nicht-klinischen Stichprobe. Im Vergleich zur HRV des LF- und des HF-Bereichs war hier der VLF-Bereich der stärkste Prädiktor für das Auftreten depressiver Symptome. (Blood et al., 2015)

Bei depressiven Mädchen wurden zudem verminderte HRV-Parameter des Zeitbereichs gefunden. Depressive Mädchen weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verminderte SDNN (Blom et al., 2010; Tonhajzerova et al., 2010) und eine verminderten RMSSD auf (Tonhajzerova et al., 2010). In der Studie von Huang & Wan (2013) fand sich bei Schülern mit höheren Scores in einem Depressionsfragebogen eine Tendenz zu einer niedrigeren SDNN.

Veränderungen der kardialen autonomen Funktion scheinen auch im Kindes- und Jugendalter depressiven Störungen vorausgehen zu können. So war eine verminderte HF-HRV in Kurzzeit-Aufzeichnungen in einer Studie an 73 Kindern und Jugendlichen ein Prädiktor für depressive Symptome, insbesondere Anhedonie, ein Jahr nach der EKG-Ableitung (Vazquez et al., 2016). Kinder, die familiär bedingt ein erhöhtes Risiko für eine Depression hatten, zeigen keinen Anstieg der HF-HRV in Ruhe im Entwicklungsverlauf, während Kinder mit einem niedrigen Risiko mit dem Alter einen signifikanten Anstieg der HF-HRV in Ruhe aufweisen (Gentzler, Rottenberg, Kovacs, George & Morey, 2012). Kinder psychisch kranker Mütter zeigen bereits im Alter von 14 Monaten eine höhere Herzfrequenz und eine niedrigere HF-HRV (Dierckx et al., 2009). Manche Autoren diskutieren daher, ob eine hohe HF-HRV im Kurzzeit-EKG bei Kindern protektiv in Bezug auf die Entwicklung einer Depression sein könnte (Shannon, Beauchaine, Brenner, Neuhaus & Gatzke-Kopp, 2007).

Insgesamt können Depressionen bei Kindern und Jugendlichen also auch mit Veränderungen der HRV in Kurzzeit-Aufzeichnungen assoziiert sein. Studien, die Veränderungen der kardialen autonomen Funktion bei depressiven Kindern und Jugendlichen im Langzeit-EKG untersuchen, fehlen allerdings bisher.

2.3.3 Einfluss einer antidepressiven Therapie auf die kardiale autonome Funktion

Eine wichtige Frage im oben dargestellten Kontext ist, ob die soeben erläuterten Veränderungen der kardialen autonomen Funktion durch die Behandlung der Depression beeinflusst werden können.

2.3.3.1 Einfluss einer medikamentösen, antidepressiven Therapie

In der Literatur gab es eine große Debatte darüber, ob die Veränderungen der HRV bei Depressionen durch die Depression selbst oder die Einnahme antidepressiver Medikation zustande kommen (Bar et al., 2004; Kemp et al., 2010; Kemp, Quintana & Malhi, 2011; Licht, de Geus, van Dyck & Penninx, 2010; Licht, Penninx & de Geus, 2011; O'Regan et al., 2015). Derzeit wird überwiegend angenommen, dass es sowohl durch die Depression selbst als auch durch eine antidepressive Medikation zu Veränderungen der kardialen autonomen Regulation kommen kann (Kemp et al., 2010; Meerwijk, Chesla & Weiss, 2014). Man vermutet, dass sich, bedingt durch anticholinerge Nebeneffekte von Antidepressiva (Jakobsen, Hauksson & Vestergaard, 1984), nach Beginn einer medikamentösen antidepressiven Therapie insbesondere die parasympathische Funktion verändert (Bar et al., 2004).

Entsprechend hatten in epidemiologischen Querschnittsstudien Probanden unter antidepressiver Medikation im Vergleich zu unmedizierten Probanden in Kurzeitaufzeichnungen eine niedrigere HRV (rMSSD, HF, SDNN) und eine höhere Herzfrequenz (Kemp et al., 2014; O'Regan et al., 2015). Da jedoch in der Regel eher schwer kranke Patienten eine antidepressive Medikation erhalten, lassen diese Studien keinen Rückschluss darauf zu, ob die Veränderungen durch die Medikation oder die Depressionsschwere zustande kommen (O'Regan et al., 2015). Außerdem wurden in der Studie von Kemp et al. (2014) primär Probanden, die eine antidepressive Medikation einnahmen, mit unmedizierten Probanden verglichen, unabhängig davon, ob eine psychiatrische Erkrankung vorlag und wenn ja welche. Letztlich kann anhand dieser Studien keine Aussage darüber getroffen werden, ob die beobachteten Veränderungen durch die Depression oder die antidepressive Medikation zustande kamen.

In Längsschnitt-Untersuchungen wurden Veränderungen der autonomen Funktion unter Antidepressiva-Einnahme beobachtet. In einer großen niederländischen Studie (NESDA-Netherlands study of depression and anxiety) hatten Patienten, die innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraums eine antidepressive Medikation (Trizyklische Antidepressiva, serotonerge oder noradrenerge Antidepressiva) begonnen hatten, eine signifikant höhere Herzfrequenz, sowie eine verminderte RSA im Vergleich zu vor der Behandlung (Licht, C. M., de Geus, van Dyck & Penninx, 2010).

Bei Trizyklika ist man sich in Querschnitt- und Längsschnittanalysen darüber einig, dass ihre Einnahme mit einer Verminderung der HRV (HF, LF, RMSSD, SDNN) und einer höheren Herzfrequenz in Kurzzeit-Aufzeichnungen einhergeht (Kemp et al., 2014; Kemp et al., 2010; O'Regan et al., 2015; van Zyl, Hasegawa & Nagata, 2008). In Bezug auf Langzeit-EKGs ist die Studienlage hingegen widersprüchlich. Eine der in den Meta-Analysen von Kemp (2010) und van Zyl (2008) enthaltenen Studien fand auch im 24-Stunden-EKG nach Beginn einer antidepressiven Medikation mit dem Trizyklikum Amitryptilin eine erhöhte Herzfrequenz und eine verminderte HRV (SDNN, SDANN) (Lederbogen et al., 2001), während eine andere der analysierten Studien einen Anstieg von SDNN und SDANN und einen Abfall von RMSSD unter Therapie mit dem Trizyklikum Doxepin fand (Khaykin et al., 1998). Auch bei Kindern und Jugendlichen haben Trizyklika einen starken Einfluss auf die kardiale autonome Kontrolle und gehen mit einer höheren Herzfrequenz und einer verminderten HF-HRV in Ruhe einher (Mezzacappa, Steingard, Kindlon, Saul & Earls, 1998).

In der medikamentösen Behandlung depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter werden jedoch vor allem selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (engl. „SSRI“) verwendet (Vitiello, Zuvekas & Norquist, 2006). Bei Erwachsenen ist die Einnahme eines SSRIs sowohl in Quer- als auch in Längsschnittanalysen mit einer leicht verminderten Herzfrequenz in Kurzzeit-Aufzeichnungen assoziiert (Kemp et al., 2014; Licht et al., 2010; van Zyl et al., 2008). Bezüglich des Einflusses von SSRIs auf die HRV ist die Studienlage weniger

eindeutig. In einer Meta-Analyse wird von einer grenzwertig signifikant höheren SDNN in Kurzzeltaufzeichnungen bei Patienten unter SSRI-Medikation berichtet, während kein signifikanter Einfluss auf die übrigen HRV-Parameter beobachtet wurde (van Zyl et al., 2008). Viele Studien fanden keinen signifikanten Unterschied in der Kurzzeit-HRV (TD, HF, LF, LF/HF, RSA) vor und nach der Behandlung mit einem SSRI (Kemp et al., 2010; Yeh et al., 2016). Andere Autoren berichten wiederum von einer niedrigeren SDNN bei Patienten im Alter von über 50 Jahren unter SSRI-Einnahme im Vergleich zu unmedizierten Probanden, wenngleich der Einfluss geringer ist als bei Trizyklika (O'Regan et al., 2015).

Die Effekte eines SSRIs auf die Langzeit-HRV wurden bisher nur in wenigen kleineren Studien untersucht, die widersprüchliche Ergebnisse zeigten (van Zyl et al., 2008): Eine Studie an fünf Patienten fand eine erhöhte SDNN, SDANN RMSSD und pNN50 im Langzeit-EKG sechs Wochen nach Beginn einer antidepressiven Therapie mit Fluoxetin (Khaykin et al., 1998). In einer anderen Studie an 14 Patienten waren die SDNN und SDANN im Langzeit-EKG sechs Wochen nach Beginn einer antidepressiven Therapie mit Paroxetin deutlich vermindert (Lederbogen et al., 2001). Denkbar ist, dass je nachdem, welches SSRI eingenommen wird, die Auswirkungen auf das autonome Nervensystem unterschiedlich sind.

Unter der Einnahme eines Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmers (SNRI) kann es zu einer höheren mittleren Herzfrequenz (Kemp et al., 2014) und einer niedrigeren HRV (Totale Power, HF, LF, rMSSD) in Kurzzeit-EKGs kommen (Kemp et al., 2014; Koschke et al., 2009; O'Regan et al., 2015; Terhardt et al., 2013). Auch eine Behandlung mit dem tetrazyklischen Antidepressivum Mirtazapin kann zu einer Abnahme der HRV (Totale Power, SDNN, HF, LF/HF) und einer Zunahme der Herzfrequenz in Kurzzeit-EKGs führen (Terhardt et al., 2013; Tulen et al., 1996). Der Einfluss von Mirtazapin und SNRI auf die HRV und die Herzfrequenz in Langzeit-EKGs ist aktuell unklar.

Im Kindes- und Jugendalter gibt es kaum Studien, die sich mit dem Einfluss einer antidepressiven Medikation auf die kardiale autonome Regulation beschäftigen.

Blom et al. analysierten 2010 in ihrer klinischen Stichprobe von 60 Mädchen mit Angststörungen und/oder depressiven Störungen ein Subsample von 23 Mädchen unter antidepressiver Medikation (2xSSRI, 1xTCA). Die Autoren berichteten, dass die beobachteten Verminderungen der HRV (HF, LF, SDNN) in Kurzzeit-Aufzeichnungen bei kranken Mädchen im Vergleich zu gesunden Kontrollen nur bei den Mädchen unter SSRI-Medikation beobachtet wurden. Die Einnahme eines SSRI erklärte 15,5% der HF-Unterschiede, 3% der LF und 6,5% der SDNN-Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen (Blom et al., 2010). Weitere Studien zum Einfluss einer antidepressiven Medikation auf die kardiale autonome Funktion im Jugendalter fehlen bisher.

Man kann in der Zusammenschau der Befunde also nur vermuten, dass eine medikamentöse antidepressive Therapie auch bei Kindern und Jugendlichen die kardiale autonome Funktion beeinflussen könnte.

2.3.3.2 Einfluss einer Psychotherapie

Der Einfluss einer Psychotherapie auf die HRV ist bisher generell kaum untersucht. Bei Erwachsenen gibt es erste Hinweise auf eine Reduktion der Herzfrequenz und einen Anstieg der HRV (RMSSD) im Kurzzeit-EKG im Verlauf einer Verhaltenstherapie (Carney et al., 2000; Taylor et al., 2009). Bei Kindern und Jugendlichen gehört eine Psychotherapie bei depressiven Störungen zu den Behandlungsmethoden der Wahl (Dolle & Schulte-Körne, 2013). Zum Einfluss einer Psychotherapie auf die kardiale autonome Funktion bei Kindern und Jugendlichen liegen jedoch bisher keine Daten vor.

2.3.3.3 Einfluss einer Symptombesserung und einer Remission

Zum Verhalten der kardialen autonomen Funktion bei Symptombesserung und in einer Remission existieren derzeit diskrepante Befunde.

In einzelnen Studien korrelierte eine Besserung der depressiven Symptomatik im Therapieverlauf (medikamentös oder Elektrokrampftherapie) mit einem Anstieg der HRV (SDNN, RMSSD) in Kurzzeit-Aufzeichnungen (Balogh, Fitzpatrick, Hendricks & Paige, 1993; Karpyak, Rasmussen, Hammill & Mrazek, 2004). Andere

Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass eine antidepressive Therapie (medikamentös und transkranielle Gleichstromapplikation) trotz Symptombesserung nicht zu einer HRV-Veränderung führt (Brunoni et al., 2013; Kemp et al., 2010). Unmedizierte Patienten mit einer vollständig remittierten Depression (n=470) zeigten in einer Studie im Querschnitt in der HRV des Frequenzbereichs keine Unterschiede zu gesunden Kontrollen (n=46) ohne Depression in der Vorgeschichte (Chang, Chang, Chen, et al., 2013). Licht et al. 2008 berichteten, dass sich der RMSSD in Kurzzeltaufzeichnungen bei aktueller und remittierter Depression nicht unterscheidet und sowohl bei aktueller als auch bei remittierter Depression im Vergleich zu Gesunden vermindert ist (Licht et al., 2008). In einer Zwillingsstudie fanden sich bei gegenwärtigen depressiven Symptomen eine ausgeprägtere Verminderung der HRV (Frequenzbereich: LF, VLF, Totale Power, nicht jedoch HF) im 24-Stunden-EKG als bei einer depressiven Episode in der Vorgeschichte (Vaccarino et al., 2008). Im Kindesalter fehlen Studien zu diesem Thema bisher gänzlich. Insgesamt ist es also noch unklar, inwieweit sich die kardiale autonome Dysfunktion mit Besserung der Depression auch verbessert.

2.4 Zusammenfassung

Depressionen gehören auch im Kindesalter zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Costello et al., 2006). Sie sind verbunden mit einer hohen Chronizität (Lewinsohn et al., 1999) und erheblichen Gesundheitsrisiken, insbesondere einem hohen kardialen Risiko (Glassman, 2007). Ein möglicher pathogenetischer Faktor hierfür sind Veränderungen der kardialen autonomen Funktion, die man mittels Herzfrequenzvariabilität messen kann (Carney, Freedland, Miller & Jaffe, 2002; Carney et al., 2005; Penninx et al., 2013). Die Herzfrequenzvariabilität gilt als Maß für die emotionale Anpassungsfähigkeit des Organismus auf seine Umwelt (Thayer & Lane, 2009). Bei Erwachsenen ist der Zusammenhang zwischen Depressionen und Veränderungen des kardialen autonomen Tonus schon wiederholt repliziert worden (Kemp et al., 2010; Rottenberg, 2007). In Anbetracht der Häufigkeit, der Schwere und den als

erheblich einzuschätzenden Folgen depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter, kommt der Untersuchung des Krankheitsbildes gerade in dieser Lebensphase eine besondere Bedeutung zu (Costello et al., 2002). Bei depressiven Kindern konnten erste Studien bereits Hinweise auf eine verminderte vagale Funktion finden (Koenig et al., 2016). Eine Studie, die sich mit Veränderungen der kardialen autonomen Funktion bei depressiven Kindern und dem Einfluss einer antidepressiven Therapie im Langzeit-EKG beschäftigt, liegt bisher allerdings noch nicht vor.

2.5 Fragestellung und Hypothesen

Fragestellung: Unterscheiden sich depressive Kinder und Jugendliche ohne Medikation bzw. mit Medikation und gesunde Kontrollen bezüglich ihrer kardialen autonomen Regulation im 24-Stunden-EKG?

Hypothese 1: Depressive Patienten ohne Medikation, mit Medikation und gesunde Kontrollen unterscheiden sich in ihrer mittleren Herzfrequenz.

Nullhypothese H1-0: Depressive Patienten ohne Medikation, mit Medikation und gesunde Kontrollen unterscheiden sich nicht in ihrer mittleren Herzfrequenz.

Hypothese 2: Unmedizierte Patienten, medizierte Patienten und gesunde Kontrollen unterscheiden sich in ihrer Herzfrequenzvariabilität.

Nullhypothese H2-0: Unmedizierte Patienten, medizierte Patienten und gesunde Kontrollen unterscheiden sich nicht in ihrer Herzfrequenzvariabilität.

Fragestellung: Verändert sich die Ausprägung der kardialen autonomen Dysfunktion im Therapieverlauf?

Hypothese 3: Im Verlauf einer antidepressiven Therapie kommt es zu einer Veränderung der Herzfrequenz bei depressiven Kindern und Jugendlichen.

Nullhypothese H3-0: Die Herzfrequenz verändert sich nicht im Laufe der Therapie.

Hypothese 4: Im Verlauf einer antidepressiven Therapie kommt es zu einer Veränderung der Herzfrequenzvariabilität bei depressiven Kindern und Jugendlichen.

Nullhypothese H4-0: Im Verlauf einer antidepressiven Therapie kommt es nicht zu einer Veränderung der Herzfrequenzvariabilität bei depressiven Kindern und Jugendlichen.

3 Material und Methodik

Die Studie *Untersuchung der kardialen autonomen Regulation anhand der Herzfrequenzvariabilität bei depressiven Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu gesunden Kontrollen - Eine Pilotstudie mit Querschnitts- und Längsschnittsanalysen* wurde an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten zur Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität. In einem weiteren Teil der Studie wurden unter anderem Stresshormonbestimmungen bei depressiven Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Dieser Teil der Studie ist Gegenstand einer weiteren Dissertation.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Universität Würzburg bewilligt (07/2011). Finanziell gefördert wurde die Studie von der Münchner Medizinischen Wochenschrift. Außerdem wurde die Studie vom Interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung in Form eines Stipendiums für die Studienärztin (50%-Stelle, 06/2012-12/2012) unterstützt.

3.1 Die Stichprobe

Im Zeitraum von Januar 2012 bis Februar 2015 wurden insgesamt 23 Patienten mit einer depressiven Störung sowie 20 gesunde Kontrollen in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem, ob sie bereits eine antidepressive Medikation einnahmen. Zusammen mit den gesunden Kontrollen werden also die folgenden drei Gruppen im Querschnitt verglichen:

- Gruppe 1: Depressive Patienten ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T0 (n=12)
- Gruppe 2: Depressive Patienten mit antidepressiver Medikation zum Zeitpunkt T0 (n=11)
- Gruppe 3: Gesunde Kontrollprobanden (n=20)

In der Gruppe 1 wurden zusätzlich prospektive Messungen zum Zeitpunkt T1 nach einem follow-up-Zeitraum von 3 Monaten durchgeführt, um eventuelle Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität im Therapieverlauf zu erfassen. Diese Messungen werden im Längsschnitt verglichen.

3.1.1 Die Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für den Studieneinschluss in allen drei Gruppen war das Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung zur Studienteilnahme von Proband und Eltern. Teilnehmen konnten Kinder und Jugendliche im Alter von 9-17 Jahren.

In die Gruppe 1 wurden ambulante und stationäre Patienten der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie eingeschlossen, bei denen die Diagnose einer depressiven Störung gemäß ICD-10 von einem erfahrenen Kinder- und Jugendpsychiater oder einer erfahrenen Kinder- und Jugendpsychiaterin gestellt worden war. Hierbei galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

TABELLE 3 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER GRUPPE 1 – DEPRESSIVE PROBANDEN OHNE ANTIDEPRESSIVE MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Alter: 9-18 Jahre • Vorliegende Einverständniserklärung zur Studienteilnahme • Klinische Diagnose einer depressiven Störung gemäß den Kriterien der ICD-10 bzw. DSM-IV • Keine antidepressive Medikation bei Studienbeginn 	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Suizidalität • Bipolare Störung • Akute posttraumatische Belastungsstörung • Psychotische Symptomatik • Autismus • Schwere systemische oder neurologische Begleiterkrankungen • Psychopharmakologische Medikation

Patienten mit einer klinisch diagnostizierten depressiven Störung, die bereits antidepressive Medikamente einnahmen, wurden in die Gruppe 2 (depressive Patienten mit Medikation zum Zeitpunkt T0) eingeschlossen. Für sie galten bis auf die psychopharmakologische Medikation dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie für Gruppe 1.

Zudem wurden von Alter und Geschlecht vergleichbare gesunde Kontrollen (Gruppe 3) rekrutiert. Probanden mit auffälligen Ergebnissen in den verwendeten psychometrischen Fragebögen oder fehlenden Unterlagen wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren psychiatrische, internistische oder neurologische Erkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten zum Studienzeitpunkt.

3.1.2 Diagnostische Verfahren

Ausschlaggebend für den Studieneinschluss bei den Patienten war die klinische Diagnose einer depressiven Störung gemäß ICD-10. Zusätzlich wurde das „Diagnostische Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter“ (Kinder-DIPS) (Schneider, Unnewehr & Margraf, 2009) durchgeführt. Zur Einschätzung des Schweregrades der depressiven Symptomatik wurde das „Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche“ (DIKJ) (Stiensmeier-Pelster, Schürmann & Duda, 2000) bei Kindern im Alter von 9-12 Jahren und das „Beck Depressionsinventar II“ (BDI-II) (Hautzinger, Keller, Kühner & Beck, 2009) bei Jugendlichen im Alter von 13-17 Jahren erhoben. Zudem wurde die „Child Behavior Checklist“ (CBCL, (Döpfner, Schmeck & Berner, 1994) durchgeführt. Das DIPS sowie die Depressions-Fragebögen wurden in der Gruppe 1 am Nachbeobachtungstermin nach 3 Monaten erneut erhoben.

In der Kontrollgruppe wurde mit Hilfe des DIKJ (Stiensmeier-Pelster et al., 2000) bei Kindern im Alter von 9-12 Jahren auf das Vorliegen depressiver Symptome gescreent. Bei Jugendlichen im Alter von 13-17 Jahren wurde dafür das BDI-II

(Hautzinger et al., 2009) eingesetzt. Anhand der CBCL (Döpfner et al., 1994) wurden die gesunden Kontrollen auf eventuelle internalisierende oder externalisierende Störungen untersucht.

In allen Gruppen wurde als diagnostisches Intelligenzverfahren der CFT20-R (Weiß, 2006) eingesetzt. Nach eventuellen körperlichen Vorerkrankungen wurde mit Hilfe eines Anamnesebogens gefragt. Außerdem wurde als Untersuchung auf körperliche Vorerkrankungen eine Routine-Blutentnahme durchgeführt.

Die verwendeten Fragebögen und Tests werden im Abschnitt 3.2.2.2 genauer beschrieben.

3.1.3 Merkmale der Stichprobe

Im Folgenden sollen die Merkmale der Stichprobe erläutert werden.

3.1.3.1 Merkmale der Gruppe 1 - Patienten ohne antidepressive Medikation zum Zeitpunkt T0

In der Gruppe 1, also der Gruppe der depressiven Patienten ohne antidepressive Medikation, wurden 12 Patienten eingeschlossen, darunter drei männliche und neun weibliche Patienten. Das mittlere Alter betrug 13,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 2,4. Acht Patienten befanden sich in ambulanter und vier in stationärer Behandlung. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die psychiatrischen und somatischen Diagnosen¹.

Eine Patientin nahm ein orales Kontrazeptivum ein und benutzte bei Bedarf ein Asthmaspray, was kurz vor und während der Messungen jedoch nicht der Fall war.

¹ Tabelle 16 im Anhang enthält eine genaue Aufstellung der Diagnosen der Gruppe 1

TABELLE 4 DIAGNOSENÜBERSICHT GRUPPE 1 – DEPRESSIVE PROBANDEN OHNE ANTIDEPRESSIVE MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0

ICD 10		Depressive Störung - klinische Diagnose	N=12 (100%)
F32.1		mittelgradige depressive Episode	7 (58,3%)
F33.0		rezidivierende depressive Episoden, aktuell leichtgradig	1 (8,3%)
F33.1		rezidivierende depressive Episoden, aktuell mittelgradig	1 (8,3%)
F43.20/F43.21/ F43.22		Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion/mit Angst und depressiver Reaktion gemischt	2 (16,7%)
F92.0		Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung	1 (8,3%)
DSM IV		Depressive Störung - DIPS-Diagnose	N=12 (100%)
296.21		leichte depressive Episode	4 (33,3%)
296.22		mittelgradige depressive Episode	4 (33,3%)
296.23		schwere depressive Episode	1 (8,3%)
296.31		rezidivierende depressive Episode, aktuell leichtgradig	1 (8,3%)
296.32		rezidivierende depressive Episode, aktuell mittelgradig	2 (16,7%)
ICD10	DSM IV	Komorbide Störung klinisch und/oder im DIPS	N=7 (58,3)
F90.0 F98.8	314.00 314.01	Aufmerksamkeitsstörungen	4 (33%)
F81		umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten	3 (25%)
F40.1 F93.2	300.23	soziale Phobie/soziale Ängstlichkeit	3 (25%)
ICD10		Körperliche Symptomatik und Vorerkrankungen ²	N=3 (25%)
X78		vorsätzliche Selbstschädigung durch einen scharfen Gegenstand	1 (8,3%)
J45		Asthma bronchiale	1 (8,3%)
D50		Eisenmangelanämie	1 (8,3%)
R51.0		Kopfschmerzen	1 (8,3%)

Fünf der Patienten der Gruppe 1 waren 12 Jahre alt oder jünger. Sie hatten im DIKJ im Mittel einen Rohwert von $13,8 \pm 9,9$. Das entspricht einem Prozentrang von 69,0-73,7. Sieben der Patienten waren 13 Jahre alt oder älter. Sie hatten im BDI-II einen mittleren Rohwert von $20,0 \pm 11,6$. Das entspricht einem Prozentrang von 90-95. Erfasst man den Prozentrang, der im jeweils relevanten Depressionstest erreicht wurde, so ergibt sich ein Mittelwert von $75,3 \pm 28,0$. Tabelle 5 fasst die Testergebnisse der Gruppe 1 zusammen.

² Dermatologische oder orthopädische Vorerkrankungen wurden als nicht relevant betrachtet.

TABELLE 5 ERGEBNISSE FRAGEBÖGEN GRUPPE 1 – DEPRESSIVE PROBANDEN OHNE ANTIDEPRESSIVE MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0

Depressionsfragebogen			
	Alter	Zahl	Rohwert (MW±SD ³)
DIKJ	≤12 Jahre	5	13,8±9,9
BDI-II	≥13 Jahre	7	20,0±11,6
Prozentrang relevanter Depressionsfragebogen			75,3±28,0
CBCL			
			T-Wert (MW±SD)
CBCL gesamt			62,8±7,2
CBCL internalisierend			67,3±9,4
CBCL externalisierend			56,6±5,1
CFT 20-R			
IQ (MW±SD)			105,9±14,2

3.1.3.2 Merkmale der Gruppe 1 zum Zeitpunkt T1

Drei der 12 Patienten, die zum Zeitpunkt T0 an der Studie teilnahmen, wollten zum Zeitpunkt T1 nach drei Monaten nicht erneut teilnehmen. Weitere drei Probanden hatten in der Zwischenzeit ein Stimulans verordnet bekommen und mussten deshalb zur Nachbeobachtung ausgeschlossen werden. Zum Zeitpunkt T1 nahmen also noch sechs Patienten teil, davon waren einer männlich und fünf weiblich. Das mittlere Alter betrug 13,83±2,71 Jahre. Alle waren in ambulanter Behandlung. Als Behandlung hatten fünf Patienten eine alleinige Psychotherapie und eine Probandin zusätzlich ein SSRI erhalten. Im DIPS erfüllte keiner der Probanden mehr die Kriterien einer depressiven Episode.

Zwei waren unter 13 Jahre alt. Sie hatten im DIKJ einen durchschnittlichen Rohwert von 3,5±5,0. Vier waren mindestens 13 Jahre alt. Sie hatten im BDI-II einen mittleren Rohwert von 6,8±5,7. Erfasst man den Prozentrang, der im jeweiligen Depressionsfragebogen erreicht wurde, so ergibt sich ein durchschnittlicher Wert von 42,2±30,1.

³ MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

TABELLE 6 ERGEBNISSE FRAGEBÖGEN GRUPPE 1 – DEPRESSIVE PROBANDEN OHNE ANTIDEPRESSIVE MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T1

Depressionsfragebogen			
	Alter	Zahl	Rohwert (MW±SD)
DIKJ	≤12 Jahre	2	3,5±5,0
BDI-II	≥13 Jahre	4	6,8±5,7
Prozentrang relevanter Depressionsfragebogen			42,2±30,1

3.1.3.3 Merkmale der Gruppe 2 - Patienten mit antidepressiver Medikation

In dieser Gruppe wurden 11 Patienten eingeschlossen. Davon waren zwei männlich und neun weiblich. Das mittlere Alter betrug 14,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,8. Sieben Patienten befanden sich zum Studienzeitpunkt in stationärer Behandlung, vier Patienten in ambulanter. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die psychiatrischen und somatischen Diagnosen dieser Gruppe.

Alle Patienten dieser Gruppe nahmen einen SSRI ein. Tabelle 8 zeigt, welche SSRIs im Einzelnen und welche Medikamente zusätzlich eingenommen wurden.

TABELLE 7 DIAGNOSENÜBERSICHT GRUPPE 2 – DEPRESSIVE PROBANDEN MIT ANTIDEPRESSIVER MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0

ICD10		Depressive Störung - klinische Diagnose	N=11 (100%)
F32.1		mittelgradige depressive Episode	8 (72,7%)
F32.2		schwere depressive Episode	1 (9,1%)
F33.1		rezidivierende depressive Episoden, aktuell mittelgradig	2 (18,2%)
DSM IV		Depressive Störung - DIPS-Diagnose	N=11 (100%)
296.21		leichte depressive Episode	3 (27,3%)
296.22		mittelgradige depressive Episode	4 (36,4%)
296.32		rezidivierende depressive Episode, aktuell mittelgradig	4 (36,4%)
ICD10	DSM IV	Komorbide Störung klinisch und/oder im DIPS ⁴	N=8 (72,7%)
F90.0 F98.8	314.00 314.01	Aufmerksamkeitsstörungen	1 (9,1%)
F40.1 F93.2	300.23	Soziale Phobie/soziale Ängstlichkeit	4 (36,4%)
F40.2	300.29	Spezifische Phobie	2 (18,2%)
F93.0	309.21	Trennungsangst	1 (9,1%)
F60.30 (V) F60.31 (V)		Verdacht auf Entwicklung einer emotional instabilen Persönlichkeitsstörung vom impulsiven Typ/vom Borderline Typ	2 (18,2%)
ICD10		Körperliche Symptomatik und Vorerkrankungen ⁵	N=4 (36,4%)
X78		Vorsätzliche Selbstschädigung durch einen scharfen Gegenstand	2 (18,2%)
J45		Asthma bronchiale	1 (9,1%)
G43.0		Migräne ohne Aura	2 (18,2%)

TABELLE 8 MEDIKATION GRUPPE 2 – DEPRESSIVE PROBANDEN MIT ANTIDEPRESSIVER MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0

Medikation	N (%)
Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	11 (100%)
Fluoxetin	7 (63,6%)
Sertralin	2 (18,2%)
Citalopram	2 (18,2%)
Mirtazapin	2 (18,2%)
Methylphenidat	1 (9,1%)
Orales Kontrazeptivum	2 (18,2%)

⁴ Für die genaue Zusammensetzung der Diagnosen siehe Tabelle 17 im Anhang.

⁵ Dermatologische oder orthopädische Vorerkrankungen wurden als nicht relevant betrachtet.

In der Gruppe 2 war nur eine Patientin unter 12 Jahre alt. Sie hatte im DIKJ einen Rohwert von 19. Das entspricht einem Prozentrang von 88,2. Zehn Patienten waren mindestens 13 Jahre alt. Sie hatten im BDI-II einen mittleren Rohwert von $29,8 \pm 14,2$. Das entspricht einem Prozentrang von 95-99. Erfasst man den Prozentrang, der im jeweils relevanten Depressionsfragebogen erreicht wurde, so ergibt sich ein Mittelwert von $92,8 \pm 7,3$. Die Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der psychologischen Testung der Gruppe 2.

TABELLE 9 ERGEBNISSE FRAGEBÖGEN GRUPPE 2 - DEPRESSIVE PROBANDEN MIT ANTIDEPRESSIVER MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0

Depressionsfragebogen			
	Alter	Zahl	Rohwert (MW±SD)
DIKJ	≤12 Jahre	1	19
BDI-II	≥13 Jahre	10	$29,8 \pm 14,2$
Prozentrang relevanter Depressionsfragebogen			$92,8 \pm 7,3$
CBCL (n=10) ⁶			
			T-Wert (MW±SD)
CBCL gesamt			$67,1 \pm 5,0$
CBCL internalisierend			$71,8 \pm 5,1$
CBCL externalisierend			$54,6 \pm 8,8$
CFT20-R			
IQ (MW±SD)			$108,4 \pm 15,6$

3.1.3.4 Merkmale der Gruppe 3 - Gesunde Kontrollen

Es wurden 20 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Davon waren sieben Probanden männlich und 13 weiblich. Das mittlere Alter betrug 14,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,9. Alle waren körperlich gesund und in den erhobenen psychometrischen Verfahren waren keine auffälligen Werte erzielt worden. Keiner nahm zum Studienzeitpunkt Medikamente ein. Drei Probanden waren 12 Jahre alt oder jünger. Sie hatten im DIKJ einen mittleren Rohwert von $1,3 \pm 1,5$. Das entspricht einem Prozentrang von 3,1-5,8. 17 Probanden waren mindestens 13

⁶ In einem Fall wurde der CBCL nicht zurückerhalten. Daher gilt für den CBCL in Gruppe 2 n=10.

Jahre alt. Sie hatten im BDI-II einen mittleren Rohwert von $2,5 \pm 3,1$. Das entspricht einem Prozentrang von 25-30. Erfasst man die Prozentränge, die in den jeweiligen Depressionsfragebögen erreicht wurden, so ergibt sich ein mittlerer Prozentrang von $25,4 \pm 22,1$. Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die Testergebnisse der gesunden Kontrollen.

TABELLE 10 ERGEBNISSE FRAGEBÖGEN GRUPPE 3 - GESUNDE KONTROLLEN

Depressionsfragebogen			
	Alter	Zahl	Rohwert (MW±SD)
DIKJ	≤12 Jahre	3	$1,3 \pm 1,5$
BDI-II	≥13 Jahre	17	$2,5 \pm 3,1$
Prozentrang relevanter Depressionsfragebogen			$25,4 \pm 22,1$
CBCL			
			T-Wert (MW±SD)
CBCL gesamt			$43,5 \pm 6,3$
CBCL internalisierend			$44,0 \pm 6,6$
CBCL externalisierend			$46,7 \pm 5,4$
CFT20-R			
IQ (MW±SD)			$108,8 \pm 8,8$

3.2 Verfahren zur Datenerhebung

3.2.1 Einschlussverfahren

Patienten mit depressiver Symptomatik, gesunde Kinder und Jugendliche und ihre Eltern wurden auf die Möglichkeit zur Studienteilnahme hingewiesen. Bei Interesse wurden die Probanden und ihre Eltern/Sorgeberechtigten sowohl mündlich als auch schriftlich mit einem Aufklärungsbogen ausführlich über die Fragestellung der Studie und die verwendeten Untersuchungsverfahren informiert. Allen Teilnehmern wurde genügend Bedenkzeit gelassen. Erst nach der schriftlichen Einverständniserklärung der Probanden und eines Sorgeberechtigten wurde mit den Messungen begonnen.

3.2.2 Durchführung der Untersuchung

Wenn die Probanden und ihre Eltern mit der Studienteilnahme einverstanden waren, wurden zwei Studientermine an aufeinanderfolgenden Tagen zur Ableitung des 24-Stunden EKGs vereinbart. Bei den ambulanten Patienten wurden die Studientermine, wenn möglich, mit den regulären Ambulanz-Terminen gekoppelt, um den Aufwand für die Patienten möglichst gering zu halten.

Am ersten Tag wurden die Fragebögen ausgehändigt und das Langzeit-EKG angelegt. Die Probanden trugen das Gerät über 24 Stunden während der Ausübung ihrer Alltagsaktivitäten. Am nächsten Tag wurde der EKG-Recorder wieder abgenommen und die Fragebögen eingesammelt. Wenn kein aktuelles Routinelabor verfügbar war, wurde Blut abgenommen. Außerdem wurde der CFT20-R durchgeführt, sofern noch kein aktuelles CFT20-R-Ergebnis aus der Routinediagnostik vorlag.

In den beiden Depressionsgruppen (Gruppe 1 und Gruppe 2) wurde das DIPS durchgeführt. In der Regel wurde je ein Interview am ersten und ein Interview am zweiten Tag erhoben. In einigen Fällen war dies aufgrund des relativ hohen zeitlichen Aufwandes (etwa 60-90 Minuten pro Interview) nicht möglich. Dann wurde ein zeitnahe Termin für das Interview vereinbart.

Das DIPS wurde zunächst von der Studienärztin durchgeführt. Nach Schulung durch die Studienärztin Frau Dr. Störk und den leitenden Psychologen der Kinder- und Jugendpsychiatrie Würzburg Herrn PD Dr. Jans übernahmen im Verlauf die beiden Doktorandinnen diese Aufgabe. Sie befanden sich zu diesem Zeitpunkt in fortgeschrittenen klinischen Semestern des Medizinstudiums (ab 9./10.Semester). Im Januar und Februar 2013 wurden sie dabei von zwei Psychologie-Studentinnen unterstützt, die auch vom leitenden Psychologen geschult wurden und als studentische Hilfskräfte an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie angestellt waren.

Die Probanden der Gruppe 1 (depressive Patienten ohne Medikation) wurden nach einem Zeitraum von drei Monaten erneut kontaktiert. Es wurde wiederum ein

Langzeit-EKG abgeleitet, um eventuelle Veränderungen der HRV im Therapieverlauf zu erfassen. Zudem füllten die Patienten nochmal das DIKJ beziehungsweise das BDI-II aus. Außerdem wurde erneut das DIPS durchgeführt, um festzustellen, ob zu diesem Zeitpunkt die Kriterien einer Achse-I-Störung erfüllt waren.

3.2.2.1 Routine-Blutentnahme

Als Untersuchung auf körperliche Vorerkrankungen wurde eine venöse Routine-Blutentnahme durchgeführt mit der Bestimmung von kleinem Blutbild, Elektrolyten (Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid) sowie Leber- und Nierenwerten (GOT, GPT, GGT, Harnstoff, Kreatinin).⁷

3.2.2.2 Verwendete Fragebögen und Instrumente

Im Folgenden soll genauer auf die verwendeten Fragebögen und psychologischen Verfahren eingegangen werden.

3.2.2.2.1 Der Anamnesebogen zur Erfassung körperlicher Vorerkrankungen

Körperliche Vorerkrankungen wurden mit Hilfe des Anamnesebogens erfasst, der routinemäßig in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie eingesetzt wird. Er erfasst unter anderem medizinische Daten, wie mögliche Sorgen, Probleme und Störungen des Kindes, Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen, Meilensteine der Entwicklung, Verhaltens- und Lernschwierigkeiten in der Schule, frühere Erkrankungen, Krankenhausaufenthalte sowie die Einnahme von Medikamenten. Der genaue Wortlaut der Gesundheitsfragen ist im Anhang auf S.94 aufgeführt.

3.2.2.2.2 Das Diagnostische Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (Kinder-DIPS)

Das Kinder-DIPS erhebt als strukturiertes Interview die häufigsten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter, unter anderem Störungen der Aufmerksamkeit, der Aktivität und des Sozialverhaltens, Angststörungen und

⁷ Eine Probandin aus der Kontroll-Gruppe hat die Blutentnahme verweigert. Im Anamnesebogen hatten sich keine Hinweise auf Vorerkrankungen ergeben.

Affektive Störungen. Zudem umfasst es Screening-Fragen zu psychotischen Symptomen (Schneider et al., 2009).

Eltern und Kind werden getrennt voneinander strukturiert befragt. Aus den Antworten werden nach einem vorgegebenen Schema die Diagnosen gebildet. Dabei fließt auch der klinische Eindruck des Interviewers mit ein. Die Teildiagnosen des Eltern- und des Kinderinterviews werden dann zu gemeinsamen Diagnosen zusammengesetzt. Wenn die Diagnosen aus beiden Versionen nicht übereinstimmen, werden bei externalisierenden Störungen und bei der zeitlichen Einordnung der Störung Angaben der Eltern stärker gewichtet (Adornetto, In-Albon & Schneider, 2008; Schneider et al., 2009). Zum Vorgehen bei Nicht-Übereinstimmung der Diagnosen internalisierender Störungen gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Schneider et al (2009) raten dazu, sich in diesem Fall eher auf die Meinung des Kindes zu beziehen. Adornetto et al. (2008) hingegen schlagen vor, beide Versionen abzuwägen und bei älteren Kindern zunehmend auf die Version des Kindes zu vertrauen. Im Rahmen dieser Studie wurde letzteres Vorgehen gewählt.⁸ Die erhobenen Diagnosen werden nach den Kriterien des DSM-IV-TR kodiert (Saß, 2003; Schneider et al., 2009, S.1). Das Interview verfügt über zufriedenstellende bis sehr gute Reliabilität und Validität. Für depressive Störungen liegt die Retest-Reliabilität bei 98% in der Kinderversion und bei 100% in der Elternversion (Schneider et al., 2009).

3.2.2.2.3 Das Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ)

Das DIKJ ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen mit 26 Items mit je drei Antwortmöglichkeiten, die unterschiedlichen Symptomausprägungen entsprechen. Der Fragebogen erfasst neben depressiven Symptomen auch Begleiterscheinungen und Folgen von Depressionen. Die Items des DIKJ zeichnen sich durch hinreichende bis gute Trennschärfen aus. Das DIKJ verfügt zudem über eine gute Validität sowie zufriedenstellende bis gute Reliabilitätskennwerte. Das DIKJ erfasst somit die Ausprägung einer depressiven Störung zuverlässig und kann damit gut

⁸ Die Zusammensetzungen der DIPS-Diagnosen nach klinischer Einschätzung werden in Tabelle 18, Tabelle 19 und Tabelle 20 im Anhang transparent gemacht.

zwischen psychopathologisch auffälligen und psychopathologisch unauffälligen Kindern und Jugendlichen differenzieren (Stiensmeier-Pelster et al., 2000).

Kontrollen mit auffälligen DIKJ-Kennwerten wurden ausgeschlossen. Hierbei wurde der von den Testherausgebern angegebene „cut-off“-Wert von 18 verwendet (Stiensmeier-Pelster et al., 2000).

3.2.2.2.4 Das Beck Depressions-Inventar II (BDI-II)

Das BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Beurteilung der Schwere depressiver Symptomatik bei psychiatrisch diagnostizierten Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen (Hautzinger et al., 2009). Es wird jedoch auch häufig als Screening-Instrument eingesetzt (Wintjen & Petermann, 2010).

Es umfasst 21 Items mit je vier Antwortmöglichkeiten (0-3 Punkte), aus denen Gesamtsummenwerte errechnet werden. Bei Patienten mit diagnostizierter Depression empfehlen die Autoren des deutschen Handbuchs zur Beurteilung der Schwere der depressiven Symptomatik dieselben Schwellenwerte wie im amerikanischen Original (Hautzinger et al., 2009).

TABELLE 11 SCHWELLENWERTE BDI-II
(BECK, STEER & BROWN, 1996)
ZITIERT NACH HAUTZINGER ET AL., 2009

BDI-II Summenwerte	Bezeichnung
0-8	Keine Depression
9-13	Minimale Depression
14-19	Leichte Depression
20-28	Mittelschwere Depression
29-63	Schwere Depression

Die deutsche Version des BDI-II verfügt auch bei Jugendlichen über gute Reliabilität und Validität (Besier, Goldbeck & Keller, 2008; Pietsch et al., 2012) und ist ein valides Screeninginstrument auf depressive Störungen bei Jugendlichen (Pietsch et al., 2012).

In der gesunden Kontrollgruppe wurden Probanden ab einem Summenwert von 14 ausgeschlossen. Zwar wird in der Studie von Pietsch et al. (2012) ein höherer Schwellenwert genannt, jedoch diskutierten die Autoren selbst, dass dieser Schwellenwert möglicherweise nicht einfach auf andere Stichproben übertragbar ist. Da laut Testhandbuch Summenwerte ab 14 schon als Zeichen für eine leichte Depression gesehen werden, scheint es hier sinnvoller, einen Summenwert von über 13 als auffällig zu werten, um die gesunde Kontrollgruppe möglichst frei von depressiven Kindern und Jugendlichen zu halten.

3.2.2.2.5 Die Child Behavior Checklist (CBCL)

Als Screening auf internalisierende und externalisierende Störungen in der Kontrollgruppe wurde die „Child Behavior Checklist“ (CBCL) als Fremdbeurteilungsbogen eingesetzt. Im ersten Teil des Fragebogens werden die Eltern über die Kompetenzen ihrer Kinder befragt, im zweiten Teil („Problem-Teil“) über Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und körperliche Symptome in den letzten sechs Monaten. Die Kompetenzskalen wurden in der vorliegenden Untersuchung nicht verwendet, da sie eine mangelhafte Reliabilität aufweisen (Döpfner et al., 1994).

Der „Problem-Teil“ umfasst 120 Fragen mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten mit Ausprägungen von 0 (trifft nicht zu) bis 2 (trifft häufig zu). Daraus wird ein Gesamtauffälligkeitswert gebildet. Die Items werden zu acht Syndrom-Skalen in drei Gruppen zusammengefasst. Die Gruppe der internalisierenden Störungen umfasst die Skalen „Sozialer Rückzug“, „Körperliche Beschwerden“ und „Angst/Depressivität“. Die Gruppe der externalisierenden Störungen wird von den Skalen „Delinquentes Verhalten“ und „Aggressives Verhalten“ gebildet. Die Gruppe der gemischten Störungen enthält die Skalen „Soziale Probleme“, „Schizoid/Zwanghaft“ und „Aufmerksamkeitsstörungen“ (Döpfner et al., 1994).

Bis auf die Skala schizoid/zwanghaft zeigten die meisten Syndrom-Skalen in deutschsprachigen Untersuchungen zufriedenstellende bis gute Reliabilität. Die interne Konsistenz des Gesamtauffälligkeitswertes sowie der Gruppen

„Internalisierende Störungen“ und „Externalisierende Störungen“ sind als gut bis sehr gut einzustufen (Döpfner et al., 1994).

Bei den Syndrom-Skalen gelten T-Werte von 67-70 als Grenzbereich und von ≥ 70 als klinisch auffällig. Für die Gruppe der internalisierenden Störungen, der externalisierenden Störungen und für den Gesamtwert werden T-Werte von 60-63 als Übergangsbereich festgelegt. Der klinisch auffällige Bereich beginnt ab 64 (Döpfner et al., 1994). Die CBCL kann gut gesunde Kinder von psychisch auffälligen Kindern unterscheiden und ist daher ein geeignetes Screening-Instrument. Der optimale Cut-off für den Gesamtproblemwert liegt bei einem T-Wert von 60 (Schmeck et al., 2001).

In der Kontrollgruppe wurden Probanden mit Werten im Grenzbereich oder im auffälligen Bereich ausgeschlossen. Dabei wurden sowohl die Werte für den Gesamtwert, die internalisierenden und externalisierenden Störungen (Cut-off jeweils bei $T \geq 60$), als auch die Werte der einzelnen Syndrom-Skalen berücksichtigt.

3.2.2.2.6 Der Culture Fair Intelligence Test 20-R (CFT20-R)

Als Test zur Bestimmung der Grundintelligenz wurde in allen Gruppen der CFT20-R eingesetzt. Der CFT20-R besteht aus zwei Testteilen mit 56 beziehungsweise 45 Items, die zu je vier Sub-Tests zusammengefasst werden. Die Einzelaufgaben sind zeichnerisch dargestellt und somit nicht abhängig vom Sprachverständnis (Weiß, 2006).

3.2.2.3 Messung der Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität wurde im 24-Stunden-EKG gemessen.

3.2.2.3.1 Geräte und Software

Zur Aufzeichnung des Langzeit-EKGs wurde ein tragbarer EKG-Recorder vom Typ DMS 300-3A der Firma „MTM multitechmed GmbH“ (Hünfelden-Dauborn) verwendet, der mit einer 1,5V AAA-Batterie betrieben wird. Über abgeschirmte Ableitkabel mit fünf Elektroden-Leitungen werden drei Kanäle aufgezeichnet. Die Abtastrate beträgt 1024 Abtastungen pro Sekunde. Es wurden Elektroden vom Typ

Ambu Blue Sensor VLC (Ambu GmbH, Bad Nauheim) verwendet. Sie sind aus einem leitfähigem Nassgel und einem Ag/AgCl-Sensor aufgebaut. Die Daten wurden mit einem USB-II-Download-Kabel auf den PC übertragen. Zur Kontrolle der korrekten Langzeit-EKG-Anlage wurde ein EKG-Testkabel mit galvanischer Trennung benutzt.

Zur Auswertung der Langzeit-EKGs und zur HRV-Analyse wurde das Programm MTM-CardioScan 11 der „Firma MTM multitechmed GmbH“ eingesetzt.

3.2.2.3.2 Ableitung des Langzeit-EKGs

Den Probanden wurde ein tragbarer EKG-Recorder angelegt, den sie während der Ausübung ihrer Alltagstätigkeit über 24 Stunden trugen. Zur Anlage des Recorders wurde die Haut der Probanden mit Hilfe einer Kompresse und eines alkoholhaltigen Desinfektionsmittels von überschüssigem Fett befreit, um eine gute Leitung des elektrischen Signals über die Haut zu gewährleisten. Die Position der Elektroden ist auf Abbildung 2 ersichtlich. Mit Hilfe von Pflasterstreifen wurden die Kabel so an der Haut fixiert, dass möglichst kein Zug auf den Kabeln lastete. Der Recorder selber wurde an einem Gürtel um die Hüften der Probanden befestigt.

ABBILDUNG 2 EKG-ANLAGESCHEMA „5
ELEKTRODEN, 3-KANAL“
MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DER MTM
MULTITECHMED GMBH



Nach der Anlage wurde die EKG-Aufzeichnung durch das Einlegen einer Batterie in das Gerät gestartet. Die korrekte Leitung der Elektroden wurde überprüft, indem das Gerät für einige Sekunden über ein Test-Kabel am Studien-PC angeschlossen wurde und das fortlaufende EKG durch das EKG-Programm geprüft wurde. Gegebenenfalls konnte man dann den Sitz der Elektroden sowie die Befestigung der Kabel justieren.

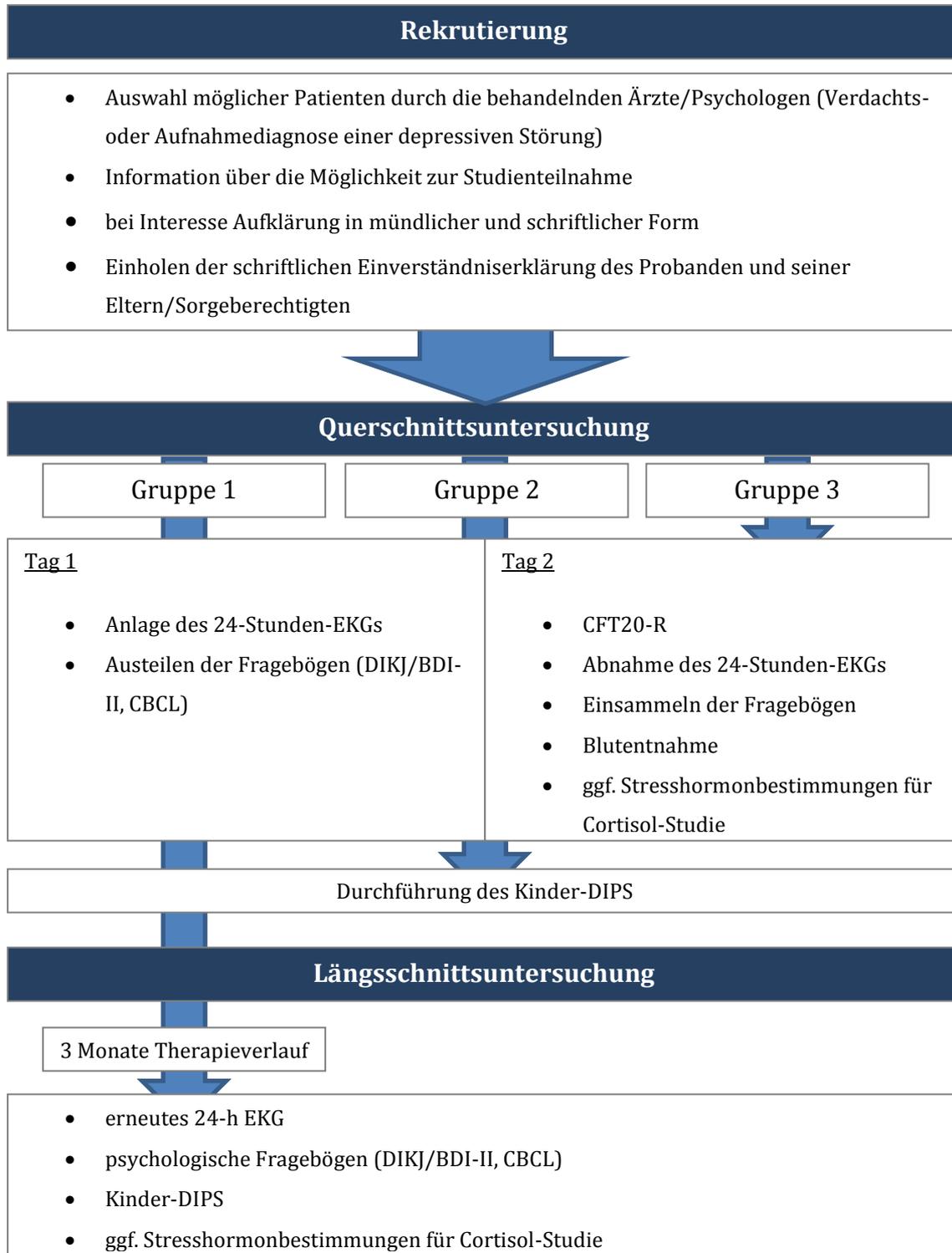
Um den Tagesablauf des Probanden bei der Auswertung des EKGs nachvollziehen zu können, erhielten alle Probanden ein Protokoll, auf dem sie ihre jeweiligen Tätigkeiten in groben Zeitabschnitten notieren sollten. Am zweiten Tag wurde der EKG-Recorder durch Entnahme der Batterien ausgeschaltet und anschließend entfernt.

3.2.2.3.3 Auswertung des Langzeit-EKGs

Das aufgezeichnete EKG wurde manuell gesichtet und editiert, um eine korrekte Klassifikation der Signale als QRS-Komplexe oder Artefakte zu sichern. Die EKGs wurden zusätzlich von einem Kardiologen (Dr. Wegener) beurteilt.

Mit Hilfe des EKG-Programmes wurden die mittlere Herzfrequenz sowie SDNN, SDANN und RMSSD als Parameter des Zeitbereichs gemäß den Leitlinien der Task Force automatisiert berechnet (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

3.3 Untersuchungsplan



3.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mithilfe des Statistik-Programms SPSS 22 ausgewertet. Zur deskriptiven Statistik werden jeweils Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben. Als Test auf Normalverteilung wird der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Mittels Levene-Test wird die Voraussetzung der Varianzgleichheit überprüft. In der Querschnittsanalyse werden normalverteilte Variablen mit Hilfe der Einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) auf signifikante Unterschiede überprüft. Bei signifikanten Ergebnissen der Varianzanalyse werden Post-hoc-Analysen nach Bonferroni angewendet. Eventuelle Geschlechtsunterschiede zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher analysiert.

Zum Vergleich der Ergebnisse der Gruppe 1 zum Zeitpunkt T0 und zum Zeitpunkt T1 nach drei Monaten wird der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test eingesetzt.

Es wird jeweils ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt.

4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchung hypothesengeleitet dargestellt.

4.1 Untersuchung demographischer Unterschiede zwischen den Gruppen

Das Alter war in allen drei Gruppen normalverteilt. Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Alters.

Der exakte Test nach Fisher fand keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Geschlechtsverteilung.

4.2 Hypothesentestung der Querschnittsanalyse

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Ergebnisse des Langzeit-EKGs in der Querschnittsanalyse.

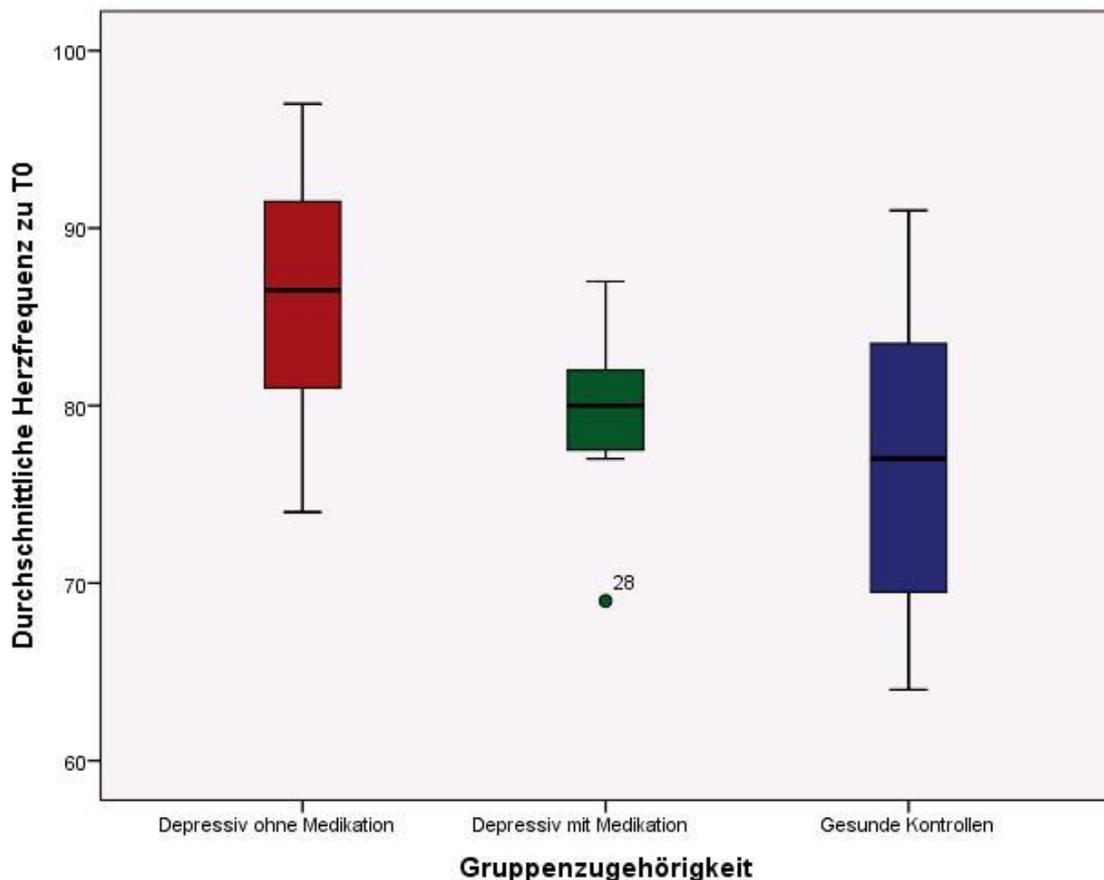
TABELLE 12 ÜBERSICHT LANGZEIT-EKG-PARAMETER IM QUERSCHNITT
JEWEILS ANGEGEBEN ALS MW±SD

Variable	Gruppe 1 - unmedizierte Patienten	Gruppe 2 - medizierte Patienten	Gruppe 3 - gesunde Kontrollen	ANOVA
Mittlere Herzfrequenz[/min]	86,0±7,7	79,6±4,6	77,1±8,0	p=0,006
SDNN [ms]	136,3±39,6	165,3±44,1	168,0 ±39,0	p=0,094
SDANN [ms]	118,0±37,3	146,6±50,5	146,6±34,3	p=0,120
rMSSD [ms]	34,0±16,0	43,0±15,7	46,3±16,5	p=0,126

4.2.1 Hypothese 1: Depressive Patienten ohne Medikation, mit Medikation und gesunde Kontrollen unterscheiden sich in ihrer mittleren Herzfrequenz

Patienten ohne Medikation hatten eine höhere mittlere Herzfrequenz ($86,0 \pm 7,7/\text{min}$) als Patienten ohne Medikation ($79,6 \pm 4,6/\text{min}$) und gesunde Kontrollen ($77,1 \pm 8,0/\text{min}$).

ABBILDUNG 3 VERGLEICH DER MITTLEREN HERZFREQUENZ ZWISCHEN UNMEDIZIERTEN PATIENTEN, MEDIZIERTEN PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN



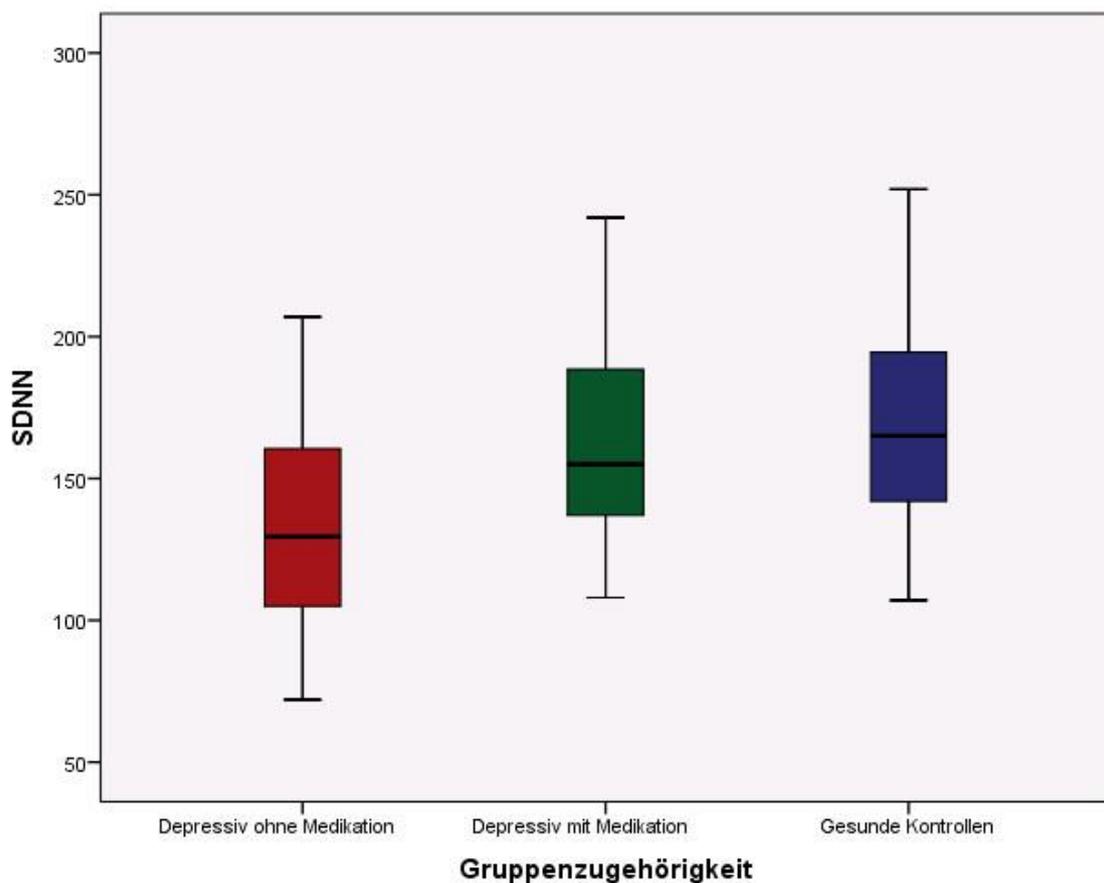
Die Daten waren in allen Gruppen normalverteilt. Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($F=5,778$; $df=2$; $p=0,006$). Die Post-hoc-Analyse nach Bonferroni zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den depressiven Patienten ohne Medikation und den gesunden Kontrollen ($p=0,005$). Die Hypothese kann also als verifiziert betrachtet

werden mit der Einschränkung, dass sich medizierte Patienten weder von unmedizierten Patienten noch von gesunden Kontrollen signifikant unterscheiden.

4.2.2 Hypothese 2: Unmedizierte Patienten, medizierte Patienten und gesunde Kontrollen unterscheiden sich in ihrer Herzfrequenzvariabilität.

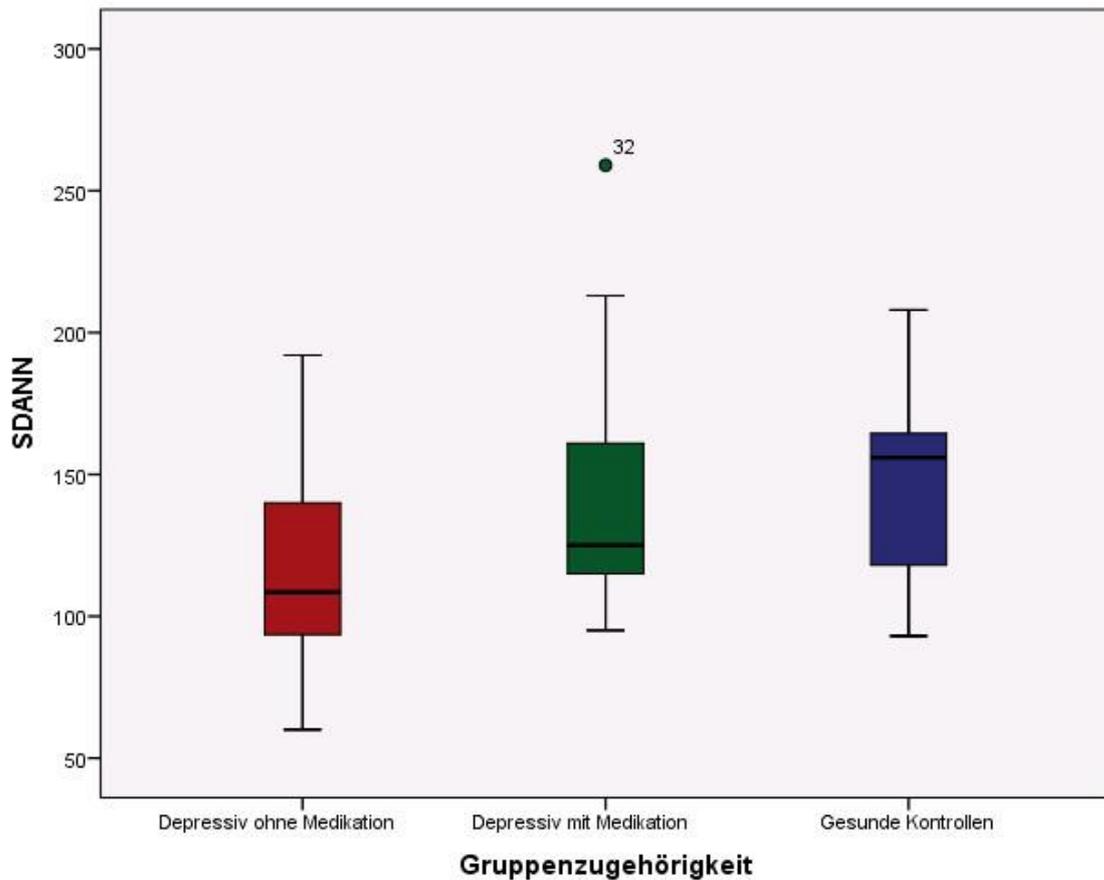
Die Variable SDNN war in der Gruppe der unmedizierten Patienten im Mittel mit $136,3 \pm 39,6$ ms niedriger als in der medizierten Gruppe mit $165,3 \pm 44,1$ ms und der gesunden Kontrollgruppe mit $168,0 \pm 39,0$ ms.

ABBILDUNG 4 VERGLEICH DER SDNN ZWISCHEN UNMEDIZIERTEN PATIENTEN, MEDIZIERTEN PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN



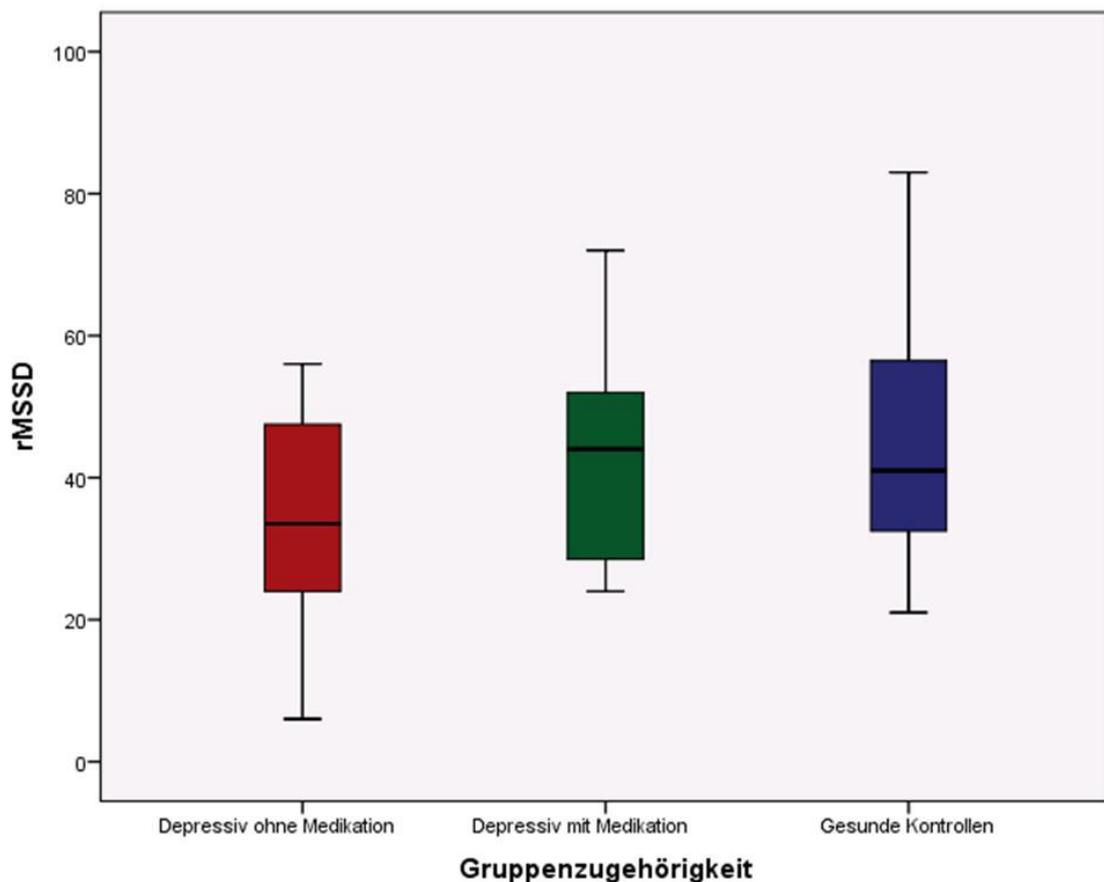
Der Parameter SDANN war ebenfalls niedriger bei unmedizierten Patienten (durchschnittlich $118,0 \pm 37,3$ ms) als bei medizierten Patienten ($146,6 \pm 50,5$ ms) und gesunden Kontrollen ($146,6 \pm 34,3$ ms).

ABBILDUNG 5 VERGLEICH DER SDANN ZWISCHEN UNMEDIZIERTEN PATIENTEN, MEDIZIERTEN PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN



Auch der rMSSD war bei den unmedizierten Patienten mit durchschnittlich $34,0 \pm 16,0$ ms im Vergleich zu medizierten Patienten ($43,0 \pm 15,7$ ms) und gesunden Kontrollen ($46,3 \pm 16,5$ ms) vermindert.

ABBILDUNG 6 VERGLEICH DES RMSSD ZWISCHEN UNMEDIZIERTEN PATIENTEN, MEDIZIERTEN PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLEN



Die Variablen SDNN, SDANN und rMSSD waren in allen drei Gruppen normalverteilt und zeigten im Levene-Test Varianzgleichheit. Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die oben beschriebenen Unterschiede zwischen den Gruppen waren also statistisch nicht signifikant, sodass die Hypothese 2 nicht bestätigt werden konnte. Allerdings zeigte sich für den Parameter SDNN ein Trend ($p=0,094$).

4.3 Hypothesentestung der Längsschnittanalyse

Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Herzfrequenz und die HRV-Parameter der Probanden, die sowohl zum Zeitpunkt T0 als auch zum Zeitpunkt T1 nach drei Monaten Therapie an der Studie teilnahmen.

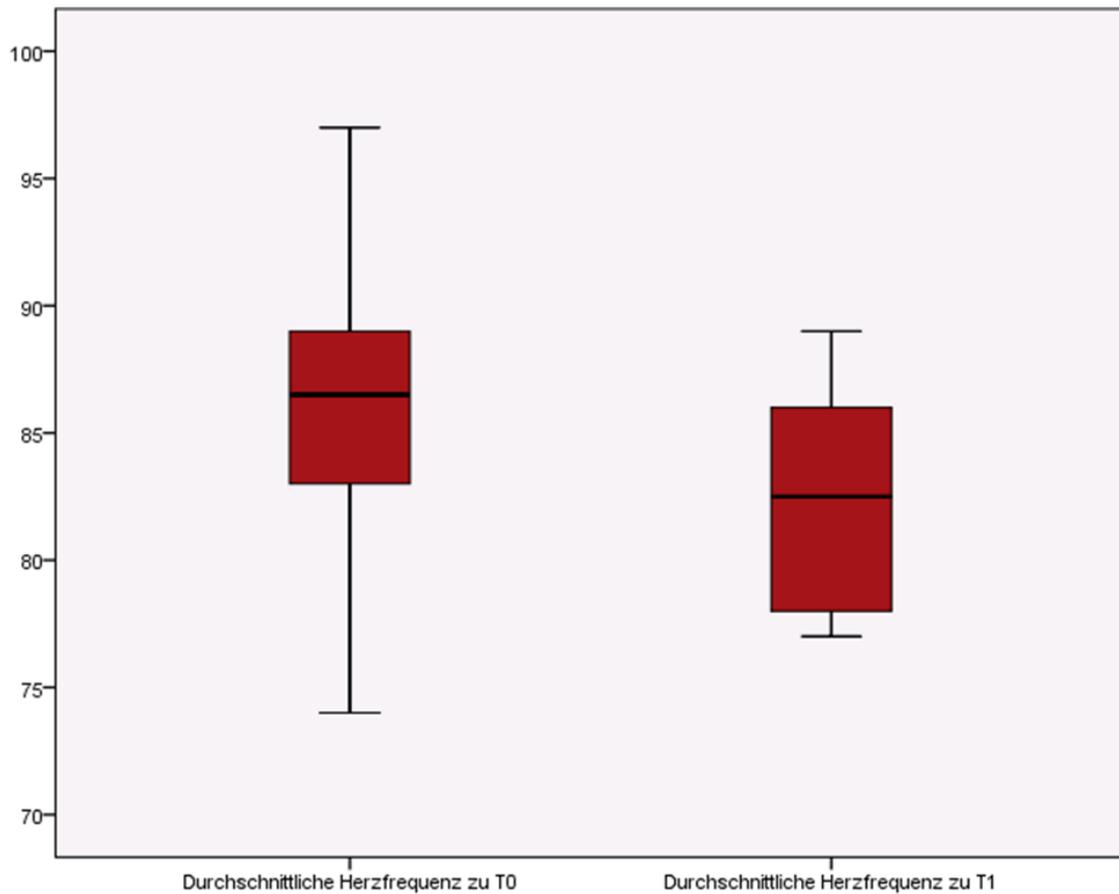
TABELLE 13 ÜBERSICHT LANGZEIT-EKG-PARAMETER IM LÄNGSSCHNITT
JEWEILS ANGEGBEN ALS MW ± SD

Variable	Gruppe 1 - T0 (n=6)	Gruppe 1- T1 (n=6)	Wilcoxon- Vorzeichen- Rang-Test
Mittlere Herzfrequenz[/min]	86,0±7,6	82,5±4,7	p=0,400
SDNN [ms]	137,2±38,6	151,0±41,6	p=0.115
SDANN [ms]	119,5±38,6	132,0 ±40,8	p=0,116
rMSSD [ms]	34,3±19,2	40,5±11,9	p=0,600

4.3.1 Hypothese 3: Im Verlauf einer antidepressiven Therapie kommt es zu einer Veränderung der Herzfrequenz bei depressiven Kindern und Jugendlichen

Vergleicht man die die Daten der Teilnehmer der Gruppe 1, die am Follow-up nach drei Monaten teilgenommen hatten, so zeigen sie zum Zeitpunkt T0 eine höhere mittlere Herzfrequenz von 86,0±7,6/min im Vergleich zum Zeitpunkt T1 mit 82,5±4,7/min.

ABBILDUNG 7 VERGLEICH DER MITTLEREN HERZFREQUENZ BEI PATIENTEN OHNE ANTIDEPRESSIVE MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0 UND ZUM ZEITPUNKT T1 NACH 3 MONATEN THERAPIE

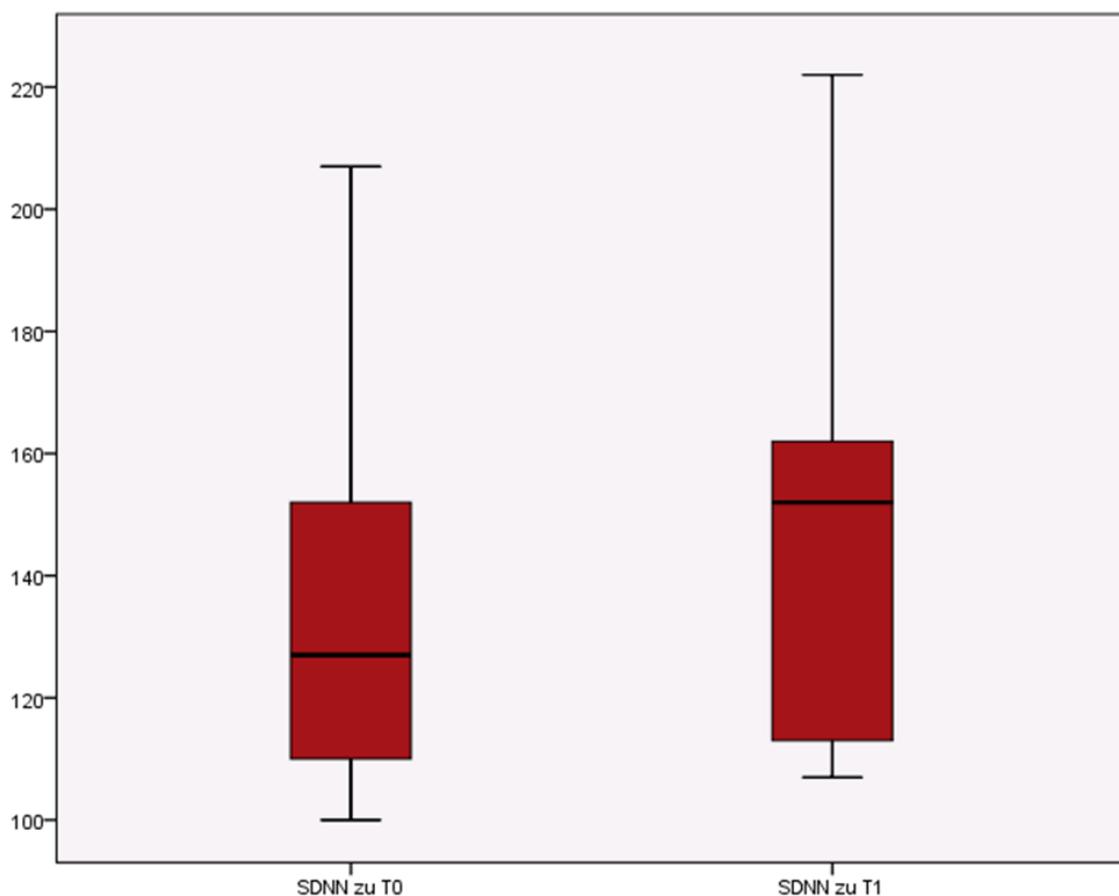


Die mittlere Herzfrequenz war zu beiden Zeitpunkten normalverteilt. Der Wilcoxon-Rank-Test ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Herzfrequenz zu den beiden Studienzeitpunkten. Die Hypothese 3 muss daher verworfen werden.

4.3.2 Hypothese 4: Im Verlauf einer antidepressiven Therapie kommt es zu einer Veränderung der Herzfrequenzvariabilität bei depressiven Kindern und Jugendlichen.

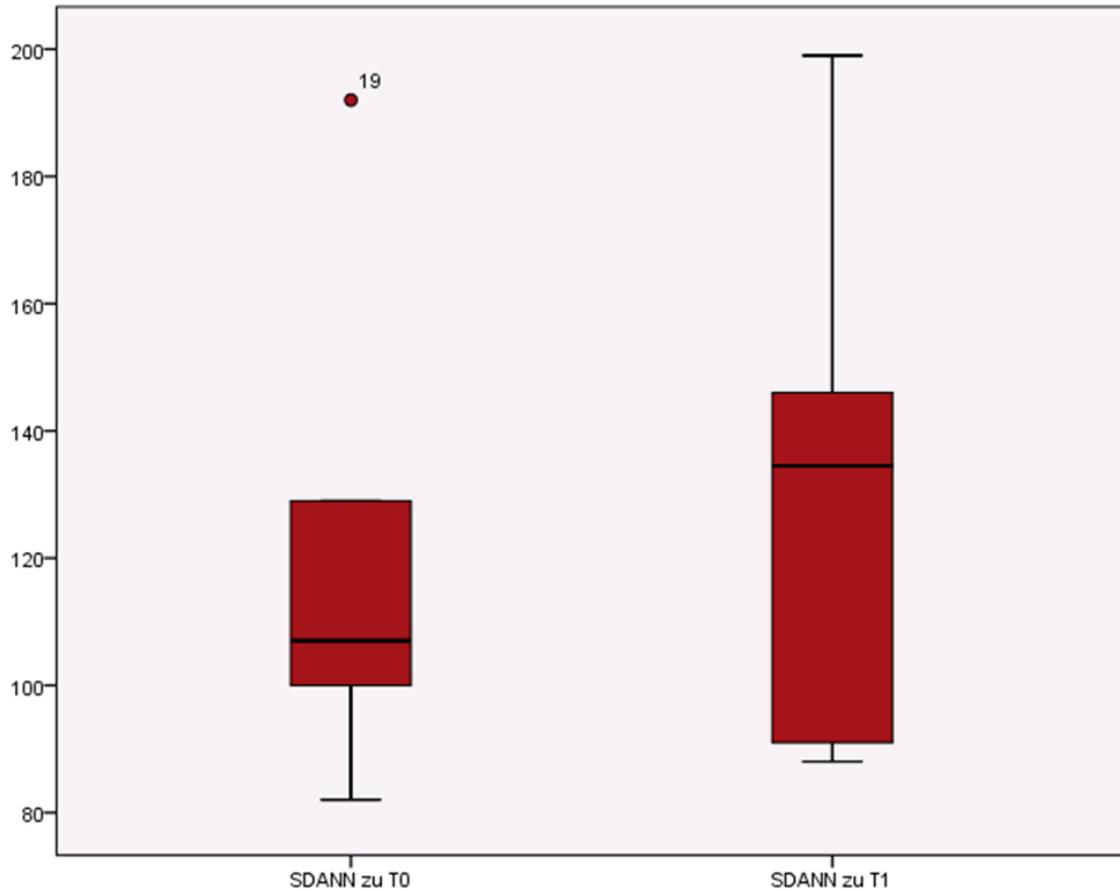
Bezüglich der Herzfrequenzvariabilität zeigte sich zum Zeitpunkt T0 eine verminderte SDNN von $137,2 \pm 38,6$ ms im Vergleich zu $151,0 \pm 41,6$ ms zum Zeitpunkt T1.

ABBILDUNG 8 VERGLEICH DER SDNN BEI PATIENTEN OHNE ANTIDEPRESSIVE MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0 UND ZUM ZEITPUNKT T1 NACH 3 MONATEN THERAPIE



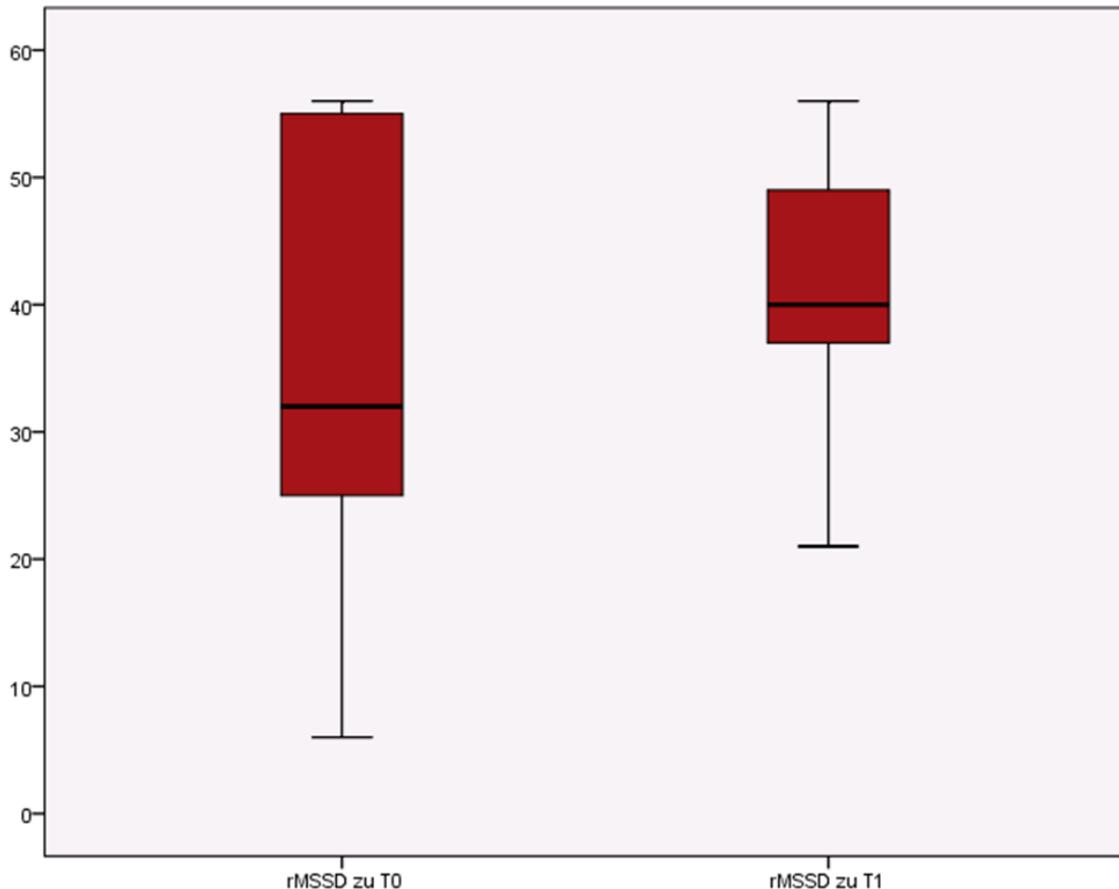
Nach drei Monaten zeigte sich auch eine höhere SDANN mit $132,0 \pm 40,8$ ms zum Zeitpunkt T1 im Vergleich zu $119,5 \pm 38,6$ ms zum Zeitpunkt T0.

ABBILDUNG 9 VERGLEICH DER SDANN BEI PATIENTEN OHNE ANTIDEPRESSIVE MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0 UND ZUM ZEITPUNKT T1 NACH 3 MONATEN THERAPIE



Zum Zeitpunkt T0 hatten die Patienten einen niedrigeren rMSSD von $34,3 \pm 19,2$ ms im Vergleich zu $40,5 \pm 11,9$ ms zum Zeitpunkt T1.

ABBILDUNG 10 VERGLEICH DES RMSSD BEI PATIENTEN OHNE ANTIDEPRESSIVE MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0 UND ZUM ZEITPUNKT T1 NACH 3 MONATEN THERAPIE



Die Variablen SDNN, SDANN und rMSSD waren jeweils normalverteilt. Der Wilcoxon-Rank-Test ergab keine signifikanten Unterschiede in der HRV zwischen beiden Studienzeitpunkten. Die Hypothese 4, dass es im Therapieverlauf zu einer Änderung der Herzfrequenzvariabilität kommt, kann also anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden.

5 Diskussion

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit den Fragen, ob sich depressive Kinder und Jugendliche ohne Medikation, Patienten unter Einnahme eines SSRIs und gesunde Kontrollen bezüglich ihrer kardialen autonomen Regulation im 24-Stunden-EKG unterscheiden und ob sich die Ausprägung der kardialen autonomen Regulation im Therapieverlauf ändert.

5.1 Unterschiede der kardialen autonomen Regulation zwischen depressiven Patienten ohne und depressiven Patienten mit antidepressiver Medikation sowie gesunden Kontrollen

Die Hypothese 1, dass sich depressive Patienten ohne Medikation, mit Medikation und gesunde Kontrollen in ihrer mittleren Herzfrequenz unterscheiden, konnte insofern bestätigt werden, als dass Patienten ohne antidepressive Medikation eine signifikant höhere Herzfrequenz aufwiesen als gesunde Kontrollen. Dies passt zu den Beobachtungen von Byrne und Mitarbeiter, in deren Studie depressive Jugendliche im Vergleich zu gesunden Jugendlichen eine höhere Herzfrequenz in Ruhe zeigten (Byrne et al., 2010). Im Gegensatz dazu konnten zwar in einer schwedischen Studie zwischen Mädchen mit Depressionen und/oder Angststörungen und gesunden Kontrollen keine Unterschiede bezüglich der Herzfrequenz festgestellt werden (Blom et al., 2010). Jedoch wurden hier nur Mädchen untersucht und einige der Probanden hatten Antidepressiva eingenommen, sodass in dieser Studie ein möglicher Einfluss durch das Geschlecht und die antidepressive Medikation nicht ausgeschlossen werden kann. Da in der aktuellen Untersuchung sowohl männliche als auch weibliche Probanden eingeschlossen wurden und sich die Gruppen bezüglich des Geschlechtes nicht unterscheiden, ist ein solcher Effekt durch das Geschlecht hier unwahrscheinlich. Zudem wurden die Patienten je nachdem, ob sie ein Antidepressivum einnahmen oder nicht, in unterschiedliche Gruppen eingeteilt, sodass für die signifikant höhere Herzfrequenz bei depressiven unmedizierten Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein Einfluss durch eine antidepressive Medikation

ausgeschlossen werden kann. Das ist insofern bedeutend, als dass wir die Veränderungen der Herzfrequenz in einer recht kleinen Stichprobe nachweisen konnten. Dies ist ein weiterer wichtiger Hinweis darauf, dass es nicht erst im Erwachsenenalter, sondern bereits im Kindes- und Jugendalter bei Depressionen zu Störungen der kardialen autonomen Regulation kommt. In Anbetracht der Chronizität von Depressionen und ihren verheerenden Folgen für die Gesundheit unter anderem durch das erhöhte kardiale Risiko ist dies ein nicht zu unterschätzender Befund und zeigt erneut die Notwendigkeit sich verstärkt mit diesem Thema bereits im Kindes- und Jugendalter auseinander zu setzen.

Die Hypothese zwei konnte nicht bestätigt werden, da bezüglich der Herzfrequenzvariabilität (SDNN, SDANN und RMSSD) keine signifikanten Unterschiede zwischen unmedizierten Patienten, medizierten Patienten und gesunden Kontrollen gezeigt werden konnten. Es fand sich lediglich ein Trend zu einem verminderten SDNN bei unmedizierten Patienten. Auch die SDANN und der RMSSD waren bei unmedizierten Patienten geringer als bei gesunden Kontrollen und medizierten Patienten, jedoch waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu zeigten Koenig et al. (2016) in einer Meta-Analyse eine verminderte kardiale vagale Kontrolle bei depressiven Kindern und Jugendlichen. Jedoch untersuchte diese Studie die HF-HRV in Kurzzeit-Aufzeichnungen, sodass die aktuelle Studie aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Parameter nicht gut vergleichbar ist. Zudem handelte es sich bei Koenig et al. mit 99 depressiven Probanden und 160 gesunden Kontrollen um ein wesentlich größeres Studienkollektiv und damit hat diese Studie eine größere Teststärke, um eventuell auch kleine Unterschiede in der kardialen autonomen Regulation zu detektieren. Dies ist umso wichtiger, wenn man bedenkt, dass die bisher gefundenen Unterschiede bei Erwachsenen nur von einer mittleren bis geringen Effektstärke waren (Koenig et al., 2016; Rottenberg, 2007). Zwei Studien untersuchten auch Parameter des Zeitbereichs und fanden bei depressiven Mädchen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verminderte SDNN (Blom et

al., 2010; Tonhajzerova et al., 2010) und einen verminderten RMSSD (Tonhajzerova et al., 2010). Beides konnte in der aktuellen Studie nicht belegt werden. In beiden Studien wurden jedoch nur Kurzzeit-Aufzeichnungen von weiblichen Probanden untersucht. Die Ergebnisse sind daher nur bedingt mit der aktuellen Studie zu vergleichen. Insgesamt spricht die Datenlage dafür, dass man in Bezug auf die HRV wahrscheinlich nur von kleinen Effekten ausgehen kann, die aufgrund methodischer Besonderheiten und der relativ kleinen Stichprobengröße in der vorliegenden Studie nicht repliziert werden konnten. Dies unterstreicht die Bedeutung künftiger größerer Studien.

In Bezug auf den Einfluss einer antidepressiven Medikation lässt sich anhand der Ergebnisse unserer Querschnittsanalyse keine Aussage treffen, da Patienten unter antidepressiver Medikation weder im Vergleich zu gesunden Kontrollen noch im Vergleich zu depressiven unmedizierten Patienten signifikante Unterschiede ihrer kardialen autonomen Regulation zeigten. Man könnte daraus einen möglichen positiven Effekt der antidepressiven Medikation ableiten, da eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz im Vergleich zu gesunden Kontrollen nur bei unmedizierten Patienten zu beobachten war, nicht aber bei Patienten unter antidepressiver Medikation. Diese hatten im Vergleich zu unmedizierten Patienten eine niedrigere Herzfrequenz und eine höhere HRV, wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war. Das entspricht nicht den Beobachtungen von Blom et al., in deren Studie die signifikanten Unterschiede von HF, LF und SDNN zwischen dem klinischen Sample im Vergleich zu Kontrollen nur bei Patienten mit einer SSRI-Einnahme bestanden und eine SSRI-Einnahme somit eher einen ungünstigen Effekt auf die kardiale autonome Funktion hatte (Blom et al., 2010). Jedoch wurde in dieser Studie nicht die Herzfrequenz untersucht, der einzige Parameter, der in der aktuellen Studie einen signifikanten Unterschied aufwies. Bei Erwachsenen zeigten Probanden unter antidepressiver Medikation in Kurzeitaufzeichnungen neben einer niedrigeren HRV (rMSSD, HF-Power, SDNN) auch eine erhöhte Herzfrequenz im Vergleich zu unmedizierten Probanden (Kemp

et al., 2014; O'Regan et al., 2015), sodass ein ungünstiger Einfluss der Medikation auf die autonome Regulation vermutet werden kann. Allerdings wurden in der Studie von Kemp et al (2014) nur medizierte Probanden mit unmedizierten Probanden, darunter möglicherweise auch gesunde Personen, verglichen, unabhängig von einer psychiatrischen Erkrankung. Folglich ist letztlich keine Aussage darüber möglich, ob die Veränderungen durch die antidepressive Medikation oder die psychiatrische Grunderkrankung, aufgrund deren das Medikament verordnet wurde, zustande kommen. In der Studie von O'Regan et al (2015) fand sich zwar insgesamt eine höhere Herzfrequenz bei Patienten mit antidepressiver Medikation im Vergleich zu gesunden Probanden, jedoch nur, wenn man eine Gruppe aus allen medizierten Probanden bildete. Die Patienten mit einem SSRI zeigten ähnliche Herzfrequenzen wie die gesunden Kontrollen, was unserer Beobachtung bei Kindern und Jugendlichen entspricht, da diese vor allem SSRIs einnahmen. Zudem entsprechen unsere Ergebnisse den Vorbefunden insofern, als dass bei O'Regan et al. (2015) Patienten unter SSRI-Einfluss im Vergleich zu anderen Antidepressiva die höchste HRV aufwiesen. Dies lässt somit zumindest für die SSRIs einen günstigen Einfluss auf die kardiale autonome Funktion vermuten.

5.2 Änderung der kardialen autonomen Regulation bei depressiven Patienten im Therapieverlauf

Die Hypothese 3, dass es im Therapieverlauf zu einer Änderung der Herzfrequenz kommt, und die Hypothese 4, dass es im Therapieverlauf zu einer Änderung der HRV kommt, konnten nicht bestätigt werden. Zwar kam es im Therapieverlauf zu einem Abfall der Herzfrequenz und einem Anstieg der HRV (SDNN, SDANN, RMSSD), jedoch waren die Änderungen nicht statistisch signifikant.

Dies stimmt mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von Kemp et al. (2010) und der Studie von Brunoni et al. (2013) überein, bei denen kein signifikanter Unterschied zwischen der HRV bei depressiven Erwachsenen vor und nach Behandlung mittels Medikamenten oder repetitiver transkranieller Magnetstimulation gefunden

wurde. Dazu passt auch die Beobachtung, dass sich der RMSSD bei einer aktuellen und einer remittierten Depression nicht unterscheidet und in beiden Situationen im Vergleich zu Gesunden vermindert ist (Licht et al., 2008). Andere Autoren fanden eine Änderung der kardialen autonomen Funktion nach Beginn einer medikamentösen antidepressiven Therapie (Licht et al., 2010; van Zyl et al., 2008). Jedoch hatte in der aktuellen Studie nur einer der sechs Patienten, die zum Zeitpunkt T1 noch an der Studie teilnahmen, eine medikamentöse antidepressive Therapie begonnen, sodass die Ergebnisse hier nicht vergleichbar sind. Die übrigen fünf Patienten hatten eine Psychotherapie erhalten. Hinsichtlich des Einflusses von Psychotherapie auf die HRV gibt es kaum Studien. In zwei älteren kleineren Untersuchungen bei Erwachsenen gab es Hinweise auf eine Reduktion der Herzfrequenz und einen Anstieg der HRV (RMSSD) im Verlauf einer Verhaltenstherapie (Carney et al., 2000; Taylor et al., 2009). Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Studie nicht repliziert werden.

Es bleibt die Frage, warum die Datenlage zum Einfluss einer antidepressiven Therapie auf die kardiale autonome Regulation derart inkonsistent ist. Manche Untersuchungen lassen vermuten, dass eine Zunahme der HRV von einer Symptombesserung abhängt (Balogh et al., 1993; Karpyak et al., 2004). Diese These kann anhand der aktuellen Daten nicht unterstützt werden. Bei allen Probanden, die zum Nachbeobachtungszeitpunkt noch teilnahmen, war im DIPS die Diagnose einer depressiven Störung nicht mehr erfüllt, sodass von einer Symptombesserung ausgegangen werden kann. Dennoch fanden sich hier kein signifikanter Anstieg der HRV und kein signifikanter Abfall der mittleren Herzfrequenz.

Eine mögliche Erklärung für einen fehlenden Einfluss einer Therapie auf die kardiale autonome Funktion wäre, dass es sich bei der HRV um einen möglichen „*Trait*“-Parameter, im Sinne einer hauptsächlich genetisch bedingten Prädisposition handeln könnte, der zu einer Assoziation zwischen kardialer autonomer Dysfunktion und der Entwicklung depressiver Störungen beitragen könnte. Dazu passt auch, dass Veränderungen der kardialen autonomen Funktion

Depressionen vorausgehen können (Latvala et al., 2016; Vazquez et al., 2016) und dass sich Hinweise auf eine gemeinsame genetische Grundlage von Depressionen und einer kardialen autonomen Dysregulation finden (Su et al., 2010; Vaccarino et al., 2008). Auch zeigten Kinder, die eine familiäre Prädisposition für die Entwicklung einer Depression haben, keinen physiologischen HRV-Anstieg im Laufe ihrer Entwicklung (Gentzler et al., 2012). Es ist jedoch auch denkbar, dass es im Laufe einer Therapie nur zu geringen Änderungen der HRV kommt, beziehungsweise, dass sich die Veränderungen sehr langsam entwickeln. In diesem Falle wäre unsere kleine Stichprobe von 6 Probanden, die zum Zeitpunkt T1 nach 3 Monaten noch eingeschlossen werden konnten, nicht geeignet, einen derartigen Effekt zu detektieren. Um also zu untersuchen, ob sich die kardiale autonome Funktion bei Depressionen durch eine Therapie positiv beeinflussen lässt, oder ob die HRV bei Depressionen vielmehr nicht beeinflussbar ist, sind größere Studien dringend erforderlich, die unter Umständen auch einen längeren Nachbeobachtungszeitraum beinhalten. Da sich die meisten bisherigen Studien in diesem Bereich lediglich mit Erwachsenen beschäftigten, ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den dort gefundenen Befunden zur kardialen autonomen Funktion auch um chronische Veränderungen handeln könnte. Vor allem im Kindes- und Jugendalter, in dem unsere Studie die bisher einzige ist, die sich mit diesem Thema beschäftigt, sollte man sich genauer mit den Veränderungen der kardialen autonomen Funktion bei Depressionen auseinandersetzen und erforschen, ob sie eventuell reversibel sind.

5.3 Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse

5.3.1 Einschränkungen der Studie

5.3.1.1 Studiengröße

Eine Schwäche der vorliegenden Studie ist ihre geringe Größe mit zwölf unmedizierten Patienten, elf medizierten Patienten, 20 Kontrollen und nur sechs Patienten, die noch am Follow-up teilnahmen. Möglicherweise wurden daher vorhandene Unterschiede der Herzfrequenzvariabilität nicht detektiert.

Insbesondere für den SDNN ließ sich zumindest ein Trend zu geringeren Werten bei depressiven unmedizierten Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen ausmachen, sodass dieser Unterschied mit einer größeren Stichprobe unter Umständen statistisch signifikant sein könnte. Wenn man bedenkt, dass sich in Meta-Analysen zur kardialen autonomen Regulation bei Depressionen nur geringe bis mittlere Effektgrößen ausmachen ließen (Koenig et al., 2016; Rottenberg, 2007), erscheint es plausibel, dass größere Studien nötig sind, um die Unterschiede in der kardialen autonomen Regulation aufzudecken. Jedoch kann diese Arbeit in dieser Hinsicht bereits als Pilotstudie für nachfolgende größere Studien dienen.

5.3.1.2 Komorbiditäten

Ein weiteres Problem sind die häufigen Komorbiditäten der Probanden der vorliegenden Studie.

Einige Probanden hatten körperliche Komorbiditäten: In der Gruppe 1 gab es Probanden mit Asthma bronchiale, Eisenmangelanämie und Kopfschmerzen, in der Gruppe 2 einen Probanden mit Asthma und zwei mit Migräne. Dies spiegelt die klinische Situation insofern wider, als dass Depressionen häufig mit somatischen Erkrankungen assoziiert sind (Penninx et al., 2013). Gerade bei Asthma und Migräne kann es auch zu Veränderungen der kardialen autonomen Regulation kommen (Ebinger et al., 2006; Kazuma et al., 1997), so dass ein Einfluss dieser somatischen Komorbiditäten daher nicht ausgeschlossen ist.

Es ist bekannt, dass Depressionen im Kindes- und Jugendalter wie initial beschrieben auch typischerweise mit anderen psychischen Störungen komorbid vergesellschaftet sind (Garber & Weersing, 2010; Kessler et al., 2001; Lewinsohn, Rohde & Seeley, 1998). Dies zeigte sich auch im vorliegenden Studienkollektiv. In Gruppe 1 hatten 58 % der Probanden eine oder mehrere psychische Komorbiditäten, darunter viermal Aufmerksamkeitsstörungen, dreimal umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten und dreimal soziale Phobien. In Gruppe 2 hatten acht von elf Probanden (entsprechend 72,7 %) eine oder mehrere psychische Komorbiditäten, darunter einmal Aufmerksamkeitsstörungen, viermal soziale Phobie, zweimal spezifische Phobien,

einmal Trennungsangst und zweimal zumindest den Verdacht auf die Entwicklung einer emotional instabilen Persönlichkeitsstörung. Bei Kindern und Jugendlichen wurden Verminderungen der kardialen vagalen Kontrolle bei verschiedenen psychiatrischen Störungsbildern beobachtet, darunter insbesondere Aufmerksamkeitsstörungen (Rash & Aguirre-Camacho, 2012), Verhaltensstörungen (Beauchaine, Gatzke-Kopp & Mead, 2007) und Angststörungen (Monk et al., 2001). Es ist daher möglich, dass die vorliegenden psychischen Komorbiditäten die Ergebnisse der Studie beeinflussen. Für nachfolgende Studien erscheint es daher wichtig, für Komorbiditäten zu kontrollieren, was aufgrund der kleinen Gruppengröße in unserer Studie nicht möglich war.

5.3.1.3 Methodische Schwächen

Eine methodische Schwäche der vorliegenden Studie ist, dass die Probanden nicht bezüglich ihres Body Mass Indexes (BMI) kontrolliert wurden. Es ist bekannt, dass das Körpergewicht einen Einfluss auf die HRV haben kann (Eyre et al., 2014; Vanderlei et al., 2010). In nachfolgenden Studien sollte daher Größe und Körpergewicht miterfasst werden. Zumindest aber wurden keine Probanden eingeschlossen, bei denen die Diagnosekriterien für eine Essstörung (Anorexia nervosa oder Adipositas per magna) erfüllt waren.

Eine weitere Schwäche war, dass mit dem DIKJ und dem BDI-II je nach Alter zwei verschiedene Fragebögen zur Erfassung der Schwere der depressiven Symptome verwendet wurden, sodass kein valider Vergleich zwischen den Teilnehmern möglich ist. Für die Ergebnisse der vorliegenden Studie ist dies von untergeordneter Relevanz, da Zusammenhänge zwischen der Schwere der depressiven Symptome und der kardialen autonomen Regulation nicht untersucht wurden. Dennoch ist es als ungünstig einzustufen, dass kein einheitliches Maß zur Beschreibung der Stichproben verwendet wurde. In künftigen Studien sollten einheitliche Fragebögen eingesetzt werden und gegebenenfalls die Altersgrenzen dementsprechend angepasst werden.

5.3.2 Stärken der Studie

Eine Stärke der vorliegenden Untersuchung liegt im Studiendesign begründet. Die Patienten wurden in eine unmedizierte sowie eine medizierte Gruppe eingeteilt. Zudem gab es eine gesunde Kontrollgruppe. Daher ist ein direkter Vergleich zwischen Patienten ohne, Patienten mit antidepressiver Medikation und gesunden Kontrollen möglich. Somit konnten die Ergebnisse für den Faktor Medikation kontrolliert werden, der in vielen vorangegangenen Studien nicht ausreichend berücksichtigt worden war. Dies war in der Forschung zur kardialen autonomen Regulation bei Erwachsenen ein Gegenstand vieler Diskussionen (Kemp et al., 2010; Kemp et al., 2011; Licht et al., 2010; Licht et al., 2011). In den wenigen Studien, die es im Kindes- und Jugendalter zu dem Thema gibt, war ein Effekt einer antidepressiven Medikation nicht immer auszuschließen, wie beispielsweise in der Studie von Blom et al. (2010).

Positiv hervorzuheben ist auch, dass sowohl weibliche als auch männliche Probanden teilnahmen. In einigen Studien zur kardialen autonomen Regulation bei Depressionen im Kindes- und Jugendalter wurden nur weibliche Probanden eingeschlossen (Blom et al., 2010; Tonhajzerova et al., 2010; Tonhajzerova et al., 2009), sodass nicht klar ist, wie sich der Einfluss einer depressiven Störung auf die kardiale autonome Funktion bei Jungen auswirkt. Zwischen den einzelnen Subsamples der aktuellen Studie fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter und Geschlecht, sodass ein Einfluss dieser demographischen Faktoren auf die Ergebnisse auf Basis der von uns erhobenen Daten ausgeschlossen werden kann.

Weiterhin beschäftigt sich die vorliegende Studie durch den Längsschnitt-Teil zusätzlich auch mit dem Einfluss einer antidepressiven Therapie auf die kardiale autonome Funktion im Verlauf - ein Aspekt der bei Kindern und Jugendlichen bisher wenig Beachtung fand. Wenn man bedenkt, welche Bedeutung eine gestörte kardiale autonome Funktion - nicht zuletzt durch ein erhöhtes kardiales Risiko - hat, sollte die Frage nach ihrer Beeinflussbarkeit eine zentrale Position in der künftigen Forschung einnehmen.

Abschließend ist auch die Wahl von 24-Stunden-EKGs zur Untersuchung der kardialen autonomen Funktion ist als Vorteil zu sehen. Wie unter 2.3.2.2 beschrieben, gibt es bei depressiven Patienten bisher kaum Daten zur kardialen autonomen Funktion über den Tagesverlauf gemittelt. Dies ist jedoch eine interessante Frage in Anbetracht dessen, dass Depressionen mit einem veränderten zirkadianen Herzfrequenz-Muster einhergehen (Stampfer, 1998).

6 Ausblick

Die Untersuchung der kardialen autonomen Funktion bei Depressionen bietet ein großes Potential künftiger Anwendungsgebiete.

Manche Autoren vermuten, dass die Kurzzeit-HRV möglicherweise ein Marker für ein Therapieansprechen im Erwachsenenalter sein könnte (Chambers & Allen, 2002; Chien, Chung, Yeh & Lee, 2015). Sollte dies auch für Kinder und Jugendliche gezeigt werden, könnte die HRV in Ergänzung zur Selbst- und Fremdbefragung zum Therapie-Monitoring verwendet werden. Damit würde sich diese Form der Evaluation insbesondere bei Patienten anbieten, die selbst nicht gut über ihre Symptome berichten können (Koenig et al., 2016).

Zudem finden sich Hinweise, dass die Messung der HRV zu Beginn einer Therapie möglicherweise als Prädiktor für ein Therapieansprechen (Jain et al., 2014) und eine Remissionserhaltung dienen könnte (Karpyak et al., 2004).

Darüber hinaus sind die Veränderungen der HRV bei Depressionen selbst als Therapieziel im Gespräch (Koenig et al., 2016). Auch wenn es eine gewisse genetische Komponente der kardialen autonomen Funktion gibt, so kann ihr Niveau möglicherweise doch geändert werden (Thayer & Lane, 2009).

Beispielsweise wird die kardiale vagale Funktion durch Bewegung (Buchheit et al., 2007; Hottenrott et al., 2006; Rennie et al., 2003) und eine gesunde Ernährung reich an Omega-3-Fettsäuren positiv beeinflusst (Mozaffarian et al., 2005; O'Keefe, Abuissa, Sastre, Steinhaus & Harris, 2006). Auch für die psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen scheinen gesunde Ernährung und Bewegung wichtig zu sein (Biddle & Asare, 2011; O'Neil et al., 2014).

Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Beeinflussung der HRV mittels Biofeedback. Bei Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass HRV-Biofeedback zu einem Anstieg der HRV führt und dieser mit einer Besserung der depressiven Symptome assoziiert ist (Karavidas et al., 2007; Siepmann, Aykac, Unterdorfer, Petrowski & Mueck-Weymann, 2008). Auch bei Kindern und Jugendlichen kann HRV-Biofeedback

unkompliziert angewandt werden. In einer Studie gaben Kinder einer Kinderklinik, die wegen Angst und/oder Schmerzen psychiatrisch vorgestellt worden waren, nach einem HRV-Biofeedback-Programm signifikant weniger Angst und Schmerzen an als vor der Intervention (McKenna, Gallagher, Forbes & Ibeziako, 2015).

Auch die transkutane Vagusstimulation kann zu einem Anstieg der kardialen vagalen Funktion bei Depressionen führen (Sperling et al., 2010). Die Vagusstimulation ist bereits ein Ansatz zur Behandlung therapierefraktärer Depressionen bei Erwachsenen (Daban, Martinez-Aran, Cruz & Vieta, 2008; Fang et al., 2016). Bei Kindern mit einer Epilepsie wird die transkutane Vagusstimulation als eine sichere alternative Behandlungsmethode angesehen (He et al., 2013). Sollte sich auch bei depressiven Kindern bestätigen, dass die vagale Aktivität verändert ist, könnte die transkutane Vagusnervstimulation auch eine Therapieoption bei Kindern mit einer therapierefraktären Depression sein (Koenig et al., 2016).

Vor dem Hintergrund der soeben genannten Möglichkeiten scheint eine weitere Untersuchung der kardialen autonomen Funktion bei depressiven Störungen lohnend. Da die vorliegende Untersuchung aufgrund der relativ kleinen Gruppengröße als „Pilotstudie“ anzusehen ist, können daraus neben ersten inhaltlichen Ergebnissen auch wichtige Rückschlüsse auf die Planung nachfolgender Studien abgeleitet werden.

Bei nachfolgenden Studien sollte versucht werden, größere Stichproben zu generieren. Allerdings zeigte sich im Verlauf der Untersuchung, dass aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren (schweren Komorbiditäten und der Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die kardiale autonome Funktion, insbesondere von Stimulanzien) potentielle Probanden häufig von einer Teilnahme ausgeschlossen werden müssen. So gelang es trotz eines Rekrutierungszeitraumes von etwa 3 Jahren nur 23 geeignete Probanden zu inkludieren. So konnten beispielsweise Patienten nicht eingeschlossen werden, die noch suizidal waren – ein häufiges Problem. Gerade im Teenager-Alter nimmt die Suizidalität zu (Suizidraten von

3,28-4,79/100.000/Jahr) (Hawton & van Heeringen, 2009; Windfuhr et al., 2008) und insbesondere depressive Jugendliche haben ein erhöhtes Risiko für Suizidalität (Odds Ratio 2,9) (Fergusson & Woodward, 2002). Die Langzeit-EKG-Geräte (mit Kabeln) konnten aus Sicherheitsgründen nicht in den geschlossenen Bereichen eingesetzt werden. Häufig nahmen diese Patienten dann bei ihrer Verlegung auf eine periphere Station bereits Psychopharmaka ein, wodurch ein Einschluss wieder nicht möglich war. Insbesondere unmedizierte Patienten waren daher nicht leicht zu rekrutieren. Hier könnte möglicherweise ein multizentrischer Studienansatz hilfreich sein, um Patienten aus anderen Kliniken oder kinder- und jugendpsychiatrischen bzw. -psychotherapeutischen Praxen einzuschließen. Generell bieten größere Stichproben damit die Möglichkeit, für die zahlreichen konfundierenden Variablen zu kontrollieren.

7 Zusammenfassung

Ein Zusammenhang zwischen Depressionen und Veränderungen der kardialen autonomen Funktion mit einer Verminderung insbesondere der kardialen vagalen Kontrolle, die man mittels Herzfrequenzvariabilität erfassen kann, ist bei Erwachsenen bereits gut belegt (Kemp et al., 2010). Die Herzfrequenzvariabilität ist nicht nur ein Maß für die kardiale autonome Funktion, sondern gilt auch als Marker für die emotionale Anpassungsfähigkeit eines Individuums (Appelhans & Luecken, 2006; Thayer & Lane, 2009). Die Verminderung der HRV gilt als möglicher Mechanismus für den bidirektionalen Zusammenhang von Depressionen und Herzerkrankungen (Carney et al., 2005; Penninx et al., 2013). Da Depressionen häufig bereits im Kindes- und Jugendalter beginnen, ist ihre Erforschung insbesondere in diesem Lebensabschnitt wichtig (Bosch, Riese, Ormel, et al., 2009; Costello et al., 2002). Dies gilt umso mehr, wenn man bedenkt, dass Depressionen entsprechend dem Global Burden of Disease eine der häufigsten Erkrankungen weltweit sind (Murray et al., 2012).

Auch im Kindes- und Jugendalter gibt es bereits erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Depressionen und einer verminderten HRV (Koenig et al., 2016) sowie einer erhöhten Herzfrequenz (Byrne et al., 2010). In der vorliegenden Studie wurden vor diesem Hintergrund erstmals auch Veränderungen der kardialen autonomen Funktion bei depressiven Kindern und Jugendlichen im Langzeit-EKG untersucht sowie eventuelle Veränderungen der autonomen Funktion im Verlauf einer antidepressiven Therapie. Dabei wurde insbesondere geklärt, ob sich unmedizierte depressive Probanden bzw. depressive Probanden unter antidepressiver Medikation von gesunden Kontrollen in ihrer kardialen autonomen Funktion unterscheiden und ob sich die kardiale autonome Funktion im Therapieverlauf ändert.

Es konnte gezeigt werden, dass depressive Kinder- und Jugendliche ohne antidepressive Medikation im Vergleich zu gesunden Kontrollen im Langzeit-EKG eine signifikant höhere Herzfrequenz haben. Dies kann als weiterer Hinweis auf einen Zusammenhang von Depressionen und Veränderungen der kardialen

autonomen Modulation angesehen werden, der offenbar bereits im Kindes- und Jugendalter besteht. Bezüglich der Herzfrequenzvariabilität fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch fand sich im Therapieverlauf keine signifikante Änderung der kardialen autonomen Funktion.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es wahrscheinlich bereits im Kindes- und Jugendalter bei Depressionen zu Veränderungen der kardialen autonomen Regulation kommt. Jedoch sind weitere größere Studien nötig, um den Zusammenhang auch unter der Berücksichtigung der zahlreichen konfundierenden Variablen sicher zu belegen. Insgesamt ist die Untersuchung der kardialen autonomen Funktion mit Hilfe der HRV ein vielversprechendes Instrument, um verschiedene Aspekte depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter zu untersuchen und sollte daher dringend intensiver beforscht werden.

8 Abkürzungsverzeichnis

ANS	Autonomes Nervensystem
BDI-II	Beck Depressions-Inventar II
BMI	Body Mass Index
BRS	Baroreflexsensitivität
CBCL	Child Behavior Checklist
DIKJ	Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche
DIPS	Diagnostisches Interview psychischer Störungen
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EKT	Elektrokrampftherapie
HF	High-Frequency-Domain
HR	Heart rate/ Herzfrequenz
HRV	Heart rate variability / Herzfrequenzvariabilität
ICD-10	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	Low-Frequency-Domain
MW	Mittelwert
NESDA	Netherlands study of depression and anxiety
NN50	Number of interval differences of successive NN intervals greater than 50ms
PNN50	Proportion derived by dividing NN50 by the total number of NN-intervals
PSD	Power-Spektral-Dichte
RCADS	Revised Child Anxiety And Depression Scale
RMSSD	Square root of the mean squared differences of successive NN intervals
SD	Standardabweichung
SDANN	Standard deviation of the average NN interval calculated over 5

	minutes
SDNN	Standard deviation of the NN interval
SSNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Inhibitor
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
TRAILS	TRacking Adolescents Individual Lives Survey
TD	Time Domain = Zeitbereich
TP	Totale Power

9 Tabellen

TABELLE 14 STUDIENÜBERSICHT: HRV BEI ERWACHSENEN MIT EINER DEPRESSIVEN STÖRUNG

Autoren	N(depressiv)	N(gesund)	Diagnose	Diagnose- stellung	Alter [Jahre]	Mediziert	EKG	HR	TD	SDNN	SDANN	pNN50	rMSSD	TP	HF	LF	VLF	LF/ HF
Yeh et al. 2016	618 (335 w)	506 (275 w)	MDD	Klinisch, HAM-D, BDI	20-65	nein	Kurzzeit							↓	↓	↓		↓
Jiang 2015	42 (18 w)	49 (20 w)	Depressive Störung	Klinisch, BDI	20-37	nein	10 min sitzend	↔							↔	↔	↔	↔
Liang 2015	156 m	49 m	MDD	BDI II	20-40	nein	5 min	↑		↓				↓	↔	↔		↑
O'Regan 2015	80 (58 w) mediziert, depressiv.	4107 (2179 w)		CES-D, HADS-A	>50	ja	10 min stehend	↑		↓					↓	↓		
	185 (124w) mediziert, Remission					nein												
Kemp 2014	98	10364	MDD	Interview	35-74	beides	10 min liegend	↔					↔		↔			
Shinba 2014	22 (12 w)	47 (26 w)	MDD	DSM IV, Fragebogen	39,5+/- 10,6	nein	100 s sitzend	↑							↓			↑
Brunoni et al. 2013	118 (82 w)	118 (82 w)	MDD	Interview, HAM-D	18-65	nein	15 min						↓		↓			
Terhardt et al. 2013	41 (24w)	28 (21 w)	MDD	Klinisch, HAM-D	47,1+/- 13,5	nein	5 min liegend, 5 min stehend	↑						↓				↑
Wang et al. 2013	53 (28 w)	53 (26 w)	MDD	SCID, HAM-D, Zungs self-rating depression scale	20-65; 40,9 +/- 10,5	Alle SSRI	24h			↓	↓	↓	↓		↓	↑		↑

Autoren	N(depressiv)	N(gesund)	Diagnose	Diagnose- stellung	Alter [Jahre]	Mediziert	EKG	HR	TD	SDNN	SDANN	pNN50	rMSSD	TP	HF	LF	VLF	LF/ HF
Chang 2012	498 (249 w)	462 (224 w)	MDD	HAM-D, BDI, Interview	18-65	nein	5 min liegend								↓	↓		↔
Kemp, Quintan a et al. 2010	401	407	MDD			nein	Kurz- und Langzeit		↓						↓	↔		↑
Schulz 2010	57 (39 w)	57 (39 w)	MDD	Klinisch, HAM-D, BDI	Gesund 29+/-8, depressi v 30+/-9	nein	30 min liegend			↔(↓)			↔(↓)		↔	↔		↔
Koschke 2009	75 (54 w)	75 (52 w)	MDD	HAM-D, BDI	31+/-11	nein	30 min	↑					↓					↔
Jindal 2008	53 (37 w)	53 (37 w)	MDD	Klinisch, HAM-D	73,3+/- 7,4	nein	5 min								↔	↔	↔	↔
Licht 2008	1075 aktuelle MDD (67,4 %w), 774 MDD Remission (70,5 %w)	524 (59,7% w)	MDD	Interview	Im Mittel 41,6 Jahre	beides	1,5 h ambulan t	↔		↓								
Rottenb erg 2007	312	374	MDD	Interview	>18	nein	Kurzzeit											
Bar 2004	18 (12 w)	18 (12 w)	Depression	Klinisch, BDI, HAM- D	Depressi ve 43,2+/- 14,3 Gesund 41,8 +/- 11,9	nein	5 min liegend	↔					↔		↔	↔	↔	
Moser 1998	26 (19 w)	26 (19 w)	MDD, melancholi sch	Interview, BDI	16-53	nein	10 min liegend	↑							↔ (↓)			
Rechlin 1994	16 (12 w)	16 (10 w)	Reaktive Depression Suizidvers uch	klinisch	Durschni ttl. 29-34	nein	5 min liegend	↔					↔		↔			
	16 (9 w)		Melancholi sche Depression					↑					↓		↓			

TABELLE 15 STUDIENÜBERSICHT: HRV IN KURZZEIT-AUFZEICHNUNGEN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT EINER DEPRESSIVEN STÖRUNG

Autoren	N(depressiv)	N(gesund)	Diagnose	Diagnose- stellung	Alter [Jahre]	Medikation	HR	SDNN	rMSSD	HF	VLF	LF	RSA	Nonlinear										
Koenig et al. 2016	99	160	MDD		16,4- 16,8	Mit und ohne				↓														
Tonhajzerova et al. 2009	14 w	14 w	MDD	DSM-IV-R	16,4 +/- 0,2	nein				↓														
Tonhajzerova et al. 2010	20 w	20 w		Klinische Diagnose, Fragebogen	15-18, 16,6 +/- 0,2	nein		↓	↓	↓		↓		↓										
Blom et al. 2010	60 w	53 w	Angst (Anxiety- Disorder = AD) +/-Depression (MDD)	Klinische Diagnose, Fragebogen	14-18	N=23 SSRI: n=22. TCA: n=1	↔	↓		↓		↓												
	20	AD																						
	11	MDD																						
	29	AD+MDD																						
Byrne et al. 2010	54 (16 m)	73 (28 m)	MDD	Diagnostisches Interview, Fragebogen	14-18	nein	↑							↔										

Bemerkung: Die Studien Tonhajzerova et al. (2009), Tonhajzerova et al. (2010), Blom et al. (2010) und Byrne et al. (2010) sind in der Meta-Analyse von Koenig et al. (2016) enthalten.

TABELLE 16 ÜBERSICHT DIAGNOSEN & MEDIKAMENTE GRUPPE 1 – DEPRESSIVE PATIENTEN
OHNE ANTIDEPRESSIVE MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0

ID	Achse I		Achse II	Achse III	Achse IV	Medikation
	klinisch ⁹	DIPS ¹⁰				
D1	F32.1 F90.0	296.22	-	Durchschnittl. Intelligenz	-	0
D2	F43.22	296.21 300.23	F81.3	Durchschnittl. Intelligenz	-	0
D5	F33.0 F98.8	296.31 300.23	-	Durchschnittl. Intelligenz	vorsätzliche Selbstschädigung durch scharfen Gegenstand	0
D6	F33.1	296.22	-	Überdurchschnittl. Intelligenz	Skoliose Otapostasis	0
D8	F32.1	296.32	-	Überdurchschnittl. Intelligenz	-	0
D9	F92.0 F90.0	296.21 314.01	F81.0	Durchschnittl. Intelligenz	-	0
D11	F32.1	296.22	-	Durchschnittl. Intelligenz	-	0
D16	F32.1	296.23	-	Durchschnittl. Intelligenz	Asthma bronchiale, Eisenmangel- anämie	Asthma- Spray bei Bedarf ¹¹ , orales Kontrazepti- vum
D18	F43.2	296.21	F81.9	Durchschnittl. Intelligenz		0
D19	F32.1	296.22	0	Durchschnittl. Intelligenz	Acne vulgaris Kopfschmerzen	0
D21	F32.1 F90.0	296.21 314.00		Durchschnittl. Intelligenz	Lippentrockenheit Atopisches Ekzem	0
D22	F32.1	296.32 300.23		Durchschnittl. Intelligenz		0

⁹ Diagnosen nach ICD-10

¹⁰ Diagnosen nach DSM-IV

¹¹ Bei Studientermin nicht eingenommen

TABELLE 17 ÜBERSICHT DIAGNOSEN & MEDIKAMENTE GRUPPE 2 – DEPRESSIVE PATIENTEN MIT ANTIDEPRESSIVER MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT T0

ID	Achse I		Achse II	Achse III	Achse IV	Medikation
	klinisch ¹²	DIPS ¹³				
M1	F32.1 V.a. F60.30	296.32	-	Durchschnittl. Intelligenz	-	Fluoxetin
M2	F32.2 F40.1	296.21 300.23	-	Durchschnittl. Intelligenz	-	Fluoxetin
M3	F32.1	296.22	-	Durchschnittl. Intelligenz	-	Sertralin
M4	F33.1 V.a. F60.31	296.32	-	Überdurchschnittl. Intelligenz	Migräne ohne Aura	Citalopram + Mirtazapin Orales Kontrazeptivum
M5	F32.1 F40.2 F93.0	296.22	-	Durchschnittl. Intelligenz		Fluoxetin
M6	F33.1	296.32 300.23	-	Durchschnittl. Intelligenz		Sertralin
M7	F32.1	296.22	-	Überdurchschnittl. Intelligenz		Citalopram
M8	F32.1 F90.0	296.21 314.01 300.29	-	Überdurchschnittl. Intelligenz	Leichtes Asthma	Fluoxetin + Methylphenidat Orales Kontrazeptivum
M10	F32.1	296.21	-	Durchschnittl. Intelligenz	vorsätzliche Selbstschädigung durch scharfen Gegenstand	Fluoxetin
M11	F32.1	296.32 300.23	-	Überdurchschnittl. Intelligenz	vorsätzliche Selbstschädigung durch scharfen Gegenstand Migräne	Fluoxetin + Mirtazapin
M12	F32.1	296.22 300.23	-	Durchschnittl. Intelligenz		Fluoxetin

¹² Diagnosen nach ICD-10

¹³ Diagnosen nach DSM-IV

TABELLE 18 ZUSAMMENSETZUNG DER DIPS-DIAGNOSEN GEMÄß DSM-IV IN GRUPPE 1 ZUM ZEITPUNKT T0

ID	T0-Eltern	T0-Kinder	T0-zusammengesetzt
D1	296.22	Auffälligkeiten 296.2	296.22
D2	296.22 300.23	0	296.21 300.23
D5	296.32 Auffälligkeiten 300.23 Auffälligkeiten 314	Auffälligkeiten 296.2 Auffälligkeiten 300.23 Auffälligkeiten 314	296.31 300.23
D6	296.22	296.22 (V.a.296.89)	F32.1/296.22
D8	296.22	296.32	296.32
D9	296.22 314.01 300.29 (Gewitter)	Auffälligkeiten 296.2 Auffälligkeiten 314	296.21 314.01
D11	296.21	296.22	296.22
D16	296.23	296.23	296.23
D18	296.21	296.21	296.21
D19	296.21	296.22	296.22
D21	296.21 314.00	296.21 Auffälligkeiten 314.00	296.21 314.00
D22	296.22 300.23	296.32 Auffälligkeiten 300.23	296.32 300.23

TABELLE 19 ZUSAMMENSETZUNG DER DIPS-DIAGNOSEN GEMÄß DSM-IV IN GRUPPE 1 ZUM ZEITPUNKT T1

ID	T1-Eltern	T1-Kinder	T1-zusammengesetzt
D1	fehlt	0	0
D2	300.23	0	300.23
D5	300.23	Auffälligkeiten 300.23	300.23
D6	0	Auffälligkeiten 296.2	0
D8	verweigert	0	0
D11	0	0	0

TABELLE 20 ZUSAMMENSETZUNG DER DIPS-DIAGNOSEN GEMÄß DSM-IV IN GRUPPE 2

ID	T0-Eltern	T0-Kinder	T0-zusammengesetzt
M1	296.21	296.33 300.23	296.32
M2	300.23 Auffälligkeiten 296.2	296.21 300.23	296.21 300.23
M3	296.22	296.22	296.22
M4	296.31	296.32	296.32
M5	296.22	Auffälligkeiten 296.2 (dissimulant)	296.22
M6	296.31 300.23	296.32 300.23	296.32 300.23
M7	296.22	296.21 (dissimulant)	296.22
M8	296.22 300.29 (Spinnen) 314.01	296.21 300.29 (Spinnen) Auffälligkeiten 314.01	296.21 300.29 (Spinnen) 314.01
M10	296.21 früher	296.21	296.21
M11	296.22 300.23	296.32 300.23	296.32 300.23
M12	296.22 300.23	296.21 (dissimulant) 300.23	296.22 300.23

10 Fragebögen

TABELLE 21: FRAGEN ANAMNESEBOGEN

<ul style="list-style-type: none"> - Welche Sorgen und Probleme ihres Kindes möchten Sie geklärt haben? - Seit wann bestehen diese Störungen? ¹⁴
<ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaftskomplikationen
<ul style="list-style-type: none"> - Komplikationen bei der Geburt - Geburtsgewicht - Geburtslänge - Kopfumfang
<ul style="list-style-type: none"> - Wann lernte das Kind laufen? - Wann sprach es seine ersten Wörter? - Wann sprach es seine ersten Sätze? - Ab wann war es (nachts) trocken und sauber?
<ul style="list-style-type: none"> - Körperliche und seelische Auffälligkeiten im Vorschulalter (Daumenlutschen, Nägelknabbern, Einnässen, Verhaltensauffälligkeiten im Kindergarten)
<ul style="list-style-type: none"> - Verhaltens- und Lernschwierigkeiten in der Schule?
<ul style="list-style-type: none"> - Frühere Krankheiten (auch Kinderkrankheiten), Unfälle usw.; frühere oder laufende ärztliche, psychologische, sozialpädagogische Untersuchungen, Beratungen (Erziehungsberatung, Jugendamt, Gesundheitsamt, schulpsychologischer Dienst usw.)
<ul style="list-style-type: none"> - In welchen Krankenhäusern wurde das Kind ambulant oder stationär vorgestellt oder behandelt? Wann? Warum?
<ul style="list-style-type: none"> - Erhält das Kind Medikamente? Wenn ja, welche und seit wann?

¹⁴ Fragen wurden bei gesunden Kontrollen gestrichen

11 Literaturverzeichnis

- Adornetto, C., In-Albon, T. & Schneider, S. (2008). Diagnostik im Kindes- und Jugendalter anhand strukturierter Interviews: Anwendung und Durchführung des Kinder-DIPS. *Klinische Diagnostik und Evaluation*, 363-377.
- Agelink, M. W., 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, 139-149.
- Ahern, G. L., Sollers, J. J., Lane, R. D., Labiner, D. M., Herring, A. M., Weinand, M. E. et al. (2001). Heart rate and heart rate variability changes in the intracarotid sodium amobarbital test. *Epilepsia*, 42, 912-921.
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C. & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213, 220-222.
- Antelmi, I., De Paula, R. S., Shinzato, A. R., Peres, C. A., Mansur, A. J. & Grupi, C. J. (2004). Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *American Journal of Cardiology*, 93, 381-385.
- Appelhans, B. M. & Luecken, L. J. (2006). Heart rate variability as an index of regulated emotional responding. *Review of General Psychology*, 10, 229-240.
- Arnsten, A. F. & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Archives of General Psychiatry*, 55, 362-368.
- Aubert, A. E., Seps, B. & Beckers, F. (2003). Heart rate variability in athletes. *Sports Medicine*, 33, 889-919.
- Balogh, S., Fitzpatrick, D. F., Hendricks, S. E. & Paige, S. R. (1993). Increases in Heart-Rate-Variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 29, 201-206.
- Bar, K. J., Greiner, W., Jochum, T., Friedrich, M., Wagner, G. & Sauer, H. (2004). The influence of major depression and its treatment on heart rate variability and pupillary light reflex parameters. *Journal of Affective Disorders*, 82, 245-252.
- Barbas, H., Saha, S., Rempel-Clower, N. & Ghashghaei, T. (2003). Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neurosci*, 4, 25.
- Barth, J., Schumacher, M. & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 66, 802-813.
- Batten, L. A., Urbina, E. M. & Berenson, G. S. (2000). Interobserver reproducibility of heart rate variability in children (the Bogalusa Heart Study). *The American Journal of Cardiology*, 86, 1264-1266, a1269.
- Beauchaine, T. P., Gatzke-Kopp, L. & Mead, H. K. (2007). Polyvagal Theory and developmental psychopathology: emotion dysregulation and conduct problems from preschool to adolescence. *Biol Psychol*, 74, 174-184.
- Beck, A. T., Steer, R. A. & Brown, G. K. (1996). *Beck Depression Inventory – Second Edition. Manual*. San Antonio: TX: The Psychological Corporation.
- Bein, L. A., Petrik, M. L., Saunders, S. M. & Wojcik, J. V. (2014). Discrepancy between parents and children in reporting of distress and impairment: Association with critical symptoms. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 20, 515-524.
- Benarroch, E. E. (1993). The central autonomic network - functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 68, 988-1001.

- Berntson, G. G., Bigger, J. T., Jr., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M. et al. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, *34*, 623-648.
- Bertsch, K., Hagemann, D., Naumann, E., Schachinger, H. & Schulz, A. (2012). Stability of heart rate variability indices reflecting parasympathetic activity. *Psychophysiology*, *49*, 672-682.
- Besier, T., Goldbeck, L. & Keller, F. (2008). Psychometrische Gütekriterien des Beck Depressions-Inventars II (BDI-II) bei jugendpsychiatrischen Patienten. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*, *58*, 63-68.
- Biddle, S. J. H. & Asare, M. (2011). Physical activity and mental health in children and adolescents: a review of reviews. *British Journal of Sports Medicine*, *45*, 886-895.
- Bigger, J. T., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Kleiger, R. E. & Rottman, J. N. (1992). Frequency-Domain Measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, *85*, 164-171.
- Birkhofer, A., Schmidt, G. & Forstl, H. (2005). Herz und Hirn - Die Auswirkungen psychischer Erkrankungen und ihrer Therapie auf die Herzfrequenzvariabilität. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *73*, 192-205.
- Blom, E. H., Olsson, E. M., Serlachius, E., Ericson, M. & Ingvar, M. (2010). Heart rate variability (HRV) in adolescent females with anxiety disorders and major depressive disorder. *Acta Paediatrica*, *99*, 604-611.
- Blood, J. D., Wu, J., Chaplin, T. M., Hommer, R., Vazquez, L., Rutherford, H. J. et al. (2015). The variable heart: High frequency and very low frequency correlates of depressive symptoms in children and adolescents. *J Affect Disord*, *186*, 119-126.
- Bosch, N. M., Riese, H., Dietrich, A., Ormel, J., Verhulst, F. C. & Oldehinkel, A. J. (2009). Preadolescents' somatic and cognitive-affective depressive symptoms are differentially related to cardiac autonomic function and cortisol: the TRAILS study. *Psychosom Med*, *71*, 944-950.
- Bosch, N. M., Riese, H., Ormel, J., Verhulst, F. & Oldehinkel, A. J. (2009). Stressful life events and depressive symptoms in young adolescents: Modulation by respiratory sinus arrhythmia? The TRAILS study. *Biological Psychology*, *81*, 40-47.
- Brosschot, J. F., Van Dijk, E. & Thayer, J. F. (2007). Daily worry is related to low heart rate variability during waking and the subsequent nocturnal sleep period. *International Journal of Psychophysiology*, *63*, 39-47.
- Brunoni, A. R., Kemp, A. H., Dantas, E. M., Goulart, A. C., Nunes, M. A., Boggio, P. S. et al. (2013). Heart rate variability is a trait marker of major depressive disorder: Evidence from the sertraline vs. electric current therapy to treat depression clinical study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *16*, 1937-1949.
- Buchheit, M., Platat, C., Oujaa, M. & Simon, C. (2007). Habitual physical activity, physical fitness and heart rate variability in preadolescents. *International Journal of Sports Medicine*, *28*, 204-210.
- Bylsma, L. M., Morris, B. H. & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clinical Psychology Review*, *28*, 676-691.
- Byrne, M. L., Sheeber, L., Simmons, J. G., Davis, B., Shortt, J. W., Katz, L. F. et al. (2010). Autonomic cardiac control in depressed adolescents. *Depression and Anxiety*, *27*, 1050-1056.
- Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Stein, P. K., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L. F. et al. (2001). Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*, *104*, 2024-2028.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Miller, G. E. & Jaffe, A. S. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity - A review of potential mechanisms. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*, 897-902.

- Carney, R. M., Freedland, K. E., Stein, P. K., Skala, J. A., Hoffman, P. & Jaffe, A. S. (2000). Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine*, *62*, 639-647.
- Carney, R. M., Freedland, K. E. & Veith, R. C. (2005). Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med*, *67 Suppl 1*, S29-33.
- Carney, R. M., Saunders, R. D., Freedland, K. E., Stein, P., Rich, M. W. & Jaffe, A. S. (1995). Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, *76*, 562-564.
- Chalmers, J. A., Quintana, D. S., Abbott, M. J. & Kemp, A. H. (2014). Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*, *5*, 80.
- Chambers, A. S. & Allen, J. J. B. (2002). Vagal tone as an indicator of treatment response in major depression. *Psychophysiology*, *39*, 861-864.
- Chambers, A. S. & Allen, J. J. B. (2007). Sex differences in cardiac vagal control in a depressed sample: Implications for differential cardiovascular mortality. *Biological Psychology*, *75*, 32-36.
- Chang, H.-A., Chang, C.-C., Chen, C.-L., Kuo, T. B. J., Lu, R.-B. & Huang, S.-Y. (2013). Heart rate variability in patients with fully remitted major depressive disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, *25*, 33-42.
- Chang, H. A., Chang, C. C., Chen, C. L., Kuo, T. B. J., Lu, R. B. & Huang, S. Y. (2012). Major depression is associated with cardiac autonomic dysregulation. *Acta Neuropsychiatrica*, *24*, 318-327.
- Chang, H. A., Chang, C. C., Tzeng, N. S., Kuo, T. B., Lu, R. B. & Huang, S. T. (2013). Generalized anxiety disorder, comorbid major depression and heart rate variability: a case-control study in taiwan. *Psychiatry Investig*, *10*, 326-335.
- Charlson, F. J., Stapelberg, N. J., Baxter, A. J. & Whiteford, H. A. (2011). Should global burden of disease estimates include depression as a risk factor for coronary heart disease? *BMC Med*, *9*, 47.
- Chien, H. C., Chung, Y. C., Yeh, M. L. & Lee, J. F. (2015). Breathing exercise combined with cognitive behavioural intervention improves sleep quality and heart rate variability in major depression. *Journal of Clinical Nursing*, *24*, 3206-3214.
- Costello, Mustillo, Erkanli, Keeler & Angold. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 837-844.
- Costello, E. J., Erkanli, A. & Angold, A. (2006). Is there an epidemic of child or adolescent depression? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *47*, 1263-1271.
- Costello, E. J., Pine, D. S., Hammen, C., March, J. S., Plotsky, P. M., Weissman, M. M. et al. (2002). Development and natural history of mood disorders. *Biological Psychiatry*, *52*, 529-542.
- Crowell, S. E., Beauchaine, T. P., McCauley, E., Smith, C. J., Stevens, A. L. & Sylvers, P. (2005). Psychological, autonomic, and serotonergic correlates of parasuicide among adolescent girls. *Development and Psychopathology*, *17*, 1105-1127.
- Daban, C., Martinez-Aran, A., Cruz, N. & Vieta, E. (2008). Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *110*, 1-15.
- De Jonge, P., Mangano, D. & Whooley, M. A. (2007). Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: Findings from the heart and soul study. *Psychosomatic Medicine*, *69*, 735-739.
- Dekker, J. M., Crow, R. S., Folsom, A. R., Hannan, P. J., Liao, D., Swenne, C. A. et al. (2000). Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary

- heart disease and mortality from several causes - The ARIC study. *Circulation*, 102, 1239-1244.
- Dierckx, B., Tulen, J. H., van den Berg, M. P., Tharner, A., Jaddoe, V. W., Moll, H. A. et al. (2009). Maternal psychopathology influences infant heart rate variability: Generation R Study. *Psychosom Med*, 71, 313-321.
- Dietrich, A., Greaves-Lord, K., Bosch, N. M., Oldehinkel, A. J., Minderaa, R. B., Hoekstra, P. J. et al. (2011). Reduced Cardiac Autonomic Flexibility Associated with Medically Unexplained Somatic Complaints in the Context of Internalizing Symptoms in a Preadolescent Population Sample: The TRAILS Study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 80, 62-64.
- Dolle, K. & Schulte-Körne, G. (2013, 01.07.2013). *Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen, Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie (S3), AWMF-Registernummer 028-043* Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-043m_S3_Depressive_St%C3%B6rungen_bei_Kindern_Jugendlichen_2013-07.pdf [21.06. 2017].
- Döpfner, M., Schmeck, K. & Berner, W. (1994). *Handbuch: Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen. Forschungsergebnisse zur deutschen Fassung der Child Behavior Checklist (CBCL)* (1. Aufl. ed.). Köln: KJFD, Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik.
- Ebinger, F., Kruse, M., Just, U. & Rating, D. (2006). Cardiorespiratory regulation in migraine. Results in children and adolescents and review of the literature. *Cephalalgia*, 26, 295-309.
- Ewing, D. J., Neilson, J. M. & Travis, P. (1984). New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J*, 52, 396-402.
- Eyre, E. L., Duncan, M. J., Birch, S. L. & Fisher, J. P. (2014). The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: A review. *Auton Neurosci*, 186c, 8-21.
- Falkai, P. A. P. A. (2015). *Diagnostische Kriterien DSM-5*. Göttingen: Hogrefe.
- Fang, J. L., Rong, P. J., Hong, Y., Fan, Y. Y., Liu, J., Wang, H. H. et al. (2016). Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 79, 266-273.
- Fergusson, D. M. & Woodward, L. J. (2002). Mental health, educational, and social role outcomes of adolescents with depression. *Archives of General Psychiatry*, 59, 225-231.
- Fombonne, E., Wostear, G., Cooper, V., Harrington, R. & Rutter, M. (2001). The Maudsley long-term follow-up of child and adolescent depression. 1. Psychiatric outcomes in adulthood. *Br J Psychiatry*, 179, 210-217.
- Forkmann, T., Meessen, J., Teismann, T., Sutterlin, S., Gauggel, S. & Mainz, V. (2016). Resting vagal tone is negatively associated with suicide ideation. *J Affect Disord*, 194, 30-32.
- Furlan, R., Guzzetti, S., Crivellaro, W., Dassi, S., Tinelli, M., Baselli, G. et al. (1990). Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation*, 81, 537-547.
- Garber, J. & Weersing, V. R. (2010). Comorbidity of Anxiety and Depression in Youth: Implications for Treatment and Prevention. *Clinical Psychology-Science and Practice*, 17, 293-306.
- Gehi, A., Haas, D., Pipkin, S. & Whooley, M. A. (2005). Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*, 165, 2508-2513.

- Gentzler, A. L., Rottenberg, J., Kovacs, M., George, C. J. & Morey, J. N. (2012). Atypical development of resting respiratory sinus arrhythmia in children at high risk for depression. *Developmental Psychobiology*, *54*, 556-567.
- Gianaros, P. J., Van Der Veen, F. M. & Jennings, J. R. (2004). Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks: Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity. *Psychophysiology*, *41*, 521-530.
- Glassman, A. H. (2007). Depression and cardiovascular comorbidity. *Dialogues Clin Neurosci*, *9*, 9-17.
- Gorman, J. M. & Sloan, R. P. (2000). Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J*, *140*, 77-83.
- Greaves-Lord, K., Ferdinand, R. F., Sondeijker, F., Dietrich, A., Oldehinkel, A. J., Rosmalen, J. G. M. et al. (2007). Testing the tripartite model in young adolescents: Is hyperarousal specific for anxiety and not depression? *Journal of Affective Disorders*, *102*, 55-63.
- Grippe, A. J. (2009). Mechanisms underlying altered mood and cardiovascular dysfunction: the value of neurobiological and behavioral research with animal models. *Neurosci Biobehav Rev*, *33*, 171-180.
- Grippe, A. J. & Johnson, A. K. (2009). Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*, *12*, 1-21.
- Grossman, P. & Taylor, E. W. (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biological Psychology*, *74*, 263-285.
- Hautzinger, M., Keller, F., Kühner, C. & Beck, A. T. (2009). *Beck depression inventory <dt.> Beck Depressions-Inventar. BDI-II ; Revision ; Manual (2. Aufl. ed.)*. Frankfurt am Main: Pearson.
- Hawton, K. & van Heeringen, K. (2009). Suicide. *The Lancet*, *373*, 1372-1381.
- He, W., Jing, X. H., Wang, X. Y., Rong, P. J., Li, L., Shi, H. et al. (2013). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: A pilot trial. *Epilepsy & Behavior*, *28*, 343-346.
- Heathers, J. A. J. (2014). Everything Hertz: methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Frontiers in Physiology*, *5*, 177.
- Hemingway, H. & Marmot, M. (1999). Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *Bmj*, *318*, 1460-1467.
- Hill, L. K. & Siebenbrock, A. (2009). Are all measures created equal? Heart rate variability and respiration - biomed 2009. *Biomed Sci Instrum*, *45*, 71-76.
- Hottenrott, K., Hoos, O. & Esperer, H. D. (2006). Heart rate variability and physical exercise. Current status. *Herz*, *31*, 544-552.
- Huang, H.-T. & Wan, K.-S. (2013). Heart rate variability in junior high school students with depression and anxiety in Taiwan. *Acta Neuropsychiatrica*, *25*, 175-178.
- Jain, F. A., Cook, I. A., Leuchter, A. F., Hunter, A. M., Davydov, D. M., Ottaviani, C. et al. (2014). Heart rate variability and treatment outcome in major depression: A pilot study. *International Journal of Psychophysiology*.
- Jakobsen, J., Hauksson, P. & Vestergaard, P. (1984). Heart rate variation in patients treated with antidepressants. An index of anticholinergic effects? *Psychopharmacology (Berl)*, *84*, 544-548.
- Jandackova, V. K., Britton, A., Malik, M. & Steptoe, A. (2016). Heart rate variability and depressive symptoms: a cross-lagged analysis over a 10-year period in the Whitehall II study. *Psychol Med*, 1-11.

- Jandackova, V. K., Scholes, S., Britton, A. & Steptoe, A. (2016). Are Changes in Heart Rate Variability in Middle-Aged and Older People Normative or Caused by Pathological Conditions? Findings From a Large Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Am Heart Assoc*, 5.
- Jiang, X. L., Zhang, Z. G., Chen, Y., Ye, C. P., Lei, Y., Wu, L. et al. (2015). A blunted sympathetic and accentuated parasympathetic response to postural change in subjects with depressive disorders. *J Affect Disord*, 175, 269-274.
- Jindal, R. D., Vasko, R. C., Jr., Jennings, J. R., Fasiczka, A. L., Thase, M. E. & Reynolds, C. F. (2008). Heart Rate Variability in Depressed Elderly. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 861-866.
- Jose, A. D. & Collison, D. (1970). The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res*, 4, 160-167.
- Karavidas, M. K., Lehrer, P. M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Marin, H., Buyske, S. et al. (2007). Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 32, 19-30.
- Karpyak, V. M., Rasmussen, K. G., Hammill, S. C. & Mrazek, D. A. (2004). Changes in Heart Rate Variability in Response to Treatment With Electroconvulsive Therapy. *The Journal of ECT*, 20, 81-88.
- Kazuma, N., Otsuka, K., Matsuoka, I. & Murata, M. (1997). Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. *Chronobiol Int*, 14, 597-606.
- Kemp, A. H., Brunoni, A. R., Santos, I. S., Nunes, M. A., Dantas, E. M., de Figueiredo, R. C. et al. (2014). Effects of depression, anxiety, comorbidity, and antidepressants on resting-state heart rate and its variability: An ELSA-Brasil cohort baseline study. *The American Journal of Psychiatry*, 171, 1328-1334.
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Felmingham, K. L., Matthews, S. & Jelinek, H. F. (2012). Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk. *PLoS One*, 7, e30777.
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K. & Gatt, J. M. (2010). Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 67, 1067-1074.
- Kemp, A. H., Quintana, D. S. & Malhi, G. S. (2011). Effects of Serotonin Reuptake Inhibitors on Heart Rate Variability: Methodological Issues, Medical Comorbidity, and Clinical Relevance. *Biological Psychiatry*, 69, E25-E26.
- Kessler, R. C., Avenevoli, S. & Ries Merikangas, K. (2001). Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. *Biol Psychiatry*, 49, 1002-1014.
- Khaykin, Y., Dorian, P., Baker, B., Shapiro, C., Sandor, P., Mironov, D. et al. (1998). Autonomic correlates of antidepressant treatment using heart-rate variability analysis. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue canadienne de psychiatrie*, 43, 183-186.
- Kleiger, R. E., Bigger, J. T., Bosner, M. S., Chung, M. K., Cook, J. R., Rolnitzky, L. M. et al. (1991). Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol*, 68, 626-630.
- Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T., Jr. & Moss, A. J. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 59, 256-262.
- Koenig, J., Kemp, A. H., Beauchaine, T. P., Thayer, J. F. & Kaess, M. (2016). Depression and resting state heart rate variability in children and adolescents - A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*.

- Koenig, J. & Thayer, J. F. (2016). Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *64*, 288-310.
- Koschke, M., Boettger, M. K., Schulz, S., Berger, S., Terhaar, J., Voss, A. et al. (2009). Autonomy of autonomic dysfunction in major depression. *Psychosom Med*, *71*, 852-860.
- Kushki, A., Brian, J., Dupuis, A. & Anagnostou, E. (2014). Functional autonomic nervous system profile in children with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, *5*.
- Kuss, O., Schumann, B., Kluttig, A., Greiser, K. H. & Haerting, J. (2008). Time domain parameters can be estimated with less statistical error than frequency domain parameters in the analysis of heart rate variability. *Journal of Electrocardiology*, *41*, 287-291.
- Lahiri, M. K., Kannankeril, P. J. & Goldberger, J. J. (2008). Assessment of autonomic function in cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *51*, 1725-1733.
- Lane, R. D., McRae, K., Reiman, E. M., Chen, K. W., Ahern, G. L. & Thayer, J. F. (2009). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage*, *44*, 213-222.
- Latvala, A., Kuja-Halkola, R., Ruck, C., D'Onofrio, B. M., Jernberg, T., Almqvist, C. et al. (2016). Association of Resting Heart Rate and Blood Pressure in Late Adolescence With Subsequent Mental Disorders: A Longitudinal Population Study of More Than 1 Million Men in Sweden. *JAMA Psychiatry*.
- Lederbogen, F., Gernoth, C., Weber, B., Colla, M., Kniest, A., Heuser, I. et al. (2001). Antidepressive treatment with amitriptyline and paroxetine: comparable effects on heart rate variability. *J Clin Psychopharmacol*, *21*, 238-239.
- Lewinsohn, P. M., Rohde, P., Klein, D. N. & Seeley, J. R. (1999). Natural Course of Adolescent Major Depressive Disorder: I. Continuity Into Young Adulthood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *38*, 56-63.
- Lewinsohn, P. M., Rohde, P. & Seeley, J. R. (1998). Major depressive disorder in older adolescents: Prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clinical Psychology Review*, *18*, 765-794.
- Lewis, G. F., Furman, S. A., McCool, M. F. & Porges, S. W. (2012). Statistical strategies to quantify respiratory sinus arrhythmia: Are commonly used metrics equivalent? *Biological Psychology*, *89*, 349-364.
- Liang, C. S., Lee, J. F., Chen, C. C. & Chang, Y. C. (2015). Reactive heart rate variability in male patients with first-episode major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *56*, 52-57.
- Licht, C. M., de Geus, E. J., van Dyck, R. & Penninx, B. W. (2010). Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. *Biol Psychiatry*, *68*, 861-868.
- Licht, C. M., Penninx, B. W. & de Geus, E. J. (2011). To include or not to include? A response to the meta-analysis of heart rate variability and depression. *Biol Psychiatry*, *69*, e1; author reply e3-4.
- Licht, C. M. M., de Geus, E. J. C., Zitman, F. G., Hoogendijk, W. J. G., van Dyck, R. & Penninx, B. W. J. H. (2008). Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Archives of General Psychiatry*, *65*, 1358-1367.
- Lipsitz, L. A. (2002). Dynamics of stability: The physiologic basis of functional health and frailty. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*, *57*, B115-B125.
- Malik, M. & Camm, A. J. (1990). Heart rate variability. *Clin Cardiol*, *13*, 570-576.

- Malliani, A., Lombardi, F., Pagani, M. & Cerutti, S. (1994). Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *5*, 274-286.
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F. & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, *84*, 482-492.
- Massin, M. & von Bernuth, G. (1997). Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. *Pediatric Cardiology*, *18*, 297-302.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, *338*, 171-179.
- McKenna, K., Gallagher, K. A., Forbes, P. W. & Ibeziako, P. (2015). Ready, set, relax: biofeedback-assisted relaxation training (BART) in a pediatric psychiatry consultation service. *Psychosomatics*, *56*, 381-389.
- Meerwijk, E. L., Chesla, C. A. & Weiss, S. J. (2014). Psychological pain and reduced resting-state heart rate variability in adults with a history of depression. *Psychophysiology*, *51*, 247-256.
- Mezzacappa, E., Steingard, R., Kindlon, D., Saul, J. P. & Earls, F. (1998). Tricyclic antidepressants and cardiac autonomic control in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *37*, 52-59.
- Monfredi, O., Lyashkov, A. E., Johnsen, A. B., Inada, S., Schneider, H., Wang, R. X. et al. (2014). Biophysical Characterization of the Underappreciated and Important Relationship Between Heart Rate Variability and Heart Rate. *Hypertension*, *64*, 1334-U1386.
- Monk, C., Kovelenco, P., Ellum, L. M., Sloan, R. P., Bagiella, E., Gorman, J. M. et al. (2001). Enhanced stress reactivity in paediatric anxiety disorders: implications for future cardiovascular health. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *4*, 199-206.
- Montano, N., Ruscone, T. G., Porta, A., Lombardi, F., Pagani, M. & Malliani, A. (1994). Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*, *90*, 1826-1831.
- Moser, M., Lehofer, M., Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R., Hildebrandt, G., Steinbrenner, B. et al. (1998). Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? *J Affect Disord*, *48*, 115-124.
- Mozaffarian, D., Geelen, A., Brouwer, I. A., Geleijnse, J. M., Zock, P. L. & Katan, M. B. (2005). Effect of fish oil on heart rate in humans - A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*, *112*, 1945-1952.
- Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C. et al. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, *380*, 2197-2223.
- Nicholson, A., Kuper, H. & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*, *27*, 2763-2774.
- Nolan, J., Flapan, A. D., Goodfield, N. E., Prescott, R. J., Bloomfield, P., Neilson, J. M. et al. (1996). Measurement of parasympathetic activity from 24-hour ambulatory electrocardiograms and its reproducibility and sensitivity in normal subjects, patients with symptomatic myocardial ischemia, and patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, *77*, 154-158.
- O'Keefe, J. H., Abuissa, H., Sastre, A., Steinhaus, D. M. & Harris, W. S. (2006). Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial Infarctions and depressed ejection fractions. *American Journal of Cardiology*, *97*, 1127-1130.

- O'Neil, A., Quirk, S. E., Housden, S., Brennan, S. L., Williams, L. J., Pasco, J. A. et al. (2014). Relationship Between Diet and Mental Health in Children and Adolescents: A Systematic Review. *American Journal of Public Health, 104*, E31-E42.
- O'Regan, C., Kenny, R. A., Cronin, H., Finucane, C. & Kearney, P. M. (2015). Antidepressants strongly influence the relationship between depression and heart rate variability: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Psychological Medicine, 45*, 623-636.
- Ormel, J., Oldehinkel, A. J., Sijtsma, J., van Oort, F., Raven, D., Veenstra, R. et al. (2012). The TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS): design, current status, and selected findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 51*, 1020-1036.
- Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P. et al. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res, 59*, 178-193.
- Penninx, B. W., Beekman, A. T., Honig, A., Deeg, D. J., Schoevers, R. A., van Eijk, J. T. et al. (2001). Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry, 58*, 221-227.
- Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F. & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *Bmc Medicine, 11*.
- Penttila, J., Helminen, A., Jartti, T., Kuusela, T., Huikuri, H. V., Tulppo, M. P. et al. (2001). Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns. *Clinical Physiology, 21*, 365-376.
- Pietsch, K., Hoyler, A., Frühe, B., Kruse, J., Schulte-Körne, G. & Allgaier, A.-K. (2012). Früherkennung von Depressionen in der Pädiatrie: Kriteriumsvalidität des Beck Depressions-Inventar Revison (BDI-II) und des Beck Depressions-Inventar—Fast Screen for Medical Patients (BDI-FS). = Early detection of major depression in paediatric care: Validity of the Beck Depression Inventory—Second Edition (BDI-II) and the Beck Depression Inventory—Fast Screen for Medical Patients (BDI-FS). *PPmP: Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie, 62*, 418-424.
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D. et al. (1985). *Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis* (Vol. 248).
- Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biol Psychol, 74*, 116-143.
- Pratt, L. A., Ford, D. E., Crum, R. M., Armenian, H. K., Gallo, J. J. & Eaton, W. W. (1996). Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation, 94*, 3123-3129.
- Pumprla, J., Howorka, K., Groves, D., Chester, M. & Nolan, J. (2002). Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International Journal of Cardiology, 84*, 1-14.
- Rash, J. A. & Aguirre-Camacho, A. (2012). Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: a systematic review. *Atten Defic Hyperact Disord, 4*, 167-177.
- Rechlin, T., Weis, M. & Kaschka, W. P. (1995). Is diurnal variation of mood associated with parasympathetic activity? *J Affect Disord, 34*, 249-255.
- Rechlin, T., Weis, M., Spitzer, A. & Kaschka, W. P. (1994). Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability? *J Affect Disord, 32*, 271-275.
- Remschmidt, H. (2011). *Kinder- und Jugendpsychiatrie - Eine praktische Einführung* (6., überarbeitete Auflage ed.). Stuttgart: Thieme.
- Rennie, K. L., 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. *American Journal of Epidemiology, 158*, 135-143.

- Richards, D. (2011). Prevalence and clinical course of depression: A review. *Clinical Psychology Review*, 31, 1117-1125.
- Rohde, P., Lewinsohn, P. M., Klein, D. N., Seeley, J. R. & Gau, J. M. (2013). Key Characteristics of Major Depressive Disorder Occurring in Childhood, Adolescence, Emerging Adulthood, Adulthood. *Clin Psychol Sci*, 1.
- Rottenberg, J. (2005). Mood and emotion in major depression. *Current Directions in Psychological Science*, 14, 167-170.
- Rottenberg, J. (2007). Cardiac vagal control in depression: A critical analysis. *Biological Psychology*, 74, 200-211.
- Rottenberg, J., Kasch, K. L., Gross, J. J. & Gotlib, I. H. (2002). Sadness and Amusement Reactivity Differentially Predict Concurrent and Prospective Functioning in Major Depressive Disorder. *Emotion*, 2, 135-146.
- Rutledge, T., Reis, V. A., Linke, S. E., Greenberg, B. H. & Mills, P. J. (2006). Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 48, 1527-1537.
- Saha, S. (2005). Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: Descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32, 450-456.
- Saß, H. (2003). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen - Textrevision - DSM-IV-TR ; übersetzt nach der Textrevision der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- Sayers, B. M. (1973). Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*, 16, 17-32.
- Schmeck, K., Poustka, F., Döpfner, M., Plück, J., Berner, W., Lehmkuhl, G. et al. (2001). Discriminant validity of the Child Behavior Checklist CBCL-4/18 in German samples. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 10, 240-247.
- Schmidt, R. F. (2010). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie ; mit 85 Tabellen; mit herausnehmbarem Repetitorium*. 517-538.
- Schneider, S., Unnewehr, S. & Margraf, J. (2009). *Kinder-DIPS - diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter ; [Handbuch, Interviewleitfaden - Kinderversion, Interviewleitfaden - Elternversion, Diagnosekriterien, Protokollbögen auf CD-ROM]* (2., aktualisierte und erw. Aufl. ed.). Heidelberg: Springer.
- Schulz, S., Koschke, M., Baer, K.-J. & Voss, A. (2010). The altered complexity of cardiovascular regulation in depressed patients. *Physiological Measurement*, 31, 303-321.
- Schwerdtfeger, A. & Friedrich-Mai, P. (2009). Social interaction moderates the relationship between depressive mood and heart rate variability: Evidence from an ambulatory monitoring study. *Health Psychology*, 28, 501-509.
- Shah, A. J., Lampert, R., Goldberg, J., Veledar, E., Bremner, J. D. & Vaccarino, V. (2013). Posttraumatic stress disorder and impaired autonomic modulation in male twins. *Biol Psychiatry*, 73, 1103-1110.
- Shannon, K. E., Beauchaine, T. P., Brenner, S. L., Neuhaus, E. & Gatzke-Kopp, L. (2007). Familial and temperamental predictors of resilience in children at risk for conduct disorder and depression. *Development and Psychopathology*, 19, 701-727.
- Shekhar, A., Sajdyk, T. J., Gehlert, D. R. & Rainnie, D. G. (2003). The amygdala, panic disorder, and cardiovascular responses. In P. ShinnickGallagher, A. Pitkanen, A. Shekhar & L. Cahill (Eds.), *Amygdala in Brain Function: Basic and Clinical Approaches* (Vol. 985, pp. 308-325). New York: New York Acad Sciences.
- Shinba, T. (2014). Altered autonomic activity and reactivity in depression revealed by heart-rate variability measurement during rest and task conditions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68, 225-233.

- Siepmann, M., Aykac, V., Unterdorfer, J., Petrowski, K. & Mueck-Weymann, M. (2008). A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, *33*, 195-201.
- Silvetti, M. S., Drago, F. & Ragonese, P. (2001). Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender. *Int J Cardiol*, *81*, 169-174.
- Sinnreich, R., Kark, J. D., Friedlander, Y., Sapoznikov, D. & Luria, M. H. (1998). Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart*, *80*, 156-162.
- Sperling, W., Reulbach, U., Bleich, S., Padberg, F., Kornhuber, J. & Mueck-Weymann, M. (2010). Cardiac effects of vagus nerve stimulation in patients with major depression. *Pharmacopsychiatry*, *43*, 7-11.
- Stampfer, H. G. (1998). The relationship between psychiatric illness and the circadian pattern of heart rate. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *32*, 187-198.
- Stauss, H. M. (2014). Heart Rate Variability Just a Surrogate for Mean Heart Rate? *Hypertension*, *64*, 1184-1186.
- Stein, P. K., Bosner, M. S., Kleiger, R. E. & Conger, B. M. (1994). Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *American Heart Journal*, *127*, 1376-1381.
- Stein, P. K., Carney, R. M., Freedland, K. E., Skala, J. A., Jaffe, A., Kleiger, R. E. et al. (2000). Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res*, *48*, 493-500.
- Stiensmeier-Pelster, J., Schürmann, M. & Duda, K. (2000). *Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche - DIKJ* (2. überarb. und neunormierte Aufl. ed.). Göttingen [u.a.]: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- Su, S., Lampert, R., Lee, F., Bremner, J. D., Snieder, H., Jones, L. et al. (2010). Common genes contribute to depressive symptoms and heart rate variability: The Twins Heart Study. *Twin Research and Human Genetics*, *13*, 1-9.
- Sunagawa, K., Kawada, T. & Nakahara, T. (1998). Dynamic nonlinear vago-sympathetic interaction in regulating heart rate. *Heart Vessels*, *13*, 157-174.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, *17*, 354-381.
- Taylor, C. B., Conrad, A., Wilhelm, F. H., Strachowski, D., Khaylis, A., Neri, E. et al. (2009). Does improving mood in depressed patients alter factors that may affect cardiovascular disease risk? *Journal of Psychiatric Research*, *43*, 1246-1252.
- Terhardt, J., Lederbogen, F., Feuerhack, A., Hamann-Weber, B., Gilles, M., Schilling, C. et al. (2013). Heart rate variability during antidepressant treatment with venlafaxine and mirtazapine. *Clinical Neuropharmacology*, *36*, 198-202.
- Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D. S. & Thapar, A. K. (2012). Depression in adolescence. *Lancet*, *379*, 1056-1067.
- Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J. & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*, 747-756.
- Thayer, J. F. & Friedman, B. H. (2002). Stop that! Inhibition, sensitization, and their neurovisceral concomitants. *Scand J Psychol*, *43*, 123-130.
- Thayer, J. F., Hansen, A. L., Saus-Rose, E. & Johnsen, B. H. (2009). Heart Rate Variability, Prefrontal Neural Function, and Cognitive Performance: The Neurovisceral Integration Perspective on Self-regulation, Adaptation, and Health. *Annals of Behavioral Medicine*, *37*, 141-153.

- Thayer, J. F. & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, *61*, 201-216.
- Thayer, J. F. & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *33*, 81-88.
- Thayer, J. F., Smith, M., Rossy, L. A., Sollers, J. J. & Friedman, B. H. (1998). Heart period variability and depressive symptoms: Gender differences. *Biological Psychiatry*, *44*, 304-306.
- Thayer, J. F., Sollers, J. J., 3rd, Labiner, D. M., Weinand, M., Herring, A. M., Lane, R. D. et al. (2009). Age-related differences in prefrontal control of heart rate in humans: a pharmacological blockade study. *Int J Psychophysiol*, *72*, 81-88.
- Tonhajzerova, I., Ondrejka, I., Javorka, K., Turianikova, Z., Farsky, I. & Javorka, M. (2010). Cardiac autonomic regulation is impaired in girls with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *34*, 613-618.
- Tonhajzerova, I., Ondrejka, I., Javorka, M., Adamik, P., Turianikova, Z., Kerna, V. et al. (2009). Respiratory sinus arrhythmia is reduced in adolescent major depressive disorder. *Eur J Med Res*, *14 Suppl 4*, 280-283.
- Tulen, J. H. M., Bruijn, J. A., deMan, K. J., Peppinkhuizen, L., vandenMeiracker, A. H. & Veld, A. (1996). Cardiovascular variability in major depressive disorder and effects of imipramine or mirtazapine (Org 3770). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *16*, 135-145.
- Udupa, K., Sathyaprabha, T. N., Thirthalli, J., Kishore, K. R., Lavekar, G. S., Raju, T. R. et al. (2007). Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *J Affect Disord*, *100*, 137-141.
- Uijtdehaage, S. H. & Thayer, J. F. (2000). Accentuated antagonism in the control of human heart rate. *Clin Auton Res*, *10*, 107-110.
- Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R. & Atkinson, M. (1998). Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*, *31*, 593-601.
- Vaccarino, V., Kasl, S. V., Abramson, J. & Krumholz, H. M. (2001). Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, *38*, 199-205.
- Vaccarino, V., Lampert, R., Bremner, J. D., Lee, F., Su, S., Maisano, C. et al. (2008). Depressive symptoms and heart rate variability: Evidence for a shared genetic substrate in a study of twins. *Psychosomatic Medicine*, *70*, 628-636.
- van Melle, J. P., de Jonge, P., Spijkerman, T. A., Tijssen, J. G., Ormel, J., van Veldhuisen, D. J. et al. (2004). Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*, *66*, 814-822.
- van Zyl, L. T., Hasegawa, T. & Nagata, K. (2008). Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. *Biopsychosoc Med*, *2*, 12.
- Vanderlei, L. C., Pastre, C. M., Freitas Junior, I. F. & Godoy, M. F. (2010). Analysis of cardiac autonomic modulation in obese and eutrophic children. *Clinics (Sao Paulo)*, *65*, 789-792.
- Vazquez, L., Blood, J. D., Wu, J., Chaplin, T. M., Hommer, R. E., Rutherford, H. J. et al. (2016). High frequency heart-rate variability predicts adolescent depressive symptoms, particularly anhedonia, across one year. *J Affect Disord*, *196*, 243-247.

- Vitiello, B., Zuvekas, S. H. & Norquist, G. S. (2006). National Estimates of Antidepressant Medication Use Among U.S. Children, 1997-2002. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45, 271-279.
- Volkers, A. C., Tulen, J. H., van den Broek, W. W., Bruyn, J. A., Passchier, J. & Pepplinkhuizen, L. (2004). Effects of imipramine, fluvoxamine and depressive mood on autonomic cardiac functioning in major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry*, 37, 18-25.
- Voss, A., Schroeder, R., Heitmann, A., Peters, A. & Perz, S. (2015). Short-term heart rate variability--influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS One*, 10, e0118308.
- Voss, A., Schulz, S., Schroeder, R., Baumert, M. & Caminal, P. (2009). Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philosophical Transactions of the Royal Society a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 367, 277-296.
- Wang, Y., Zhao, X., O'Neil, A., Turner, A., Liu, X. & Berk, M. (2013). Altered cardiac autonomic nervous function in depression. *BMC Psychiatry*, 13, 187.
- Weiß, R. H. (2006). *Grundintelligenztest Skala 2, CFT 20-R* (Revision ed.). Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Weissman, M. M., Wolk, S., Goldstein, R. B. & et al. (1999). Depressed adolescents grown up. *JAMA*, 281, 1707-1713.
- Weissman, M. M., Wolk, S., Wickramaratne, P. & et al. (1999). Children with prepubertal-onset major depressive disorder and anxiety grown up. *Archives of General Psychiatry*, 56, 794-801.
- Whang, W., Kubzansky, L. D., Kawachi, I., Rexrode, K. M., Kroenke, C. H., Glynn, R. J. et al. (2009). Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 53, 950-958.
- WHO & DIMDI. (2014). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification - *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information - DIMDI*, 192 ff.
- Wilson, S. T., Chesin, M., Fertuck, E., Keilp, J., Brodsky, B., Mann, J. J. et al. (2016). Heart rate variability and suicidal behavior. *Psychiatry Res*, 240, 241-247.
- Windfuhr, K., While, D., Hunt, I., Turnbull, P., Lowe, R., Burns, J. et al. (2008). Suicide in juveniles and adolescents in the United Kingdom. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49, 1155-1165.
- Wintjen, L. & Petermann, F. (2010). Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 58, 243-245.
- Wood, S. K. (2014). Cardiac autonomic imbalance by social stress in rodents: understanding putative biomarkers. *Front Psychol*, 5, 950.
- Woody, M. L., McGeary, J. E. & Gibb, B. E. (2014). Brooding rumination and heart rate variability in women at high and low risk for depression: Group differences and moderation by COMT genotype. *Journal of Abnormal Psychology*, 123, 61-67.
- Yang, T. T., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Tapert, S. F., Bischoff-Grethe, A., Frank, G. K. et al. (2007). Increased amygdala activation is related to heart rate during emotion processing in adolescent subjects. *Neurosci Lett*, 428, 109-114.
- Yeh, T. C., Kao, L. C., Tzeng, N. S., Kuo, T. B., Huang, S. Y., Chang, C. C. et al. (2016). Heart rate variability in major depressive disorder and after antidepressant treatment with agomelatine and paroxetine: Findings from the Taiwan Study of Depression and Anxiety (TAISDA). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 64, 60-67.
- Ziegelstein, R. C., Fauerbach, J. A., Stevens, S. S., Romanelli, J., Richter, D. P. & Bush, D. E. (2000). Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 160, 1818-1823.

Danksagung

Zum Ende dieser Arbeit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung und Auswertung der Studie unterstützt haben.

Da sind zuallererst die Probandinnen und Probanden und ihre Familie zu nennen, die bereit waren, an der Studie teilzunehmen, auch wenn sie gerade krankheitsbedingt eine schwere Zeit durchlebten.

Außerdem gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Romanos, der mich durchgehend mit absoluter Loyalität und Freundlichkeit unterstützt und auch in schwierigen Phasen immer wieder ermutigt hat. Er hatte stets ein offenes Ohr und konstruktive Vorschläge für die Studie. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Vloet bedanken, der mir in der letzten Zeit schnell und unkompliziert mit Tipps und Anregungen beim Fertigstellen der Arbeit geholfen hat.

Meiner ehemaligen Mitdoktorandin Bernadette von Dobschütz danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Auch dem übrigen Team der Kinder- und Jugendpsychiatrie Würzburg möchte ich für ihre Hilfe danken: den Ärzten und Psychologen für die Hilfe bei der Rekrutierung, Herrn Dr. Peter Scheuerpflug für seine stete Bereitschaft, bei technischen Problemen schnell Lösungen zu finden, und Anette Nowak und Tina Bauer aus der Ambulanz für die freundliche Unterstützung bei organisatorischen Fragen.

Meiner Familie, meinen Freunden und vor allem Benni danke ich für den Rückhalt und die Geduld.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor- und Familienname Marie Häußler

Geburtsdatum 30.03.1988

Geburtsort Würzburg

Wohnort Hamburg

Ausbildung

1994-1998 Adalbert-Stifter Grundschule Würzburg

1998-2007 Siebold-Gymnasium Würzburg

2008-2014 Studium der Humanmedizin,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Seit 2015 Assistenzärztin in der Kinder- und Jugendmedizin,
Elbkrankenhaus Stade

Hamburg, 11.09.2017

Marie Häußler