

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
des Caritas-Krankenhauses Bad Mergentheim
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Reiner Buchhorn**

Herzfrequenzregulation bei Patienten mit einer Anorexia nervosa

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Christoph Baumann
aus Würzburg**

Würzburg, Januar 2020



Referent: Prof. Dr. Reiner Buchhorn, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg

Korreferentin: Prof. Dr. Heike Rittner

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2020

Der Promovend ist Arzt.

Diese Arbeit widme ich meiner Familie und meinen Freunden.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Herleitung zur Fragestellung.....	1
1.2. Zielsetzung	4
1.3. Anorexia nervosa	6
1.3.1. Definition	6
1.3.2. Essstörungen in der Geschichte	7
1.3.3. Ursachen.....	8
1.4. Autonomes Nervensystem	11
1.4.1. Überblick.....	11
1.4.2. Sympathikus	11
1.4.3. Parasympathikus.....	12
1.4.4. Enterisches Nervensystem.....	12
1.5. Schrittmacherzelle.....	12
1.5.1. Diastolische Depolarisation.....	12
1.5.2. Membrane-Clock.....	13
1.5.3. Calcium-Clock	14
1.6. Herzratenvariabilitätsmessung.....	17
1.6.1. Überblick.....	17
1.6.2. Respiratorische Sinusarrhythmie.....	18
1.6.3. Abhängigkeit der Herzratenvariabilität von der Herzfrequenz	21
1.6.4. Grundlagen der Herzratenvariabilitätsanalyse	25
1.6.5. Herzratenvariabilitätsparameter	25
2. Material und Methoden	27
2.1. Ethik.....	27
2.2. Datenmanagement	28
2.3. Studiendesign.....	29
2.4. Patienten.....	30
2.5. Statistische Analyse	31
3. Ergebnisse.....	32
3.1. Stichprobenbeschreibung.....	32

3.2. Herzratenvariabilität und Herzfrequenz während des Hungerns und des Refeedings	34
3.3. Herzratenvariabilität und Herzfrequenz bei Patienten mit einer HCN4-Mutation	34
3.4. Beziehung zwischen Herzfrequenz und Herzratenvariabilitätsparametern	34
4. Diskussion	43
4.1. Herzfrequenz- und Herzratenvariabilitätsveränderungen während des Hungerns und der Wiederernährung	43
4.2. Beziehung zwischen Herzfrequenz und Herzratenvariabilität	43
4.3. Neurale oder nicht-neurale Bradykardie-Mechanismen?	46
4.4. Klinischer Nutzen eines Herzratenvariabilitäts- und Herzfrequenzmonitorings	50
4.5. Limitationen	51
5. Zusammenfassung	52
6. Literaturverzeichnis	55
7. Abbildungsverzeichnis	77

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ANS	Autonomes Nervensystem
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
EKG	Elektrokardiogramm
h	Stunden
HCN4	hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel 4
HF power	High frequency-Bandbreite
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz
IBI	Interbeatintervall
IBIs	Interbeatintervalle/n
kcal	Kilokalorien
LCR	Localized, subsarcolemmal Ca ²⁺ release
LF power	Low frequency-Bandbreite
ms	Millisekunden
pNN50	Prozentanteil der Herzschläge mit einem Abstand von R zu R von 50 Millisekunden oder länger
<i>p</i>	Probability value = Signifikanzwert
PCO ₂	Partialdruck von Kohlenstoffdioxid
R ²	Gütemaß der Regression
RMSSD	Root Mean Square of the Successive Differences = Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
SERCA	Sarcoplasmic endoplasmic reticulum Ca ²⁺ -ATPase

1. Einleitung

1.1. Herleitung zur Fragestellung

Ob *Anorexia nervosa*, *Bulimia nervosa*, Binge Eating oder auch Adipositas: Erkrankungen, die die Nahrungsaufnahme oder deren Verweigerung betreffen, sind weltweit gesehen auf dem Vormarsch (Becker, Gilman & Burwell, 2005; Afshin et al., 2017; Pike & Dunne, 2015; Yasuhara et al., 2002). Unter den Essstörungen zählt dabei die *Anorexia nervosa*¹ ohne Zweifel zu den besorgniserregendsten Erkrankungen. Nach Asthma und Adipositas handelt es sich bei der *Anorexia nervosa* inzwischen um die dritthäufigste chronische Erkrankung unter jungen weiblichen Erwachsenen in der Adoleszenz (Gonzalez, Kohn & Clarke, 2007). Die Lebenszeitprävalenz wird in westlichen Industrienationen auf 0.9 % bis 4.3 % für Frauen und auf 0.2 % bis 0.3 % für Männer geschätzt (Smink, van Hoeken & Hoek, 2012). Besonders im Kindes- und Jugendalter stellt eine *Anorexia nervosa* einen dramatischen Einschnitt in das Leben der Betroffenen dar (Kitsantas, Gilligan & Kamata, 2003; Madden et al. 2009). Da die Krankheitseinsicht seitens der Patienten² meist fehlt und Symptome häufig sowohl von Eltern als auch von niedergelassenem Fachpersonal nicht rechtzeitig in ihrem Krankheitswert erkannt werden, entwickeln Patienten mit einer *Anorexia nervosa* nicht selten ein sehr schweres, teils lebensbedrohliches Krankheitsbild (Couturier & Lock, 2006; Vandereycken, 2006). Die standardisierte Mortalitätsrate lag in groß angelegten retrospektiven Untersuchungen zwischen 6.2 und 6.7 (Emborg, 1999; Papadopoulos et al., 2018)³. Laut zweier Übersichtsarbeiten aus den Jahren 1995 und 2011 gilt die *Anorexia nervosa* sogar als die Erkrankung mit der höchsten Mortalität unter allen psychischen Erkrankungen (Arcelus et al., 2011; Sullivan, 1995). Besonders kardiovaskuläre Ereignisse werden häufig als Todesursache verantwortlich gemacht (Yahalom et al., 2013).

¹ Die *Anorexia nervosa*, auch Magersucht genannt, ist eine psychische Störung aus dem Bereich der Essstörungen, deren Krankheitsbild durch eine ausgeprägte Angst vor einer Gewichtszunahme, einer Körperschematastörung und einer zu geringen Energiezufuhr gekennzeichnet ist.

² Der Begriff „Patient“ wird in dieser Arbeit für Patientinnen und Patienten verwendet.

³ Eine standardisierte Mortalitätsrate von 1 bedeutet, dass die Zahl der Sterbefälle der erwarteten Anzahl entspricht. Standardisierte Mortalitätsraten über 1 weisen auf eine höhere Sterberate hin.

In Langzeitstudien trat nur bei ungefähr der Hälfte der Patienten mit einer *Anorexia nervosa* eine vollständige Genesung ein (Fichter, Quadflieg & Hedlund, 2006; Kächele et al., 2001; Steinhausen, 2002).

Da die Krankheit oft erst spät psychotherapeutisch behandelt wird und sich schwer kontrollieren lässt, nimmt das stationäre Refeeding⁴ in der Therapie der *Anorexia nervosa* eine entscheidende Rolle ein (Garber et al., 2016). Auch Refeeding kann zwar selten zu einer vollständigen Genesung führen, verhindert dafür allerdings als letztes Auffangnetz in der Regel letale Verläufe und bildet die Grundlage für alle weiteren Therapieschritte (Baran, Weltzin & Kaye, 1995; Lock et al., 2013; Lund et al., 2009). Aufgrund der massiven Unterernährung ist bei vielen Patienten eine stationäre Refeeding-Therapie indiziert, da eine nutritive Rehabilitation essenziell ist, um kognitive Defizite, die aus der Mangelernährung resultieren, rückgängig zu machen (El Ghoch et al., 2014). Oftmals sind Patienten erst wieder nach Erreichen eines bestimmten Körpergewichts anderen Therapieverfahren zugänglich (Garber et al., 2016). Sowohl für medizinisches Personal als auch für Patienten sowie Angehörige stellt das Refeeding allerdings eine enorme Herausforderung dar, denn während des stationären Refeedings benötigen Patienten mit einer *Anorexia nervosa* eine besonders intensive Betreuung. Vor allem muss eine ausreichende Nahrungszufuhr sichergestellt und gleichzeitig dem psychopathologischen Bild der *Anorexia nervosa* Rechnung getragen werden (Wolfe & Gimby, 2003). Darüber hinaus müssen mögliche Komplikationen wie das Refeeding-Syndrom verhindert oder bereits eingetretene körperliche Folgeschäden behandelt werden (Garber et al., 2016). Auch eine sorgfältige Planung der weiteren Therapie, die ambulant oder in einer auf Essstörungen spezialisierten Klinik erfolgt, ist zwingend erforderlich. Therapieerschwerend wirken die mangelnde Einsicht in die Notwendigkeit einer Therapie sowie kompensatorische Verhaltensweisen und Gewichtsmanipulationen aufseiten der Patienten, beispielsweise durch exzessives Trinken (Couturier & Lock, 2006; Vandereycken, 2006). Bedingt durch den oft chronischen Verlauf und zahlreiche Rezidive beträgt die Rehospitalisierungsrate bis zu 50 % (Herpertz, Zwaan & Zipfel, 2015, S. 76).

⁴ Der Begriff Refeeding bezeichnet eine Form der Ernährungstherapie. Ziel des Refeedings ist es, schwer unterernährte Patienten körperlich zu stabilisieren.

Neben den extremen Auswirkungen der Erkrankung auf die Betroffenen selbst, treten auch gesellschaftsökonomische Auswirkungen als sekundäre Folgen auf.

Der Krankenhausaufenthalt eines Patienten mit *Anorexia nervosa* verursacht, verglichen mit anderen Patientengruppen, überdurchschnittlich hohe Kosten (Krauth, Buser & Vogel, 2002; Toulany et al., 2015). Hinzu kommen finanzielle Aufwendungen, die für ambulante Psychotherapien oder Aufenthalte in Spezialkliniken anfallen. Neben den immensen direkten Kosten, die an *Anorexia nervosa* erkrankte Patienten verursachen, entstehen zudem beträchtliche volkswirtschaftliche Kosten durch Arbeitsunfähigkeit im adulten Lebensalter. Den Ergebnissen einer Langzeitstudie zufolge ging ein Viertel aller Patienten 18 Jahre nach Krankheitsbeginn aufgrund psychischer Probleme keiner bezahlten Arbeit nach (Wentz et al., 2009). Wenn schwere Verläufe einer *Anorexia nervosa* durch effektive Therapien oder Präventionsmaßnahmen verhindert werden könnten, würden diese Kosten zumindest teilweise der Gesellschaft erspart bleiben.

Die Auswirkungen der *Anorexia nervosa* sowohl auf die betroffenen Patienten und deren Umfeld als auch auf die Volkswirtschaft und das Gemeinwohl sollten letztlich hinreichende Gründe darstellen, die Ätiologie, pathophysiologische Zusammenhänge und Therapiemöglichkeiten der *Anorexia nervosa* tiefgründig zu erforschen. Ein besonderes Augenmerk muss dabei auf der Bradykardie liegen, welche bei bis zu 70 % aller Patienten mit *Anorexia nervosa* vorliegt (Yahalom et al., 2013); teilweise unterschreiten dabei die Ruheherzfrequenzen von Patienten mit einer *Anorexia nervosa* 30 Schläge in der Minute (Baumann, Willaschek & Buchhorn, 2019). Bei Einschätzung des akuten Gesundheitsrisikos, welches von einer *Anorexia nervosa* ausgeht, stellt die Bradykardie einen wichtigen Indikator für medizinische Komplikationen dar (Golden et al., 2015). Obwohl die Ursachen des plötzlichen Todes bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* noch nicht vollumfänglich geklärt sind, ist davon auszugehen, dass die Mechanismen der Bradykardie in Zusammenhang mit tödlichen Verläufen der Erkrankung stehen können (Yahalom et al., 2013). Es verwundert daher nicht, dass die Bradykardie seit Jahrzehnten das Interesse vieler Forscher weckt. In den letzten Jahren entfachten vor allem die Publikationen von Boyett et al. eine hitzige Diskussion über deren mögliche Grundlagen: Während das Lager um Boyett nicht-neurale Mechanismen wie eine

HCN4⁵-Herunterregulierung für die Bradykardie bei Athleten verantwortlich macht, sind andere Wissenschaftler weiterhin von neuronalen Mechanismen wie einem erhöhten Vagotonus als Auslöser einer Bradykardie überzeugt (Boyett, Wang & D'Souza, 2019; Malik et al., 2019).

1.2. Zielsetzung

Um mehr über die Herzfrequenzregulation bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* zu erfahren, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine retrospektive Studie initiiert. Das Ziel der Studie war es, Interbeat-Intervall (IBI)⁶, Herzratenvariabilität (HRV) sowie ihre gegenseitige Beziehung bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa*, bradykarden Patienten mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation und bei Patienten einer Kontrollgruppe zu untersuchen. Hintergrund der Studie war der von Goldberger et al. 2001 in dem Journal „Circulation“ beschriebene Sättigungseffekt der HRV/IBI-Beziehung (HRV-Sättigung) bei freiwilligen Probanden (Goldberger et al., 2001). Goldbergers Probanden durchliefen während der Studie nacheinander verschiedene autonome Stadien: Zunächst wurde der Einfluss des Sympathikus auf das Herz unterbunden, darauf folgte eine Phase der parasympathischen Stimulation, und als letztes wurde das Herz durch eine parasympathische Blockade schließlich von allen autonomen Einflüssen abgeschirmt. Der dabei beobachtete Sättigungseffekt wurde unter anderem als Folge einer anhaltenden parasympathischen Stimulation des Sinusknotenareals interpretiert (Abbildung 1).

⁵ hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel 4

⁶ Interbeat-Intervall ist ein wissenschaftlicher Ausdruck, der den zeitlichen Abstand zwischen zwei Schlägen des Herzens beschreibt.

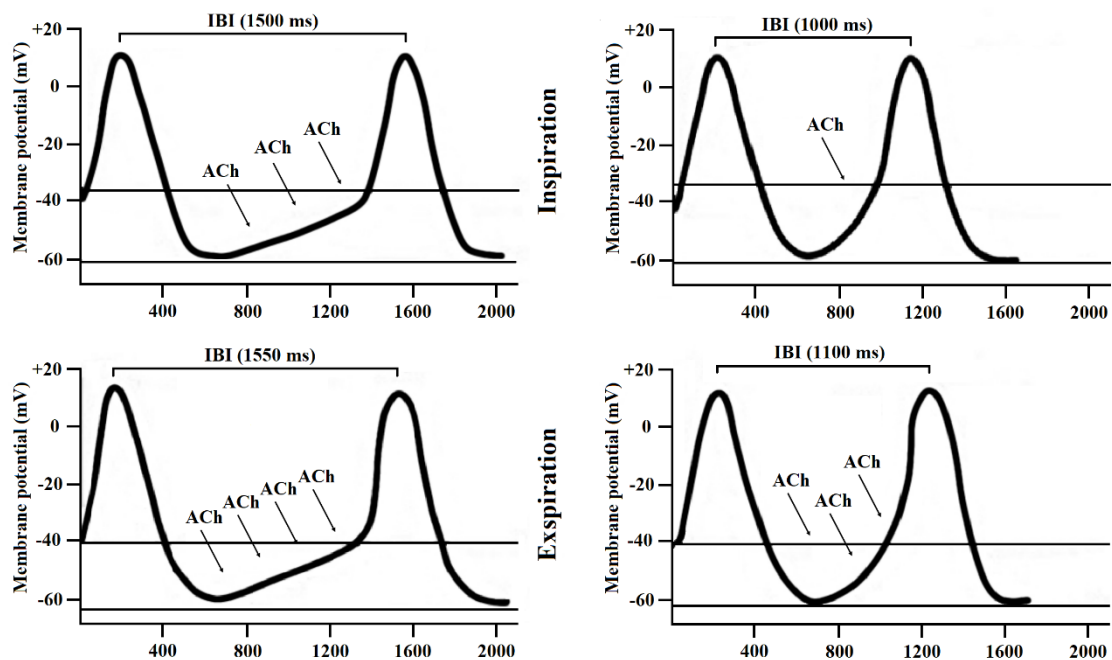


Abbildung 1: Modell der atmungsabhängigen episodischen Freisetzung von Acetylcholin (HRV-Sättigungseffekt auf der linken Seite, fehlender HRV-Sättigungseffekt auf der rechten Seite). Auf der linken Seite bleiben die Acetylcholin(ACh)spiegel während der In- und Expiration hoch. Der hohe parasympathische Einfluss sorgt für eine weitestgehend vollständige Besetzung aller muskarinergen ACh-Rezeptoren während In- und Expiration. Folglich ist die IBI-Differenz zwischen Inspiration und Expiration bei Patienten mit einem HRV-Sättigungseffekt kleiner als bei Patienten ohne HRV-Sättigungseffekt (50 ms vs. 100 ms Differenz). Dieses Phänomen führt schlussendlich zu einer niedrigen HRV bei einem sehr niedrigen Herzfrequenzniveau. Die Abbildung wurde vom Autor dieser Arbeit mithilfe von Microsoft Paint sowie Procreate erstellt und orientiert sich an Abbildung 6 des Artikels „Should heart rate variability be „corrected” for heart rate? Biological, quantitative, and interpretive considerations” von de Geus et al (Psychophysiology, Ausgabe: 56, Band: 2, Erscheinungsjahr: 2019). Der Artikel wurde unter der Lizenz CC BY 4.0 publiziert.

Die Hypothese lautete daher, dass eine HRV-Sättigung bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* auftritt, sofern neurale Mechanismen wie ein erhöhter Vagotonus ursächlich für die bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* anzutreffende Bradykardie sind. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass eine HRV-Sättigung bei HCN4-Mutationsträgern, deren Bradykardie sehr wahrscheinlich auf einem nicht-neuralen Mechanismus beruht, erwartungsgemäß nicht nachweisbar sein sollte. Gleiches gilt für Kontrollen. Bis zur Veröffentlichung dieser Arbeit existierten keine anderen wissenschaftlichen Forschungsvorhaben, deren Gegenstand die Betrachtung der

HRV-Sättigung bei adoleszenten Patienten mit einer *Anorexia nervosa*, adoleszenten Kontrollen oder HCN4-Mutationsträgern war. Um die aufgestellte Hypothese zu überprüfen, werteten wir IBIs, die mithilfe von Langzeit-EKG-Geräten sowie EKG-Brustgurten bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa*, Kontrollen und Patienten mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation routinemäßig aufgezeichnet wurden, aus. Das Studiendesign entsprach einer retrospektiven Matched-Pair-Studie. Insgesamt wurden die Daten von 20 Patienten mit einer *Anorexia nervosa* und 20 Kontrollen im Alter von 12 bis 16 Jahren ausgewertet. Bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* wurden darüber hinaus IBIs vor und während einer stationären Refeeding-Therapie untersucht. Für HCN4-Mutationsträger (N = 4) war aufgrund der Seltenheit der Mutation kein Matching möglich. Mithilfe statistischer und grafischer Auswertungen wurde überprüft, ob Zeichen einer HRV-Sättigung in den untersuchten Gruppen vorhanden waren. Weiterhin wurden HRV-Parameter und IBIs der untersuchten Gruppen verglichen. Die Nebenhypothese lautete hier, dass die Herzfrequenz von Patienten mit einer *Anorexia nervosa* während des Refeedings ansteigt und HRV-Parameter während des Refeedings abfallen.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studie konnte letztlich Aufschluss über die genaueren Mechanismen der HRV-Sättigung und die Herzfrequenzregulation bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* geben.

Die Suche nach den der Bradykardie zugrundeliegenden Mechanismen war zum einen wichtig, um pathophysiologische Zusammenhänge besser zu verstehen. Auf der anderen Seite könnte die Identifizierung von Zielstrukturen, welche die Bradykardie bei *Anorexia nervosa* verursachen, langfristige neue Behandlungsmöglichkeiten schaffen, die die Prognose betroffener Patienten verbessern könnte. Nicht zu vernachlässigen ist auch, dass verlässliche Marker zur Verlaufsbeurteilung sowie zur frühzeitigen Erkennung der *Anorexia nervosa* bis heute fehlen. Umso wichtiger war es zu überprüfen, inwiefern sich HRV und Herzfrequenzen im Vergleich zu Kontrollen unterscheiden und welche Veränderungen während einer Refeeding-Therapie zu beobachten sind.

1.3. Anorexia nervosa

1.3.1. Definition

Während die Fettleibigkeit über den Body-Mass-Index (BMI) als zur Körpergröße in Beziehung gesetztes Körpergewicht rein somatisch definiert ist, handelt es sich bei der *Anorexia nervosa* um eine psychische Störung aus dem Bereich der Essstörungen, die im

Krankheitsbild eine spezifische Motivation zum vorsätzlichen Erreichen eines Untergewichts umfasst. Unterschieden wird innerhalb der *Anorexia nervosa* zwischen einer *Anorexia nervosa* vom restriktiven Typ (nur Nahrungsaufnahme verringert) und einer *Anorexia nervosa* vom Purging-Typ (Gewicht wird, wie bei der Bulimie, durch Erbrechen verringert). Hinzu kommen etliche atypische Formen. Obwohl sich die krankheitsunterhaltenden Faktoren ähneln und beide Krankheitsbilder in der Patientengeschichte durchaus abwechselnd auftreten können, ist die *Anorexia nervosa* von der *Bulimia nervosa* abzugrenzen: Im Gegensatz zur *Anorexia nervosa* mit einem erkennbaren Untergewicht als Hauptsymptom wirken Patienten mit *Bulimia nervosa* anfangs aufgrund ihres Normalgewichtes unauffällig. Typischerweise kommt es bei der *Bulimia nervosa* zu Heißhungerattacken mit Kontrollverlust, in deren Anschluss als Kompensationsmaßnahme in der Regel ein selbstinduziertes Erbrechen erfolgt, um das Gewicht trotz der hohen Kalorienaufnahme halten oder sogar verringern zu können (Herpertz et al., 2015, S. 17-19).

1.3.2. Essstörungen in der Geschichte

Erst im Laufe des 17. Jahrhunderts begann man die Lebensmittelabstinenz als Krankheit zu verstehen und Appetitlosigkeit nicht als Folge eines übernatürlichen Einflusses zu begreifen (Bemporad, 1996). Der medizinische Fachbegriff *Anorexia nervosa* entstand allerdings letztlich erst im Jahre 1873, als Sir William Gull ihn in einer seiner Arbeiten zum ersten Mal verwendete. Die Entstehungsgeschichte des aus zwei Wörtern zusammengesetzten Begriffes begann allerdings nicht in Gulls englischer Heimat selbst – vielmehr beschrieb ein zeitgenössischer französischer Neurologe die Magersucht zunächst unter dem Namen „Anorexie hystérique“. Während Gulls Berichte vorwiegend körperlich-medizinisch orientiert waren, schilderte der Pariser Neurologe Charles Lasègue die psychologischen Aspekte der Erkrankung. Die „Anorexie hystérique“ manifestierte sich nach Meinung Lasègues in Essensverweigerung, Verdauungsstörungen und Sprachverweigerung. Dabei ging Lasègue von einer Beschränkung der Krankheit auf das weibliche Geschlecht aus. Er brachte die Entstehung der „Anorexie hystérique“ ursächlich in engen Zusammenhang mit den gesellschaftlichen Verhältnissen im Frankreich des 19. Jahrhunderts. Vor allem den Verhältnissen in den bürgerlichen Familien mit ihrer Kochkunst und Esskultur maß Lasègue große Bedeutung in seinen Erklärungsmodellen zu. Gull hingegen vermutete einen Zusammenhang zwischen

Magerkeit und pathologischer Nervosität: „The want of appetite is, I believe, due to a morbid mental state. (...) Notwithstanding the great emaciation and apparent weakness, there was a peculiar restlessness, difficult, I was informed, to control. The mother added, ‘She is never tired’.“ (Gull, 1997).

Da Gull die Erkrankung vor allem auf das zentrale Nervensystem – teilweise auch explizit auf ein Versagen des (Vagus-)Nerven – zurückführte und er darüber hinaus die Magersucht auch an männlichen Patienten beobachtete, lehnte er den Terminus „hysterisch“ entschieden ab. Der Ursprung des Worts Hysterie leitet sich vom griechischen *hystera* (=Gebärmutter) her. Die Anwendung des Worts Hysterie auf männlich Erkrankte wäre somit eine *contradictio in adiecto*. Als Konsequenz führte Gull den noch heute verwendeten Begriff „*Anorexia nervosa*“ ein (Brumberg, 1994, S.114).

1.3.3. Ursachen

Die Ätiologie der *Anorexia nervosa* ist letztlich bis heute nach wie vor noch ungeklärt. Grundsätzlich kann man verschiedene Erklärungsmodelle unterscheiden, die sich meist den Kategorien „kulturell“, „psychologisch“ sowie „biomedizinisch“ zuordnen lassen. Die psychologischen Erklärungsansätze unterteilen sich weiterhin in die Kategorien „Theorie des Familiensystems“ „Sozialpsychologie“ und „Psychoanalyse“ (Woerwag-Mehta & Treasure, 2008).

Die Nahrungsverweigerung wird in den psychologischen Modellen unter anderem als pathologische Reaktion auf die Pubertätsentwicklung, widrige Lebenserfahrungen oder eine unterentwickelte oder entwicklungsverzögerte Sexualität, als Ausdruck eines Unabhängigkeitskampfes sowie als eine Reaktion auf eine den passiven Widerstand fördernde Familie aufgefasst (Woerwag-Mehta & Treasure, 2008).

Aus historischer Perspektive wurde vor allem den Familienverhältnissen und dem Bindungsstil eine große Bedeutung beigemessen. Lasègues Beobachtungen zeigten, dass der Großteil der Anorexien in einer privilegierten Bevölkerungsschicht entstand, die es sich leisten konnte, den Nachkommen eine starke emotionale und materielle Zuwendung zukommen zu lassen – die bürgerliche Familie wurde weniger von elterlicher Autorität als von Fürsorge und Liebe zusammengehalten. Diese Ideologie brachte jedoch neue emotionale Störungen hervor. Oftmals sah dieses Konzept nur wenig Privatsphäre vor,

und Kinder waren der Überwachung durch ihre Eltern ausgesetzt. Da Nahrung reichlich vorhanden war und die Zubereitung wohlschmeckender Gerichte für die Familie mit Liebe synonym gesetzt wurde, gewann die Nahrungsverweigerung als emotionales Druckmittel an Bedeutung. Lasègue deutete die Nahrungsverweigerung folglich als Ausdruck innerfamiliärer Konflikte zwischen Heranwachsenden und Eltern in der bürgerlichen Familie (Lasègue, 1873; Vandereycken & Deth, 1990). In der heutigen Zeit tritt womöglich die Akademikerfamilie an die Stelle der bürgerlichen Familie (Kog & Vandereycken, 1985). Eine schwedische Studie mit über zwei Millionen Patienten identifizierte eine mit dem Bildungsgrad der Familie steigende Wahrscheinlichkeit, eine *Anorexia nervosa* zu entwickeln (Goodman, Heshmati & Koupil, 2014).

In Bezug auf Lasègues Modell erstaunt es nicht, dass aus der Zeit während des 2. Weltkrieges sowie in den darauffolgenden von Nahrungsmittelknappheit geprägten Jahren praktisch keine Berichte über Patienten mit einer *Anorexia nervosa* bekannt sind (Palazzoli, 1985). In den weiteren Jahrzehnten nach dem 2. Weltkrieg trug das Aufkommen neuer Schönheitsidealen in Verbindung mit zahlreichen neuen Medien zu deren Verbreitung (Fernsehen o. ä.) sowie mit einem Vergleichsverhalten in der Peergroup zur steigenden Unzufriedenheit der Menschen mit dem eigenen Körperbild bei (Dell'Osso et al., 2016; Nilsson et al., 2007; Silverstein et al., 1986).

Sicherlich fand zudem die ästhetisch motivierte Sorge um das eigene Körpergewicht durch die zunehmende Beschäftigung der Medizin mit Adipositas als prädisponierendem Faktor für verschiedene Krankheiten vermeintlich zusätzliche Legitimation und entwickelte eine gewisse Eigendynamik, die neben der Einstufung von Essstörungen als schwerwiegende Erkrankung, auch die Verbreitung sowohl der *Bulimia nervosa* als auch der *Anorexia nervosa* förderte (Woerwag-Mehta & Treasure, 2008).

Von einigen Wissenschaftlern wird die *Anorexia nervosa* als Suchterkrankung angesehen, der ein gewohnheitsmäßiges Verhalten – das Hungern – zugrunde liegt, welches nicht nur den Körper, sondern auch die Psyche des Menschen verändert. Möglicherweise wird das Hungern durch Eintritt eines Belohnungseffektes („*emotional reward*“) als angenehm empfunden. Berichte von an *Anorexia nervosa* leidenden Patienten, aus denen hervorgeht, dass selbst dann, wenn der Wille zur

Essenaufnahme und positiven Krankheitsbeeinflussung vorhanden ist, die Nahrungskarenz nicht beendet werden kann, bestätigen das Vorhandensein einer Suchtkomponente bei der *Anorexia nervosa*. Allerdings gibt es dennoch grundlegende Unterschiede zu anderen Suchtarten wie der Betäubungsmittelabhängigkeit: Für gewöhnlich geht der Gebrauch des Suchtmittels mit einem unmittelbar eintretenden akuten Effekt einher. Bei der *Anorexia nervosa* hingegen tritt der von Erkrankten intendierte Gewichtsverlust als Effekt der Nahrungsabstinenz für gewöhnlich erst verzögert auf, weshalb die *Anorexia nervosa* nicht als klassische Suchterkrankung gelten kann (Barbarich-Marsteller, Foltin & Walsh, 2011).

In der Ursachenforschung gewinnt letztlich auch die Untersuchung des Autonomen Nervensystems (ANS) mittels HRV-Messung stetig an Aufmerksamkeit. In einer Übersichtsarbeit zeigten sich in der Mehrzahl der untersuchten Studien HRV-Veränderungen und Bradykardien bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* (Mazurak et al., 2011). Möglicherweise sind die aufrechterhaltenden Faktoren der Essstörung sowie die Ursachen der erhöhten kardiovaskulären Mortalität mitunter in einem veränderten ANS zu finden. Die Studien von Huang, Lehrer, Mather et al. machen dabei darauf aufmerksam, dass Herz, ANS und Gehirn in engem Kontakt zueinanderstehen und sich in ihren Tätigkeiten gegenseitig beeinflussen (Huang et al., 2018; Lehrer & Gevirtz, 2014; Mather & Thayer, 2018). Es stellt sich hier unter anderem die Frage, in welchem Verhältnis Bradykardie und zentralnervöse Mechanismen bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* stehen. Möglicherweise stellen die durch das Hungern induzierte Herzfrequenzabsenkung und der verminderte Metabolismus für Patienten eine physiologische Lösung dar, um mit belastenden Situationen im Leben umzugehen (Park & Thayer, 2014). Hier könnte das von Brumberg propagierte Konzept der Rekrutierung und Aufrechterhaltung greifen: In der Rekrutierungsphase werden die Jugendlichen aus diversen Gründen zu Veränderungen ihres Essverhaltens, beispielsweise durch Diäten, motiviert (Brumberg, 1994, S.44). Nur bei einem kleinen Teil der Jugendlichen jedoch wird dieses Verhalten durch noch unbekannte Mechanismen aufrechterhalten und verstärkt, sodass eine *Anorexia nervosa* entstehen kann (Brumberg, 1994, S.44).

1.4. Autonomes Nervensystem

1.4.1. Überblick

Das ANS ist ein Teil des peripheren und zentralen Nervensystems. Es beeinflusst über Nervenbahnen glatte Muskulatur, Drüsen, sexuelle Erregung und innere Organe wie das Herz. Als Kontrollsystem reguliert das ANS meist unbewusste Körperfunktionen wie Puls, Atmung oder Verdauung. Innerhalb des Gehirns wird das ANS vom Hypothalamus gesteuert. Das ANS lässt sich in seiner Funktion in drei Subsysteme unterteilen: das sympathische, parasympathische und enterische Nervensystem (Gekle, 2015, 485-507).

1.4.2. Sympathikus

Die Kerne des ersten Neurons des sympathischen Nervensystems befinden sich in den Seitenhörnern des Thorakal- und des Lumbalmarks. Die übergeordneten Zentren dieser Neurone liegen im Hypothalamus, in der *Formatio reticularis* und im Hirnstamm. Die Axone verlassen das Thorakal- oder Lumbalmark über das Vorderhorn und ziehen über den Grenzstrang, in dem ein Teil der Axone synaptisch verschaltet wird, zu den Zielorganen. Axone, die nicht im Grenzstrang verschalten werden, ziehen zu unpaaren prävertebralen Ganglien, in denen die Überleitung auf postganglionäre Neurone stattfindet. Während bei der präganglionären Umschaltung Acetylcholin als Transmitter sezerniert wird, setzt das postganglionäre Neuron des Sympathikus vorwiegend Noradrenalin frei. Die Zielorgane exprimieren α - und β -Adrenorezeptoren, über die der Sympathikus durch Neurotransmitterbindung seine in der Regel ergotrope Wirkung entfaltet.

Das sympathische Nervensystem wird daher oft auch als „fight-or-flight“-System betrachtet. Es versetzt den Körper bei Aktivierung in eine Art Alarmbereitschaft und stellt vor allem umgehend eine ausreichende Energieversorgung der Muskeln, Lungen und des Herzens sicher, um deren maximale Leistung erreichen zu können: Das von den Varikositäten des Sympathikus sezernierte Noradrenalin aktiviert α -1-Rezeptoren und führt zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur. Das Blut wird auf diese Weise in Folge der Vasokonstriktion unter anderem zur Skelettmuskulatur umgeleitet. Eine β -2-Rezeptor-vermittelte Wirkung des von der Nebenniere ins Blut sezernierten Adrenalins wirkt bei Sympathikusaktivierung durch Erweiterung muskelversorgender Gefäße synergistisch. Weiterhin erweitert der Sympathikus durch Katecholamine die

Bronchien und erhöht am Herzen die Schlagfrequenz und Kontraktilität über β -1-Adrenorezeptoren (Gekle, 2015, 485-507).

1.4.3. Parasympathikus

Die präganglionären parasympathischen Neurone liegen in den Hirnstammkernen und in den Sakralsegmenten S2–S4 der *Medulla spinalis*. Über die Hirnnerven und die *Nervi splanchnici pelvici* verlaufen die Axone zu Ganglien, die im Gegensatz zu sympathischen Ganglien stets in der Nähe des Zielorgans liegen. Der wirksame Neurotransmitter von prä- und postganglionären Neuronen ist dabei immer ACh.

Während der Sympathikus als „fight-or-flight“-System verstanden wird, fungiert das parasympathische System genau entgegengesetzt als „rest-and-digest“-System. Somit zeigen die beiden Systeme bei Aktivierung meist gegensätzliche Reaktionen. Eine besondere Rolle im parasympathischen Nervensystem nimmt der *Nervus vagus* ein, der an der Regulation fast aller inneren Organe beteiligt ist. Am Herzen wirkt der *Nervus vagus* negativ chronotrop und negativ dromotrop (Gekle, 2015, 485-507).

1.4.4. Enterisches Nervensystem

Das enterische Nervensystem reguliert autonom die Tätigkeit des Verdauungstraktes von Speiseröhre bis Dickdarm. Sympathikus und Parasympathikus können dabei nur indirekt auf Sekretion, Resorption und Peristaltik einwirken (Gekle, 2015, 485-507).

1.5. Schrittmacherzelle

1.5.1. Diastolische Depolarisation

Charakteristisch für die Schrittmacherzellen des Herzens ist ihre spontane diastolische Depolarisation mit nachfolgendem Aktionspotenzial. Die diastolische Depolarisation verursacht einen langsamen Anstieg des Membranpotenzials in Richtung eines Schwellenwertes, bei dessen Erreichung ein Aktionspotenzial abgefeuert wird. Die Generierung rhythmischer Aktionspotenziale geht physiologisch von Schrittmacherzellen des Sinusknotenareals aus. Dies liegt daran, dass die intrinsische Herzfrequenz dort im Normalfall am schnellsten ist und damit die niedrigeren intrinsischen Herzfrequenzen der nachgeschalteten Schrittmacherareale (AV-Knoten, His-Bündel, Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern) überboten werden. Die generierten Potenziale der Schrittmacherzellen erreichen durch das Erregungsleitungssystem des

Herzens zu bestimmten Zeitpunkten das Arbeitsmyokard in Atrien und Ventrikeln. Das Arbeitsmyokard kontrahiert zu koordinierten Zeitpunkten, sodass es letztlich zum Auswurf von Blut kommt (Monfredi, Maltsev & Lakatta, 2013).

1.5.2. Membrane-Clock

Die Schrittmacherzellen des Sinusknotenareals unterliegen einer Vielzahl von Einflüssen und passen die Herzfrequenz den jeweiligen körperlichen Anforderungen an. An diesen Vorgängen sind unter anderem Ionenkanäle, die die Plasmamembran von Schrittmacherzellen des Sinusknotenareals durchspannen, beteiligt. Die durch die Membrankanäle vermittelte Herzfrequenzregulation wird von Lakatta et al. als „Membrane clock“ bezeichnet (siehe Abbildung 3) (Lakatta et al., 2010; Monfredi et al., 2013). Obwohl viele Mechanismen der Herzfrequenzregulation im Einzelnen noch im Dunkeln bleiben, wird heute davon ausgegangen, dass der „funny“ current (I_f) oder „Schrittmacher-Strom“ eine wichtige Rolle im „Membrane clock“-System spielt. Der „funny“ current des Sinusknotenareals wird hauptsächlich durch HCN4-Kanäle generiert. Die Kanäle sind für Na^+ - und K^+ -Ionen durchlässig und werden mit einer langsamen Kinetik bei Hyperpolarisation zwischen -50 mV und -65 mV im Sinusknotenareal aktiviert (Baruscotti, Bucchi & DiFrancesco, 2005; Brown, DiFrancesco & Noble, 1979). Da Kanäle im Herzen gewöhnlicherweise bei Depolarisation aktiviert werden, der vorliegende Mechanismus somit atypisch oder „komisch“ ist, entstand der Begriff „funny“ current“ (Monfredi et al., 2013).

Es wurde postuliert, dass die Aktivität von HCN4-Kanälen durch cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) möglicherweise direkt sowie indirekt über Kinasen moduliert wird (Gordan, Gwathmey & Xie, 2015). Eine sympathische Stimulation erhöht die cAMP-Spiegel über β -adrenerge Stimulation. Über die cAMP-abhängige Proteinkinase A sowie direkte cAMP-Bindung an HCN4 wird die I_f -Aktivierungsbreite zu positiveren Potenzialen verschoben. Dies bedeutet, dass mehr I_f -Aktivität während der diastolischen Depolarisation verfügbar ist (DiFrancesco, 2006; DiFrancesco et al., 1986). Folglich verläuft bei Sympathikusstimulation der Potenzialabschnitt der diastolischen Depolarisation steiler und die Herzfrequenz steigt (siehe Abbildung 2). Im Gegensatz dazu führt eine parasympathische Stimulation zu einer geringen Aktivität der Proteinkinase A sowie einem geringeren cAMP-Spiegel (Gordan et al., 2015). Neben dem cAMP-Proteinkinase A-Signalweg führt

Parasympathikusstimulation zudem via Bindung an muskarinerge M2-Rezeptoren sowie nachfolgender Dissoziation von $\beta\gamma$ -Subunit-Komplexen zur Öffnung von I_{KACH} -Kanälen (Krapivinsky et al., 1995). Der Parasympathikus verursacht auf diese Weise eine Senkung der Herzfrequenz.

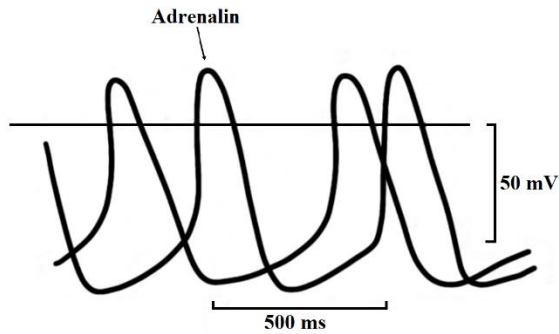


Abbildung 2: Schrittmacherpotenzialverläufe. Beschleunigung der diastolischen Depolarisation unter Adrenalin. Die Abbildung wurde vom Autor dieser Arbeit mithilfe von Microsoft Paint und Procreate angefertigt.

Die physiologische Bedeutung der *in vivo* HCN4-vermittelten Herzfrequenzregulation ist allerdings noch unklar (Alig et al., 2009; Schweizer et al., 2010). Galt I_f lange Zeit als „der Schrittmacherstrom“, so ist heute nicht mehr sicher, ob die komplette Herzfrequenzregulation einem einzelnen Schrittmacherstrom- oder Schrittmacherkanal zugeschrieben werden kann (Lakatta et al., 2010; Lakatta & DiFrancesco, 2009). Der HCN4-Kanal wird von einigen Wissenschaftlern auch als Bereitsteller einer Depolarisationsreserve, welche eine exzessive Hyperpolarisation und damit verbundene Bradykardien verhindert, angesehen (de Geus et al., 2018; Harzheim et al., 2008; Herrmann et al., 2007).

1.5.3. Calcium-Clock

Neben der „Membrane clock“ verfügen Schrittmacherzellen des Sinusknotenareals über ein weiteres intrinsisches Subsystem, welches im Inneren der Zelle oszilliert. Das sarkoplasmatische Retikulum nimmt Ca^{2+} -Ionen auf und setzt diese periodisch wieder frei (siehe Abbildung 3)(Lakatta et al., 2010). In isolierten Schrittmacherzellen konnte gezeigt werden, dass Ca^{2+} -Ionen während der diastolischen Depolarisation via Ryanodin-Rezeptoren ausgeschüttet werden (Bogdanov, Vinogradova & Lakatta, 2001;

Hüser, Blatter & Lipsius, 2000). Da dieses Phänomen periodisch in „Voltage clamp“-Versuchen mit detergenspermeabilisierten Schrittmacherzellen des Sinusknotenareals sowie *in silico* (= keine Membranströme) auftritt, werden diese spontanen subsarkolemmalen lokalen Ca^{2+} -Ionen-Freisetzungen (LCRs) von einigen Wissenschaftlern als Teil einer intrazellulären „Calcium clock“ aufgefasst (Maltsev & Lakatta, 2009; Vinogradova et al., 2006). Für „Calcium clock“ und „Membrane clock“ gilt, dass keiner der beiden Mechanismen isoliert existieren kann (Maltsev & Lakatta, 2010). Es wird angenommen, dass beide Mechanismen für eine zuverlässige und flexible Schrittmacherfunktionen unerlässlich sind (Maltsev & Lakatta, 2010). So wird bei Vorhofflimmer-Patienten spekuliert, dass sowohl „Membrane clock“ als auch „Calcium clock“ in ihrer Funktion beeinträchtigt sind (Joung et al., 2010; Victor A. Maltsev & Lakatta, 2010).

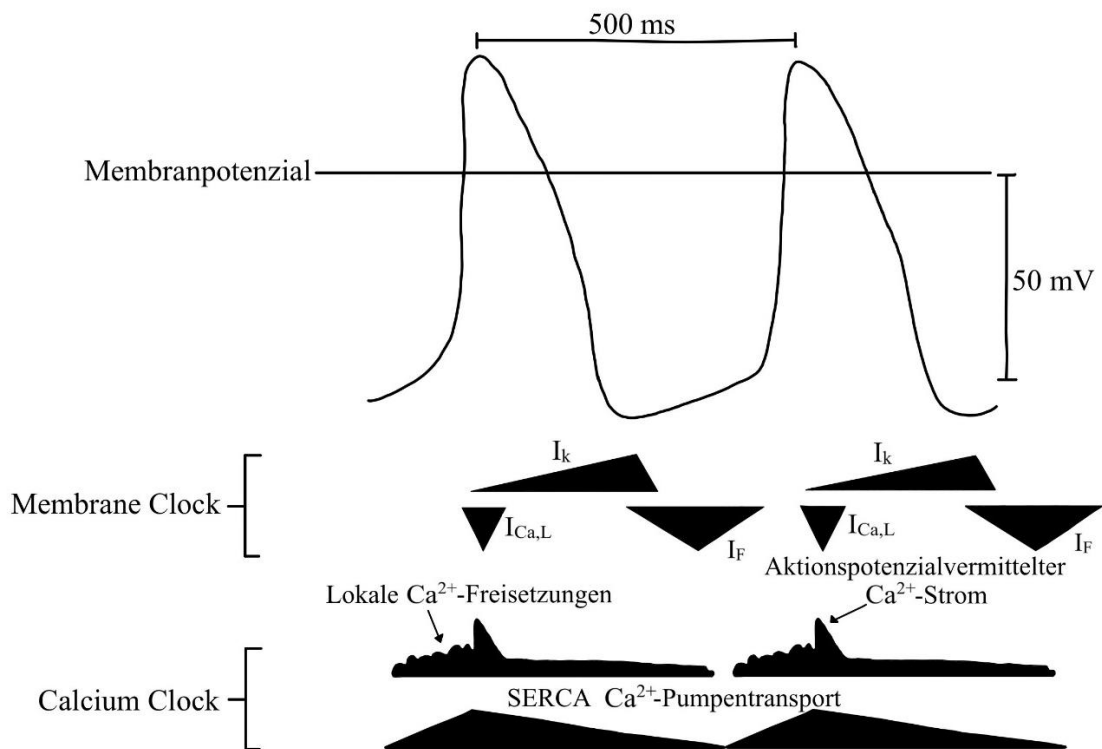


Abbildung 3: Stark vereinfachtes Schaubild der Interaktionen zwischen „Membrane clock“ und „Calcium clock“. Die verschiedenen Komponenten der „Membrane clock“ sowie der „Calcium clock“ sind in der unteren Hälfte des Schaubildes abgebildet. Während der diastolischen Depolarisation kommt es zur spontanen Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Zum Ende der diastolischen Depolarisation verursacht die Aktivierung von L-Typ Ca^{2+} -Kanälen eine Ca^{2+} -getriggerte Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum via Ryanodin-Rezeptoren. Das zytosolische Ca^{2+} wird durch Ca^{2+} -Pumpen des sarkoplasmatischen Retikulums (SERCA) sowie sarkolemmale Natrium-Kalziumaustauscher (nicht abgebildet) rückgeführt. Die tiefgestellten Buchstaben stehen für die Ionen, welche die Kanäle vorrangig leiten. Die Abbildung wurde vom Autor dieser Arbeit mithilfe von Microsoft Paint sowie Procreate erstellt und orientiert sich an Abbildung 1 der Publikation „Modern Concepts Concerning the Origin of the Heartbeat“ von Oliver Monfredi, Victor A. Maltsev und Edward G. Lakatta (Physiology, Ausgabe:

28, Band: 2 Seite: 74-92 Erscheinungsjahr: 2013). Eine entsprechende Abbildungsgenehmigung liegt vor.

1.6. Herzratenvariabilitätsmessung

1.6.1. Überblick

Um die Aktivität des ANS, insbesondere des Vagotonus, im menschlichen Körper quantifizieren zu können, stellt die HRV-Messung möglicherweise eine geeignete Methode dar. Die HRV beschreibt letztlich die Fähigkeit des Organismus, den Abstand zwischen den Herzschlägen fortlaufend zu verändern, um sich den gegenwärtigen oder erwarteten Anforderungen an den Körper permanent anzupassen. Die augenblickliche Herzfrequenz ist stets Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels der kardialen Taktgeberzellen und verschiedenster Einflussfaktoren. Die HRV hat ihren Ursprung im Hirn und wird über das ANS zum Herzen transferiert. Die Hauptkomponenten, die die Herzfrequenz somit maßgeblich beeinflussen, sind dabei vor allem das parasympathische und das sympathische Nervensystem. Die Aktivitäten sowohl des parasympathischen als auch des sympathischen Nervensystems stehen dabei wiederum im Zusammenhang mit Hormonspiegeln, dem Tag-Nacht-Rhythmus, Stress, sportlicher Aktivität, der Atmung und der Thermoregulation.

Aus biochemischer Sicht macht sich die HRV-Analyse die Unterschiede in der Neurotransmission des parasympathischen und sympathischen Systems zunutze. Während eine veränderte Parasympathikusaktivität unmittelbar die Herzfrequenz steigert oder senkt, reagiert der Sympathikus vergleichsweise träge. Im Gegensatz zu parasympathischen axonalen Endigungen sind die sympathischen Varikositäten keiner postsynaptischen Membran direkt zugeordnet. Die sympathischen Varikositäten sezernieren hauptsächlich Norepinephrin, welches seine Zielrezeptoren durch Diffusion erreicht und anschließend seine Wirkung erst spät über einen „second messenger pathway“ vermittelt. Des Weiteren entlässt die zum sympathischen System zugehörige Nebenniere die Katecholamine Norepinephrin und Epinephrin in den Blutkreislauf. Durch diesen endokrinen Sekretionsmechanismus können das humoral wirksame Norepinephrin und das Epinephrin des Nebennierenmarks ebenfalls erst mit Verzögerung ihre Wirkung in den Zielorganen entfalten. Überwiegend durch ein Re-uptake der Neurotransmitter oder enzymatischer Zersetzung werden die Signale des

Sympathikus beendet. Im Gegensatz zum sympathischen Nervensystem reguliert der Parasympathikus die Herzfrequenz auf schnellstem Wege über die Ausschüttung von ACh und die darauffolgende Signalkaskade. Das Signal wird anschließend via Esterasen beendet (de Geus et al., 2018; Lacey & Lacey, 1978).

Obwohl phasische und stationäre Erhöhungen der sympathischen Aktivität im Sinusknotenareal die IBIs verkürzen können, resultieren sympathische Hochfrequenzschwingungen nicht in phasischen IBI-Fluktuationen. Folglich bilden die meisten etablierten HRV-Parameter vermutlich vor allem die Vagusaktivität ab (de Geus et al., 2018). Somit geht anzunehmenderweise (bis auf einige Ausnahmen) eine erhöhte vagale Aktivität mit einer erhöhten HRV einher. Ursächlich dafür ist das Prinzip des „vagal gating“ (Berntson, Cacioppo & Quigley, 1993; de Geus et al. 2018; Eckberg, 1983, 2003). „Vagal gating“ führt letztlich über zentrale Mechanismen zu einer atemadaptierten Zu- und Abnahme des vagalen Einflusses am Herzen (= respiratorische Sinusarrhythmie). Abhängig von der Modulation der Aktivität der autonomen Motoneurone auf der Hirnstammebene, die unter anderem durch das zentrale autonome Netzwerk beeinflusst wird, ändert sich dabei das Amplitudenniveau des an den Sinusknoten übermittelten Vagussignals (Eckberg, 2003).

1.6.2. Respiratorische Sinusarrhythmie

Während jedes Atemzyklus tritt eine parasympathisch bedingte Fluktuation des Herzfrequenzniveaus auf. Dieses Phänomen wird als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet. Während der Einatmung hemmen aktivierte Barorezeptoren den Vagotonus über Areale im zentralen Nervensystem, die Atmung und Herzrhythmus steuern, mit der Folge einer steigenden Herzfrequenz. Im Gegensatz dazu sind die Barorezeptoren während der Expiration weniger aktiv und die Herzfrequenz sinkt dadurch (de Geus et al., 2018). Diese atemabhängigen Fluktuationen der Herzfrequenz sind ein wesentlicher Faktor, der HRV verursacht. Bei Versuchen an Katzen und Ratten wurde gezeigt, dass kardiale präganglionäre Neuronen im *Nucleus ambiguus* in Abhängigkeit von der Atmung Impulse aussenden, während kardiale präganglionäre Neuronen im *Nucleus dorsalis nervi vagi* eine kontinuierlichere Aktivität zeigten (Jones, Wang & Jordan, 1998; Taylor, Jordan & Coote, 1999; Windle, 1933). Somit wird die respiratorische Sinusarrhythmie am wahrscheinlichsten über die kardialen

präganglionären Neuronen im *Nucleus ambiguus* vermittelt, wohingegen die kardialen präganglionären Neuronen im *Nucleus dorsalis nervi vagi* vermutlich ein Grundniveau der Herzfrequenz bestimmen (siehe Abbildung 4).

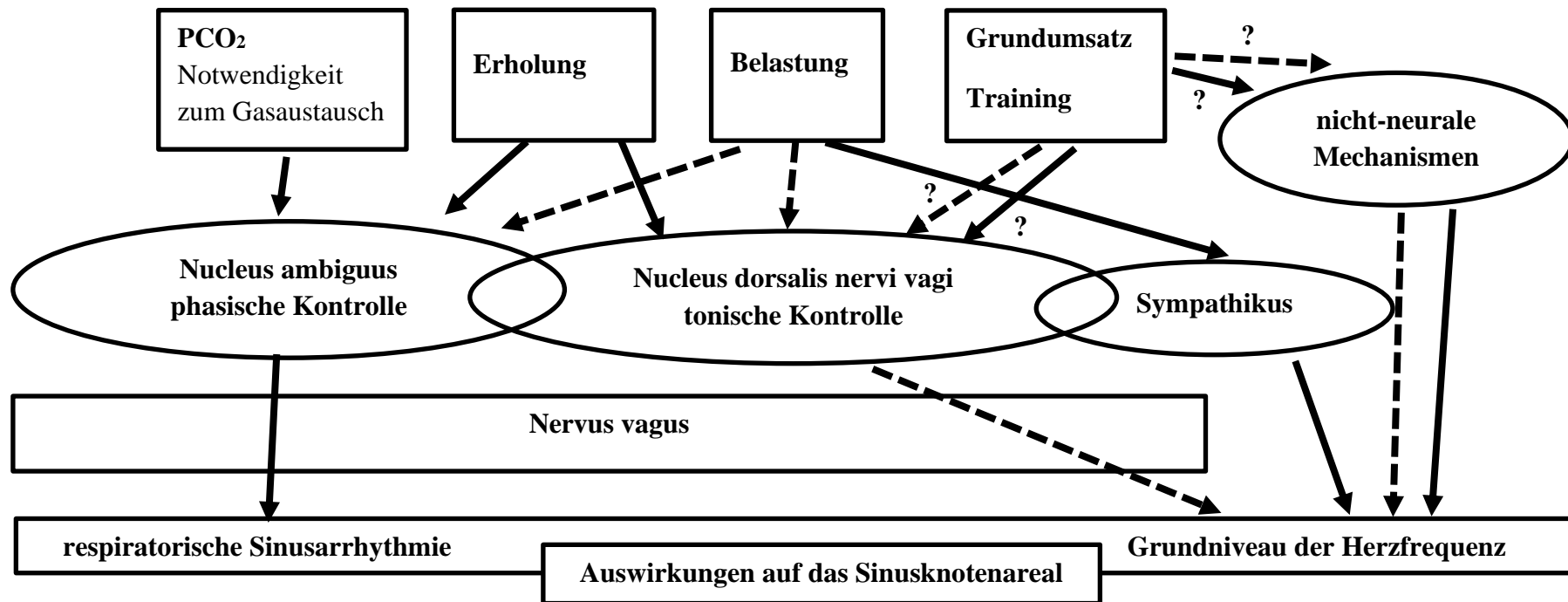


Abbildung 4: Stark vereinfachtes Modell der Regulation von respiratorischer Sinusarrhythmie und dem Grundniveau der Herzfrequenz. Die respiratorische Sinusarrhythmie wird von einem im Nucleus ambiguus lokalisierten phasischen System hervorgerufen. Über das im Nucleus dorsalis nervi vagi lokalisierte System wird der kardiale Vagotonus tonsich reguliert. Neben neuronalen Mechanismen scheinen dabei auch nicht-neurale Mechanismen wie die HCN4-Regulation eine Rolle zu spielen. Die aufgezeigten Systeme arbeiten parallel, eng verzahnt und werden durch verschiedene andere Faktoren entweder stimuliert (durchgezogene Pfeile) oder inhibiert (gestrichelte Pfeile). Die Abbildung wurde vom Autor dieser Arbeit mit Microsoft Word erstellt und orientiert sich an Abbildung 3 des Artikels „Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability“ von Junichiro Hayano und Emi Yuda (*Journal of Physiological Anthropology*, Ausgabe: 38, Band: 3, Erscheinungsjahr: 2019). Der Artikel wurde unter der Lizenz CC BY 4.0 publiziert.

Trotz bekannter Tücken und Fallstricke zählt die Quantifizierung der respiratorischen Sinusarrhythmie unter vielen Forschern, die sich seit Jahrzehnten mit der HRV und dem ANS befassen, zu den besten Methoden, um nicht-invasiv Rückschlüsse auf die Vagusaktivität zu ziehen (de Geus et al., 2018; Hayano & Yuda, 2019). Generell wird angenommen, dass eine starke respiratorische Sinusarrhythmie-Aktivität mit einer starken vagalen Aktivität einhergeht (Fouad et al., 1984; Grossman & Taylor, 2007; Hayano et al., 1991; Hayano & Yuda, 2019; Katona & Jih, 1975; Kollai & Mizsei, 1990). Es handelt sich dabei um ein Phänomen, welches vor allem auftritt, sobald ein Individuum sich entspannt und ruht. Insbesondere in Ruhesituationen scheinen *Nucleus ambiguus* und *Nucleus dorsalis nervi vagi* synchron zu arbeiten (Hayano & Yuda, 2019). Bei mentalem Stress, körperlichen Aktivitäten oder im Stehen nimmt hingegen die respiratorische Sinusarrhythmie in ihrer Intensität ab (Arai et al., 1989; Hayano et al., 2001; Pagani et al., 1986; Pomeranz et al., 1985; Sakakibara et al., 2008; Yamamoto, Hughson & Peterson, 1991) (siehe Abbildung 4).

Dabei besteht gemeinhin die Annahme, dass die respiratorische Sinusarrhythmie einen physiologischen Mechanismus darstellt, um ein optimales Ventilations-Perfusions-Verhältnis in der Lunge herzustellen. Möglicherweise wird durch die respiratorische Sinusarrhythmie das intrapulmonale Shuntvolumen verringert; die respiratorische Sinusarrhythmie könnte somit dazu beitragen, dass im Ruhezustand Energie im Herzkreislaufsystem eingespart werden kann (Hayano & Yasuma, 2003).

Außerdem wurde der in dieser Arbeit bereits erwähnte HRV-Sättigungseffekt auf Mechanismen der respiratorischen Sinusarrhythmie zurückgeführt (de Geus et al., 2018; Goldberger et al., 2001; Plews et al., 2013).

1.6.3. Abhängigkeit der Herzratenvariabilität von der Herzfrequenz

Die HRV scheint von der Herzfrequenz abhängig zu sein (Kazmi et al., 2016). Die möglichen Ursachen für diese Abhängigkeit waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit Gegenstand einer breiten Debatte, die sowohl die Mechanismen der Bradykardie als auch die Bedeutung der HRV betraf (Billman, 2017a, 2017b; Boyett, Wang & D'Souza, 2019; Boyett, 2017; D'Souza, Sharma & Boyett, 2015; de Geus et al., 2018; Malik et al., 2019).

Boyett et al. gehen davon aus, dass die HRV/Herzfrequenzbeziehung gut mit einer e-Funktion beschrieben werden kann (Boyett, Wang & D'Souza, 2019). Folglich nimmt die HRV mit sinkender Herzfrequenz immer stärker zu. Erklärt werden kann diese Beziehung laut Boyett et al. durch geometrische Überlegungen an den Potenzialverläufen von Sinusknotenzellen (Abbildung 3). Wirken beispielsweise autonome Fluktuationen auf ein hohes Herzfrequenzniveau ein, entstehen relativ kleine zeitliche Differenzen zwischen benachbarten IBIs. Ist allerdings ein niedriges Herzfrequenzniveau autonomen Fluktuationen ausgesetzt, fallen die zeitlichen Differenzen zwischen benachbarten IBIs wesentlich größer aus. Daher gehen Boyett et al. davon aus, dass interindividuelle Unterschiede der HRV vor allem auf unterschiedliche Herzfrequenzniveaus zurückzuführen sind (Boyett et al., 2019). Das Herzfrequenzniveau wird dabei wiederum laut Boyett et al. vor allem durch nicht-neurale Mechanismen bestimmt (D'Souza et al., 2014). Während Boyett et al. folglich darauf beharren, dass HRV-Messungen nur sehr eingeschränkt Rückschlüsse auf autonome Aktivitäten geben können, vertreten andere Wissenschaftler weniger extreme Positionen. De Geus et al. gehen davon aus, dass die Beziehung zwischen HRV, IBI und autonomer Aktivität am Herzen komplexer ist. Im Gegensatz zu Boyett et al. unterscheiden de Geus et al. drei verschiedene Modelle der HRV/IBI-Beziehung (siehe Abbildung 5). Außerdem differenzieren de Geus et al. in Hinblick auf den Effekt von ACh auf die diastolische Depolarisation zwischen einem „fixed angle“- und einem „relative angle“-Szenario (siehe Abbildung 6), wobei das „relative angle“-Szenario wahrscheinlicher zu sein scheint (de Geus et al., 2018). Schlussendlich postulieren die Autoren in ihrer Übersichtarbeit, dass anhand der HRV trotz der Existenz einiger Fallstricke zuverlässig auf den zentralen Vagotonus geschlossen werden kann (de Geus et al., 2018).

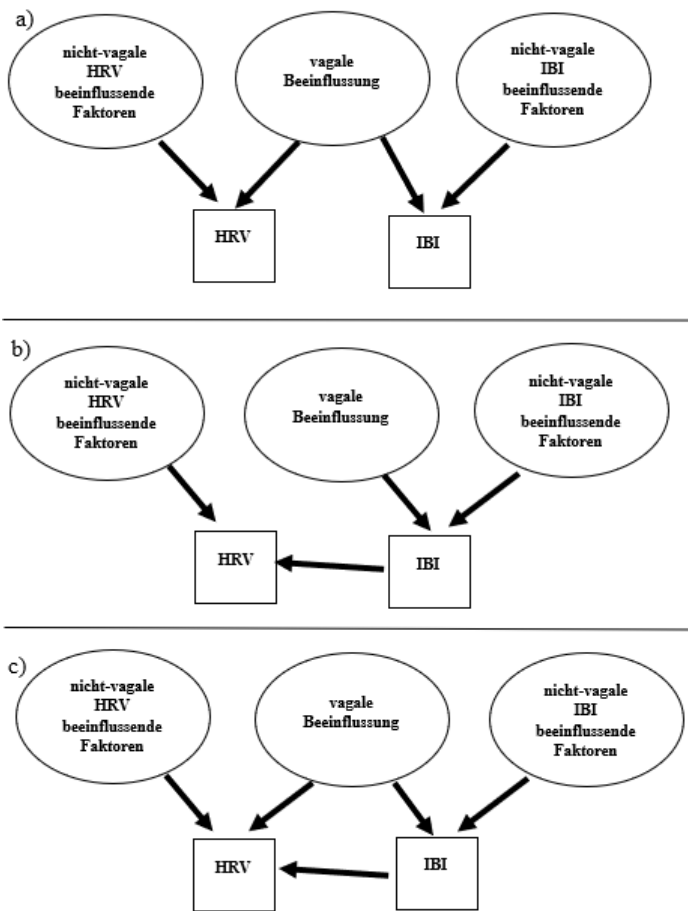


Abbildung 5: Modelle, die den Zusammenhang zwischen HRV, IBI, vagaler Aktivität und nicht-vagalen Faktoren beschreiben. Die Pfeile symbolisieren einen Effekt. In allen Modellen gibt es nicht-vagale Faktoren (sympathische Aktivität, respiratorische Einflüsse etc.), die HRV und IBI beeinflussen. In Modell a beeinflusst eine zentral generierte Vagusaktivität IBI und HRV unabhängig voneinander. In Modell b entspricht die HRV einem Surrogatmarker der Herzfrequenz. Die HRV ist in diesem Modell ein schlechterer Parameter zur Einschätzung der vagalen Aktivität als die Herzfrequenz. Modell c ist ein Hybridmodell und entspricht der Kombination von Modell a und b. Die Abbildung wurde vom Autor dieser Arbeit mit Microsoft Word erstellt und orientiert sich an Abbildung 2 des Artikels „Should heart rate variability be „corrected” for heart rate? Biological, quantitative, and interpretive considerations” von de Geus et al (Psychophysiology, Ausgabe: 56, Band: 2, Erscheinungsjahr: 2019). Der Artikel wurde unter der Lizenz CC BY 4.0 publiziert. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/psyp.13287>.

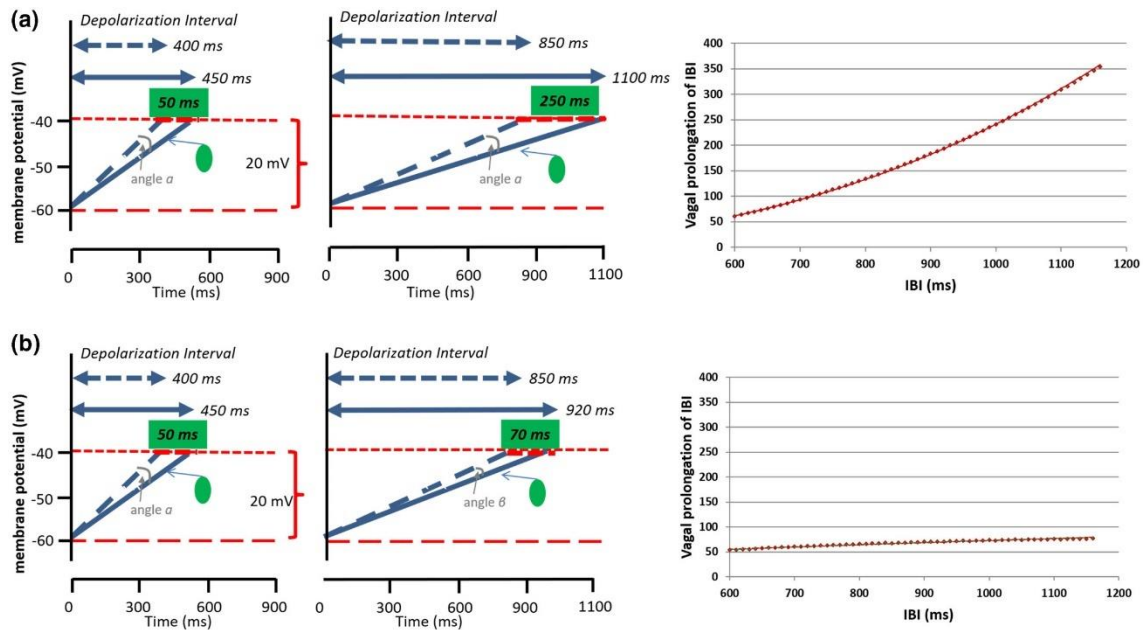


Abbildung 6: Wirkung von ACh auf die diastolische Depolarisationsrate von Sinusknoten-Schrittmacherzellen. (a) „Fixed angle“-Szenario: Eine äquivalente Menge ACh verringert die Steigung der diastolischen Depolarisation bei kurzen (links) und langen (rechts) diastolischen Depolarisationsintervallen um einen fixen Winkel. Dadurch wird das IBI bei hohem Herzfrequenzniveau weniger stark verlängert als bei niedrigem Herzfrequenzniveau. Der rechte Graph zeigt, dass die IBI-Verlängerung durch ACh bei niedrigem Herzfrequenzniveau größer ausfällt. (b) „Relative angle“-Szenario. Eine äquivalente Menge ACh verändert die Steigung der diastolischen Depolarisation um einen Winkel, der sich aus der Steilheit der gegenwärtigen diastolischen Depolarisation ergibt. Folglich wird das IBI bei niedrigem und hohem Herzfrequenzniveau ähnlich stark verlängert. Der rechte Graph zeigt, dass die IBI-Verlängerung durch ACh bei niedrigem Herzfrequenzniveau nur leicht größer ausfällt als bei hohem Herzfrequenzniveau (de Geus et al., 2018). Die Abbildung wurde aus der Publikation „Should heart rate variability be „corrected” for heart rate? Biological, quantitative, and interpretive considerations” von de Geus et al. übernommen (Psychophysiology, Ausgabe: 56, Band: 2, Erscheinungsjahr: 2019). Die Abbildungsbeschreibung wurde sinngemäß übersetzt. Der Artikel wurde unter der Lizenz CC BY 4.0 publiziert. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/psyp.13287>.

1.6.4. Grundlagen der Herzratenvariabilitätsanalyse

Die Grundlage der HRV-Analyse bilden die im Kurz- oder Langzeit-EKG aufgezeichneten RR-Intervalle (siehe Abbildung 7). Das RR-Intervall beschreibt dabei den zeitlichen Abstand zweier R-Zacken.

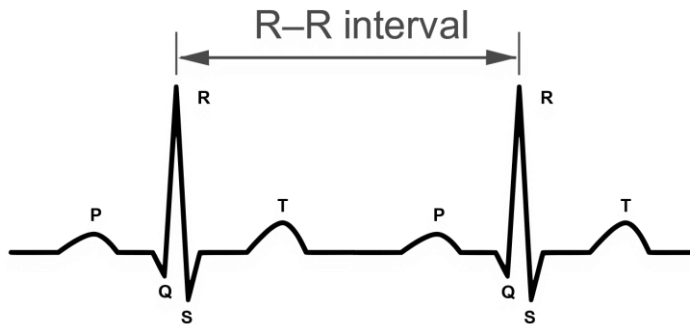


Abbildung 7: RR-Intervall eines EKGs. Die Abbildung stammt von Anthony Atkielski und ist zur freien Verfügung freigegeben. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ECG-RRinterval.svg#filelinks>

Die RR-Intervalle werden in der HRV-Analyse hinsichtlich ihrer Länge und des sich aus mehreren Intervallen ergebenden Musters genauer untersucht. Somit geben die HRV-Parameter in erster Linie Auskunft über Fluktuationen der atrioventrikulären Überleitung im EKG. Allerdings hat sich gezeigt, dass die HRV-Analyse auf Basis der RR-Intervalle auch die Fluktuationen der Schrittmacherfrequenz des Sinusknotenareals akkurat widerspiegelt und der Analyse der P-P-Intervalle als mögliche Alternative hinsichtlich der Fehleranfälligkeit überlegen ist.

1.6.5. Herzratenvariabilitätsparameter

Durch Vagusblockade, Vagusstimulation, Sympathikolyse oder Sympatikusstimulation im Tiermodell und am Menschen konnte in Studien der Effekt des ANS auf verschiedene HRV-Parameter belegt werden (Martinmaki et al., 2006; Pomeranz et al., 1985). Zu den am weitesten verbreiteten HRV-Parametern zählen vor allem die Zeit- und Frequenzbereichsparameter:

Zeitbereichsparameter können einfach berechnet werden und erfordern eine geringe Stationarität (Kamath, 2012, 15-30). Zu den wichtigsten und in dieser Arbeit untersuchten Zeitbereichsparametern gehören:

RMSSD: Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen, spiegelt die Schlag-zu-Schlag-Varianz der Herzfrequenz wieder und gibt Auskunft über die durch den Vagusnerv ausgelösten Veränderungen der HRV, korreliert mit HF Power ("Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology," 1996).

pNN50: Prozentanteil der Herzschläge mit einem Abstand von R zu R von 50 ms oder länger; gibt Auskunft über den parasympathischen Einfluss auf die Herzfrequenz und korreliert daher stark mit HF Power und RMSSD ("Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology," 1996).

Die Frequenzanalyse der HRV liefert Informationen über die Art und Intensität der Fluktuationen der Herzschlagfolge. Da das Gesamtsignal der HRV aus verschiedensten Einzelfrequenzen besteht, hat sich eine Unterteilung in zwei (teilweise auch mehr) Frequenzbänder etabliert. Als Grenzfrequenz zwischen High-frequency-Bandbreite (HF power) und Low-frequency-Bandbreite (LF power) wurden von Sayers et al. 0.15 Hz vorgeschlagen (Sayers, 1973). Dieser Vorschlag erwies sich in nachfolgenden Tiermodellen als sinnvoll (Akselrod et al., 1981; Berger, Saul & Cohen, 1989). Berger et al. beobachteten bei Hunden, dass das Sinusknotenareal als Niederfrequenzfilter für Fluktuationen des Sympathikotonus und des Vagotonus fungiert (Akselrod et al., 1981). Während der Niederfrequenzfilter für eine sympathische Stimulation eine Grenzfrequenz von 0.15 Hz aufwies, lag diese bei parasympathischen Stimulationen bei über 0.5 Hz. Es wird angenommen, dass die Gründe für diese Frequenzunterschiede in den Unterschieden der Signalübertragungsmechanismen von Parasympathikus und Sympathikus bestehen (siehe Abschnitt 1.6.1.) (Berger et al., 1989; Hayano & Yuda, 2019). Die am häufigsten angewandte Methode zur Berechnung der Frequenzbereichsparameter stellt die Fast-Fourier-Transformation dar. In der Signalverarbeitung werden zunächst die Signale mittels Fast-Fourier-Transformation vom Zeitbereich in den Frequenzbereich überführt. Die Methode basiert auf der

Annahme, dass alle Daten gleichmäßig über die Zeit verteilt sind. Folglich muss ein „Resampling“ erfolgen.

Alternativ zur Fast-Fourier-Transformation kann die Least-squares spectral analysis zur Berechnung der Frequenzspektren angewandt werden. Ein „Resampling“ sowie eine Interpolation sind bei diesem Verfahren obsolet. Insbesondere bei fehlenden Signalen oder Störsignalen im Langzeit-EKG scheint die Least-squares spectral analysis zudem Vorteile gegenüber der Fast-Fourier-Transformation aufzuweisen, da ektope Schläge nicht mit einem geschätzten Schlag ersetzt werden müssen. Damit liefert die Least-squares spectral analysis letztlich eine genauere Analyse, die von ektope oder fehlenden Schlägen weniger beeinträchtigt wird (Kamath, 2012, 14-26).

HF power (0.15–0.40 Hz): wird fast ausschließlich durch die Vagusaktivität bestimmt und umfasst den parasympathisch beeinflussten Schwingungsanteil der respiratorischen Sinusarrhythmie (Shaffer & Ginsberg, 2017).

LF power (0.04–0.15 Hz): korreliert mit der Aktivität des Baroreflexsystems, unterliegt sowohl parasympathischen als auch sympathischen Einflüssen (Goldstein et al., 2011); erfasst Atemfrequenzen unter 0.15 Hz; korreliert mit dem Plasma-Norepinephrin-Spiegel, systolischen Blutdruck und Herzfrequenz (Sesay et al., 2008).

LF power/HF power-Verhältnis: wurde in der Vergangenheit häufig dazu verwendet, um die Balance zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität zu beurteilen. Allerdings besteht heute erheblicher Zweifel an dieser Interpretation. Die direkte Assoziation zwischen HRV-Frequenzkomponenten und den Zweigen des ANS (Parasympathikus und Sympathikus) gilt heute als zu stark vereinfacht. Daher sollte das Verhältnis von LF power zu HF power mit Vorsicht interpretiert werden (Shaffer & Ginsberg, 2017).

2. Material und Methoden

2.1. Ethik

Ein Teil der Daten der durchgeführten Studie wurde bereits im Rahmen der Routinediagnostik der Kinderklinik des Caritas-Krankenhauses Bad Mergentheim erhoben. Dies betrifft die EKG-Aufnahmen aller Patienten mit einer *Anorexia nervosa*

und die EKG-Aufnahmen von 51 Kontrollen. Die Auswertung der für die vorliegende Arbeit benötigten Daten sowie die Durchführung einer weiterführenden Studie („Transkutane Stimulation des aurikulären Astes des *Nervus vagus* als Komponente der Behandlung von *Anorexia nervosa*“) wurde von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Kennzeichen F-2012-056) und der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg (Kennzeichen 143/16-mk) genehmigt. Die extern durchgeführten EKG-Aufnahmen erfolgten ebenfalls mit Zustimmung des zuständigen Ethikkomitees (Bobkowski et al., 2017; Hategan et al., 2017). Außerdem wurden die genetischen Analysen durch das Ethikkomitee der Universität Szeged in Ungarn genehmigt.

Alle Daten der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie stammen von Patienten oder Freiwilligen, die bzw. deren gesetzlichen Vertreter nach erfolgter Aufklärung ihre Einwilligung in die jeweilige Untersuchungsmethode und die Datenweiterverarbeitung erklärten. Bei minderjährigen Personen lag zudem stets die Einwilligung der gesetzlichen Vertreter nach erfolgter Aufklärung vor.

Für die im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Publikationen wurden Mittel aus dem Open-Access-Publikationsfonds der Universität Würzburg sowie Mittel aus der Otto und Maria Blaschek-Stiftung verwendet. Sowohl die Otto und Maria Blaschek-Stiftung als auch die Universität Würzburg hatten keinen Einfluss auf Studiendesign und Studienergebnisse.

2.2. Datenmanagement

EKG-Aufnahmen, die in der Kinderklinik des Caritas-Krankenhauses Bad Mergentheim entstanden, wurden auf der Festplatte eines passwortgeschützten Computers gespeichert. Der Standort des Rechners befand sich in einem Raum, zu dem nur autorisierte ärztliche Mitarbeiter der Kinderklinik Bad Mergentheim mit einem Schlüssel Zugang hatten. Die verwendete EKG-Software „Darwin“ von Schiller besitzt eine Pseudoanonymisierungsfunktion, mit der die Rohdaten eines EKG unter Verwendung einer neunstelligen ID-Nummer auf ein Notebook übertragen werden konnten. Übertragen wurden nur Daten von Patienten und Kontrollen, die den Einschlusskriterien der Studie entsprachen (siehe Abschnitt 2.4.). Anhand der Patientenakten wurden den ID-Nummern in einer Excel-Tabelle bestimmte Charakteristika (Kalorienaufnahme,

Alter in Jahren, Geschlecht, Krankheitsdauer, Laborwerte, Komorbiditäten) zugeordnet. Mithilfe der Kubios-Software wurden schließlich auf dem Notebook HRV- und IBI-Daten in 5-Minuten-Sequenzen aus den EKG-Rohdaten generiert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die HRV- und IBI-Daten sowie die Patientencharakteristika unter neuen ID-Nummern von 1–20 bzw. 1–151 abgespeichert, und die vorherige Excel-Tabelle mit ID-Nummern und Patientencharakteristika wurde gelöscht. Eine Rückverfolgbarkeit auf den Namen oder andere Daten der Patienten und Kontrollen ist aufgrund einer vollständigen Anonymisierung nicht mehr möglich.

EKG-Rohdaten und Patientencharakteristika, die wir aus Polen und Ungarn erhielten, wurden in anonymisierter Form per E-Mail übertragen.

2.3. Studiendesign

Es wurde der Effekt der Wiederernährung (Refeeding) auf HRV-Parameter und Herzfrequenz während einer stationären Refeeding-Therapie untersucht. Dabei wurde ein 24h-EKG vor und während des Refeedings ausgewertet. Das zweite EKG wurde zwischen dem fünften und dem 14. Tag nach der Aufnahme des Patienten aufgezeichnet. Voraussetzung für die Anfertigung des zweiten EKG war eine Kalorienzufuhr von über 1 500 kcal täglich sowie eine Therapiecompliance des Patienten während der stationären Refeeding-Therapie. Als Kontrollen nutzten wir eine Datenbank mit 151 24h-EKGs von gesunden Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 2–23 Jahren. Jeder Patient wurde anhand seines Alters (Toleranz: ± 1 Jahr) und seines Geschlechtes (gleiches Geschlecht) einer Kontrolle zugeordnet. Die Aufzeichnung der Langzeit-EKGs startete gewöhnlich morgens zwischen 7 und 12 Uhr und endete am nächsten Tag. Für die EKG-Aufzeichnungen und -Auswertungen wurde das Medilog Darwin EKG-System (Medilog DarwinTM, Schiller, Switzerland, bis zu 8000 Scans/Sekunde) verwendet. Nach der Aufnahme wurden alle Langzeit-EKGs von einem erfahrenen Arzt editiert und auf Artefakte sowie Nicht-Sinusrhythmusschläge untersucht. Mithilfe der Software Notepad++ wurde der Anteil der Sinusschläge der Langzeit-EKGs gezählt. Patienten und Kontrollen mit Langzeit-EKGs mit einem Anteil von weniger als 95 % Sinusschlägen wurden ausgeschlossen.

Für Patienten mit einer HCN4-Mutation nutzten wir Polar® H10-Brustgurte, um IBIs in einem ambulanten Setting aufzuzeichnen. Vorangegangene 24h-Langzeit-EKGs konnten

aufgrund einer fehlenden IBI-Exportfunktion nicht für die HRV-Analyse verwendet werden. Allerdings konnten die 24h-Langzeit-EKGs schwere Rhythmusstörungen bei Patienten mit einer HCN4-Mutation ausschließen.

Zeitbereichs- und Frequenzbereichsparameter wurden für alle Patienten mit einer *Anorexia nervosa*, Kontrollen und Patienten mit einer HCN4-Mutation in 5-Minuten-Sequenzen mit der Software Kubios HRV Premium 3.1.0 berechnet.

Nicht-Sinusschläge und Artefakte wurden mithilfe eines automatischen Algorithmus korrigiert. Die folgenden Zeit- und Frequenzbereichsparameter wurden bestimmt: RMSSD, pNN50, sowie HF power in absoluten Einheiten. HF power wurde mit der Least-squares-spectral-analysis-Methode bestimmt; ein Glättungsfaktor von 0.02 Hz wurde angewandt.

2.4. Patienten

Ausgewertet wurden die Daten von 20 adoleszenten Patienten mit einer *Anorexia nervosa*, die die DSM-V-Diagnosekriterien zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erfüllten und sich zwischen Juni 2015 und Dezember 2018 in stationärer Behandlung befanden. Patientin mit schweren Depressionen, Angststörungen, Zwangsstörungen, Psychosen, Schlafstörungen, Entwicklungsstörungen und kardiovaskulären Erkrankungen in der Krankengeschichte wurden im Vorfeld von der Auswertung ausgeschlossen. Alle Patienten sowie ihre gesetzlichen Vertreter willigten in die durchgeführten Untersuchungen ein.

Das Therapieprogramm war standardisiert. Zu Beginn wurde eine tägliche Nahrungsaufnahme von 1 200 Kilokalorien (kcal) pro Tag angestrebt. Dann wurde die Nahrungsaufnahme sukzessive um 200 kcal pro Tag gesteigert, bis eine tägliche Kalorienaufnahme von 2 500 bis 3 000 kcal erreicht wurde. Die angestrebte Kalorienaufnahme wurde unter anderem durch die Verordnung von hochkalorischen Energydrinks erreicht; eine Sondenernährung wurde dagegen nicht angewandt. Während der Nahrungsaufnahme sowie in den nachfolgenden 30 Minuten wurden die Patienten von Pflegepersonal überwacht, um nachträgliches Erbrechen auszuschließen. Das Gewicht der Patienten wurde jeden Morgen unter standardisierten Bedingungen (konstante Bekleidung, Gewicht vor Badbesuch am Morgen) gemessen. Elektrolyte,

Blutbild und Volumenstatus wurden bei Aufnahme und zu späteren Zeitpunkten nach Anordnung gemessen bzw. eingeschätzt. Des Weiteren wurden Nahrungsergänzungsmittel standardmäßig verordnet (Omega-3-Fettsäuren, Calciumglycerolphosphat, Zinkglukonat, Magnesium, B-Vitamine, Vitamin C und Vitamin K). Auch kontrollierte Phasen sportlicher Betätigung wurden gefördert und dabei den Patienten langsames Laufen, Gymnastik und Physiotherapie angeboten. Nach suffizienter Gewichtszunahme und klinischer Stabilisierung wurden alle Patienten entweder in einem ambulanten Setting weiterbetreut oder in auf Essstörungen spezialisierte psychotherapeutische Kliniken überwiesen.

Weiterhin wurden die IBI-Aufnahmen von drei weiblichen und einem männlichen Patienten mit der HCN4 c.1737+1G>T-Mutation ausgewertet (Alter: 13, 23, 27 und 22 Jahre). Prof. Dr. Robert Sepp von der Universität Szeged rekrutierte diese Patienten. Die vier Patienten nahmen weder Medikamente während der IBI-Aufzeichnungen, noch waren sie Athleten oder litten unter einer Essstörung. Molekularanalysen und EKG-Aufnahmen wurden von der Ethikkommission der Universität Szeged genehmigt.

2.5. Statistische Analyse

Die Länge des durchschnittlichen IBIs und die zugehörigen HRV-Parameter wurden mit der Kubios Software in 5-Minuten-Sequenzen berechnet. Für die statistische Analyse wählten wir 5-Minuten-Sequenzen, die während des Schlafs aufgezeichnet wurden. Diese Nacht-Sequenzen wurden anhand einer absinkenden Herzfrequenz zur Nacht, einer ansteigenden Herzfrequenz am Morgen sowie den Zeiterfassungen der Aufnahmen identifiziert. Für die Analyse schlossen wir Sequenzen aus, die mehr als 5% Software-korrigierte Artefakte aufwiesen. Alle anderen Segmente, die während des Schlafs aufgezeichnet wurden, flossen in die Analyse ein. Die Fluktuationen der Herzfrequenz und damit des autonomen Tonus während der verschiedenen Schlafstadien war erwünscht und ermöglichte die Untersuchung der IBI-HRV-Beziehung. Die Median-Werte der Nacht-Sequenzen wurden für alle Kontrollen und Patienten berechnet, sodass sich für jede Kontrolle/jeden Patienten ein Median-Wert auf Grundlage der Nacht-Sequenzen ergab. Aus den Median-Werten der einzelnen Patienten und Kontrollen wurden anschließend Mittelwerte der jeweiligen Gruppe berechnet (siehe Tabelle 1) Die statistische Analyse wurde mit der Software SPSS Version 25.0 vorgenommen. Des

Weiteren wurden die Abbildung 8-12 mit der Software SPSS Version 25.0 erstellt. Der Shapiro-Wilk-Test wurde durchgeführt, um die Stichproben auf Normalverteilung zu testen. Da die Daten teilweise nicht normal verteilt waren, wurden nicht-parametrische Tests verwendet.

Als erstes wurden IBIs und HRV-Parameter vor und nach der stationären Refeeding-Therapie mit dem Wilcoxon-signed-rank-Test verglichen. Des Weiteren wurden IBI- und HRV-Werte von Patienten mit einer *Anorexia nervosa* mit IBI- und HRV-Werten von Kontrollen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Als statistisch signifikant wurde ein $p < 0.01$ festgesetzt. Die Beziehung zwischen HF power und IBI wurde untersucht, indem für jede Kontrolle und jeden Patienten der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient berechnet wurden. Außerdem wurden Mittelwert-IBIs der Nacht-Sequenzen gegen pNN50-Werte der Nacht-Sequenzen in Plot-Diagrammen grafisch aufgezeichnet und quadratische sowie lineare Modelle angepasst. Die Plot-Diagramme wurden entweder gruppenweise (Patienten mit *Anorexia nervosa* vor und nach Refeeding, Kontrollen) oder individuell zur Einzelfallbetrachtung (Patienten mit einer HCN4-Mutation) erstellt (siehe Abbildungen 8–12).

3. Ergebnisse

3.1. Stichprobenbeschreibung

In die Studie wurden 20 Patienten (davon 18 weiblich) mit einer *Anorexia nervosa* eingeschlossen. Es handelte sich um ein retrospektives Studiendesign. Das durchschnittliche BMI-Perzentil zur Aufnahme betrug 2.59 (mit einer Standardabweichung von 6.17). Bei Entlassung betrug das durchschnittliche BMI-Perzentil 5.92 (bei einer Standardabweichung von 11.30). Die Tabelle 1 fasst weitere Patientencharakteristika zusammen. Zu den in der Tabelle 1 nicht aufgeführten Patientencharakteristika gehören niedrige Triiodthyronin-Spiegel bei sieben Patienten, eine Hypermagnesiämie bei sechs Patienten, eine Anämie bei zwei Patienten, eine Hyponatriämie bei einem Patienten, eine Leukopenie bei einem Patienten sowie ein leichter Perikarderguss bei einem Patienten. Des Weiteren wurde ein Patient mit einem posturalem Tachykardiesyndrom positiv für α -adrenerge Antikörper getestet.

Tabelle 1: Charakteristika und HRV-Werte

	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer (in Monaten)	Kalorienzufuhr (in kcal pro Tag)	Durchschnitts-IBI Nacht (ms)	RMSSD (ms)	pNN50 (in %)	HF power (ms ²)
gesunde Kontrollen	14.00 ± 1.26	-	-	885.98 ± 136.54* [^]	55.86 ± 23.84* [^]	28.01 ± 18.26* [^]	1250.32 ± 934.11* [^]
Patienten mit einer HCN4-Mutation	21.25 ± 5.91	-	-	1218.09 ± 230.93	124.14 ± 25.83	62.03 ± 8.39	5720.33 ± 2341.28
Patienten mit einer Anorexia nervosa							
bei Aufnahme	14.00 ± 1.34	8.92 ± 6.70	829.09 ± 416.30	1391.15 ± 283.94* [#]	113.63 ± 48.28* [*]	60.86 ± 12.87* [*]	6277.07 ± 6172.19* [*]
während Refeeding	-	-	2641.18 ± 416.30	1075.91 ± 165.41 ^{^#}	107.90 ± 45.27 [^]	54.65 ± 17.06 [^]	5060.45 ± 3810.14 [^]

Die Zahlen entsprechen den Durchschnitts ± der Standardabweichung. Signifikanzniveau: Kontrollen vs. Patienten mit einer Anorexia nervosa bei Aufnahme ->

* = ($p < 0.01$); Kontrollen vs. Patienten mit Anorexia nervosa während Refeeding -> [^] = ($p < 0.01$); Patienten mit einer Anorexia nervosa bei Aufnahme vs. Patienten mit Anorexia nervosa während des Refeedings -> [#] = ($p < 0.01$)

3.2. Herzratenvariabilität und Herzfrequenz während des Hungerns und des Refeedings

Tabelle 1 fasst HRV-Parameter und IBI-Niveau von Kontrollen und Patienten zusammen. Bei Aufnahme zeigten sich im Vergleich zu Kontrollpersonen bei den an Magersucht Erkrankten hohe HRV-Parameter und niedrige Herzfrequenzen (pNN50: +117.28 %, RMSSD: +103.42 %, HF power: +383.27 %, IBI: +36.31 %). Bei 19 von 20 Patienten mit einer *Anorexia nervosa* stellten wir eine durchschnittliche Herzfrequenz während der Nacht von unter 60 Schlägen in der Minute vor Beginn der Refeeding-Therapie fest.

Während der Refeeding-Therapie konnten ansteigende Herzfrequenzen sowie variierende HRV-Veränderungen verzeichnet werden. Während bei 11 Patienten die Parameter pNN50 und RMSSD zunahmen, verringerten sich pNN50 und RMSSD bei 9 Patienten. HF power nahm bei 8 Patienten ab, während HF power bei 12 Patienten während der Refeeding-Therapie anstieg.

3.3. Herzratenvariabilität und Herzfrequenz bei Patienten mit einer HCN4-Mutation

Die Tabelle 1 zeigt HRV Parameter und IBI-Niveau von Patienten mit einer HCN4-Mutation. Verglichen mit Kontrollen, waren HRV- und IBI-Werte bei Patienten mit einer HCN4-Mutation erhöht (pNN50: +121.45 %, RMSSD: +122.23 %, HF power: +357.51 %, IBI: +37.49 %).

3.4. Beziehung zwischen Herzfrequenz und Herzratenvariabilitätsparametern

Bei 19 von 20 Kontrollen zeigte sich eine positive Korrelation zwischen HF power und IBI (mittlerer Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient: 0.52). Im Gegensatz dazu wiesen Patienten mit einer *Anorexia nervosa* bei Aufnahme entweder eine schwach positive Beziehung zwischen HF power und IBI oder einen negativen Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten auf (mittlerer Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient: 0.05). Während der Refeeding-Therapie wurde die Korrelation zwischen IBI und HF power größer und näherte sich teilweise den Werten der Kontrollen an (Tabelle 2). Bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* konnte eine quadratische Funktion die HRV-IBI Beziehung bei Aufnahme besser beschreiben als eine lineare Funktion (Abbildung 8). Das Maximum der quadratischen Funktion tauchte auf der Höhe des durchschnittlichen IBIs auf, während der Hochpunkt bei Kontrollen auf der Höhe des maximalen IBI lokalisiert war (Abbildung 8 und Tabelle 1).

In zwei von vier HCN4-Mutationsträgern beobachteten wir eine positive Korrelation zwischen HF power und IBI (Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient: 0.49 und 0.50). In den zwei weiteren HCN4-Mutationsträgern war allerdings eine negative Korrelation zwischen HF power und IBI zu beobachten (Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient: -0.01 und -0.22). Für die 27-jährige Patientin konnte die IBI/HRV Beziehung eindeutig besser mit einer quadratischen als mit einer linearen Funktion beschrieben werden, während bei den übrigen HCN4-Mutationsträgern quadratische und lineare Gleichungen in ihrer Passform vergleichbar waren (Abbildungen 9–12).

Tabelle 2. Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient

Patienten mit einer <i>Anorexia nervosa</i>					Kontrollen				
Patient	Alter (Jahre)	Anzahl der ausgewerteten 5- Minuten- Fragmente bei Aufnahme	HF power- IBI Korrelation bei Aufnahme	Anzahl der ausgewerteten 5- Minuten- Fragmente während Refeeding	HF power- IBI-Korrelation während Refeeding	Kontrollen	Alter (Jahre)	Anzahl der ausgewerteten 5-Minuten- Fragmente	HF power- IBI-Korrelation
1	12	91	0.307	88	0.719	1	12	88	0.819
2	13	135	0.909	113	0.526	2	13	113	-0.248
3	14	104	-0.434	100	-0.035	3	14	100	0.755
4	14	23	-0.509	86	-0.381	4	14	86	0.679
5	13	97	-0.212	92	0.196	5	13	92	0.381
6	16	100	-0.606	70	-0.532	6	16	70	0.493
7	13	114	0.07	96	-0.497	7	13	96	0.785
8	13	94	0.661	102	0.347	8	13	102	0.137
9	13	104	-0.557	44	0.677	9	13	44	0.473
10	14	114	0.273	98	-0.066	10	14	98	0.81
11	12	96	0.641	106	0.274	11	12	106	0.669
12	15	95	0.345	93	0.31	12	15	93	0.69
13	16	104	-0.246	38	0.813	13	16	38	0.79
14	14	68	-0.905	85	0.746	14	14	85	0.052
15	16	111	0.783	108	0.265	15	16	108	0.685
16	15	68	-0.33	102	0.515	16	15	102	0.383
17	16	114	0.176	101	-0.24	17	15	101	0.775
18	15	124	0.325	37	-0.336	18	15	37	0.364

19	13	86	0.196	88	0.888	19	13	88	0.918
20	13	32	0.044	95	0.809	20	14	95	0.025
<hr/>									
negativer Spearman'scher									
Rangkorrelationskoeffizient			8		7				1
<hr/>									

Signifikanzniveau: fett = $p < 0.01$, fett und kursiv = $p < 0.05$

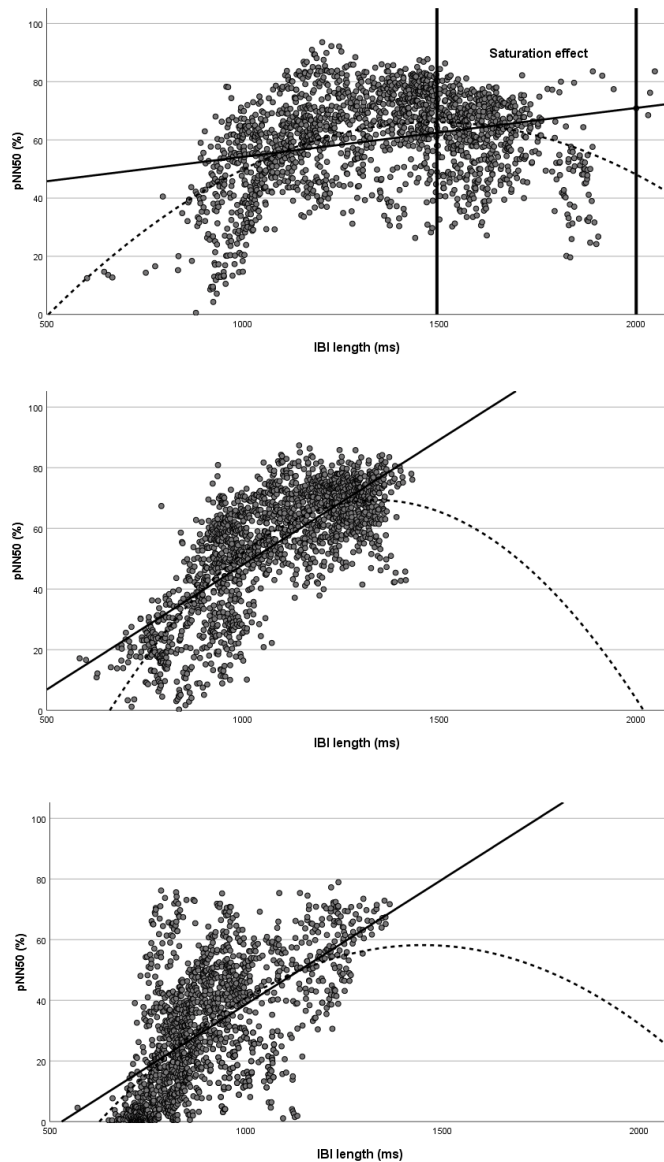


Abbildung 8: Beziehung zwischen pNN50 und IBI bei Patienten mit einer Anorexia nervosa bei Aufnahme (oben), während der Refeeding-Therapie (Mitte) und bei Kontrollen (unten). Die gestrichelte Kurve stellt eine quadratische Funktion dar, während die durchgezogene Linie eine lineare Funktion repräsentiert. Patienten mit Anorexia nervosa bei Aufnahme (quadratische Funktion: $pNN50 = -0.000 \times IBI^2 + 0.203 \times IBI - 85.101$ $R^2 = 0.210$; lineare Funktion: $pNN50 = 0.017 \times IBI + 37.387$ $R^2 = .080$). Patienten mit einer Anorexia nervosa während einer Refeeding-Therapie (quadratische Funktion: $pNN50 = -0.000 \times IBI^2 + 0.403 \times IBI - 200.350$ $R^2 = 0.600$; lineare Funktion: $pNN50 = 0.082 \times IBI - 34.356$ $R^2 = 0.080$). Kontrollen (quadratische Funktion: $pNN50 = 0.249 \times IBIx^2 - 0.000 \times IBI - 122.074$ $R^2 = 0.360$; lineare Funktion: $pNN50 = 0.082 \times IBI - 43.679$ $R^2 = 0.350$).

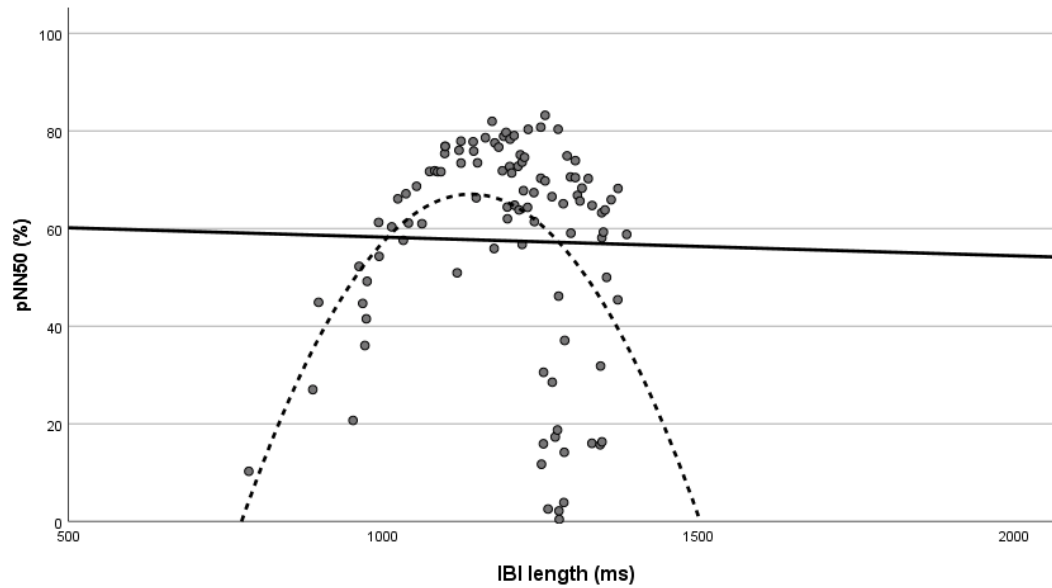


Abbildung 9: Beziehung zwischen pNN50 und IBI bei einer 27-jährigen Patientin mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation. Eine deutliche HRV-Sättigung ist erkennbar (quadratische Funktion: $pNN50 = 1.154 \times IBI^2 - 0.001 \times IBI - 589.530$ $R^2 = 0.197$; lineare Funktion: $pNN50 = -0.004 \times IBI + 62.062$ $R^2 = 0.000$).

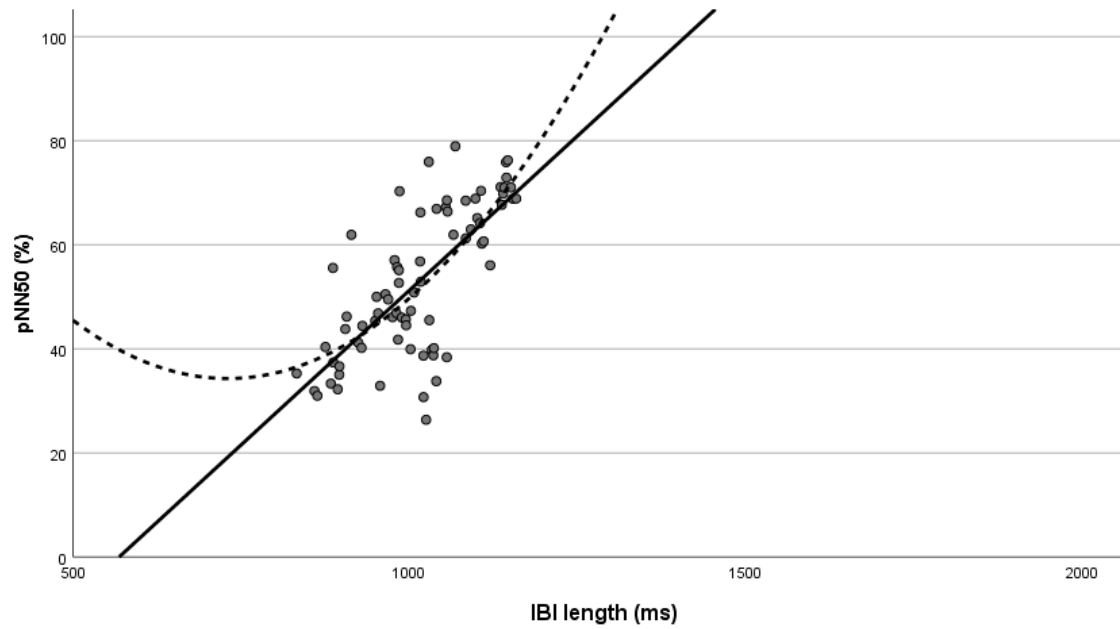


Abbildung 10: Beziehung zwischen pNN50 und IBI bei einer 23-jährigen Patientin mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation. pNN50 scheint mit zunehmender IBI-Länge zu steigen; die quadratische Kurve ist nach oben offen (quadratische Funktion: $pNN50 = -0.309 \times IBI^2 + 147.054$ $R^2 = 0.530$; lineare Funktion: $pNN50 = 0.119 \times IBI - 67.501$ $R^2 = 0.517$).

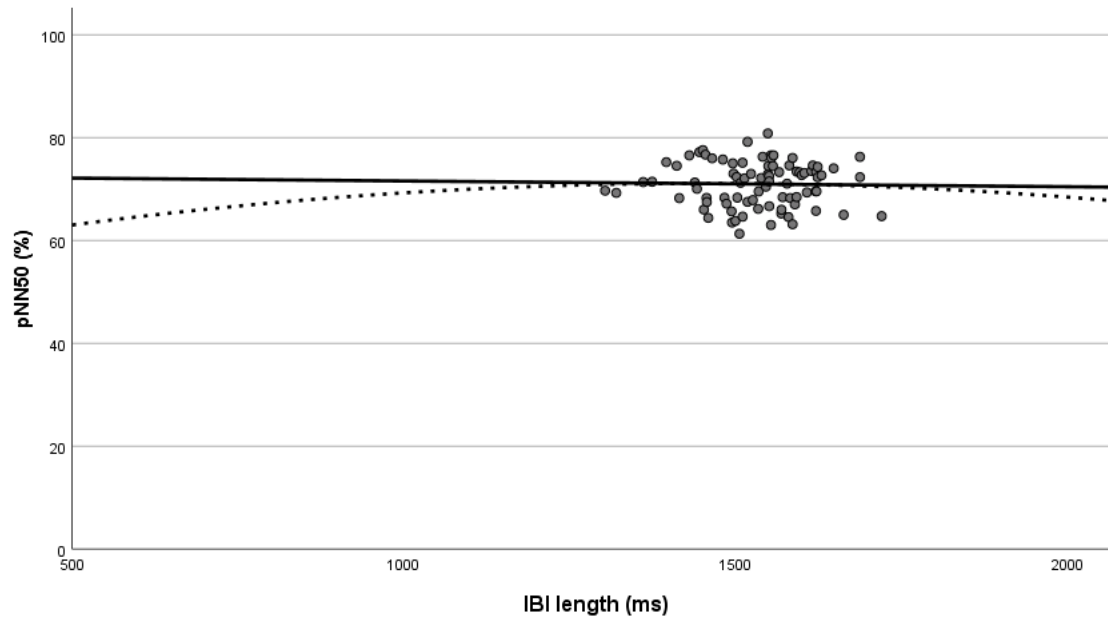


Abbildung 11: Beziehung zwischen pNN50 und IBI bei einer 13-jährigen Patientin mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation. Eine leichte HRV-Sättigung ist erkennbar. pNN50 scheint mit zunehmender IBI-Länge zu sinken oder zumindest auf gleichem Niveau zu bleiben (quadratische Funktion: $pNN50 = -0.026 \times IBI^2 + 52.324$ $R^2 = 0.001$; lineare Funktion: $pNN50 = -0.001 \times IBI + 72.698$ $R^2 = 0.000$).

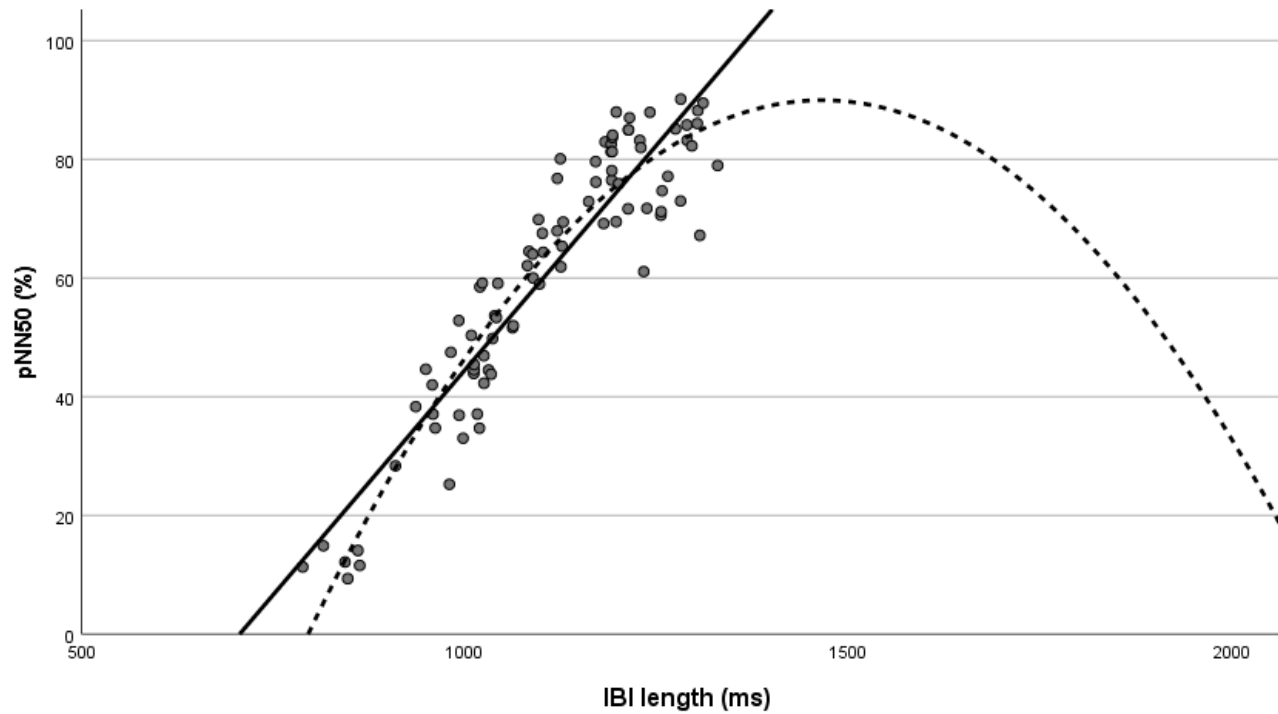


Abbildung 12: Beziehung zwischen pNN50 und IBI bei einem 22-jährigen Patienten mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation. pNN50 steigt mit zunehmender IBI-Länge (quadratische Funktion: $pNN50 = 0.597 \times IBI^2 - 340.154$ $R^2 = 0.885$; lineare Funktion: $pNN50 = .152 \times IBI - 106.990$ $R^2 = 0.853$).

4. Diskussion

4.1. Herzfrequenz- und Herzratenvariabilitätsveränderungen während des Hungerns und der Wiederernährung

Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen in Einklang mit denen anderer Studien, die die HRV und Herzfrequenz vor dem Beginn einer Refeeding-Therapie bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* maßen (Mazurak et al., 2011). Vorangegangene Studien verzeichneten überwiegend erhöhte HRV-Parameter und niedrige Herzfrequenzen bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* (Mazurak et al., 2011). Bei Aufnahme und vor Beginn einer Refeeding-Therapie zeigte unsere Analyse das Vorliegen von Sinusbradykardien und Zeichen der Vagusaktivierung. Der Parameter RMSSD, welcher bevorzugt zur Evaluierung der parasympathomimetisch vermittelten HRV-Veränderungen verwendet wird, war bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* vor Refeeding-Therapie im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht (Tabelle 1).

Nach Beginn der Refeeding-Therapie näherte sich die durchschnittliche Herzfrequenz den Werten der Kontrollen an, während die HRV-Parameter entweder anstiegen oder abfielen (Tabelle 1). Die signifikant ansteigende Herzfrequenz während der Refeeding-Therapie rechtfertigt die Annahme, dass die Bradykardie eine adaptive Antwort des Körpers auf eine Mangelernährung bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* darstellt (Galetta et al., 2003), indem sie den Energieverbrauch verringert und möglicherweise abschirmend gegen emotionalen Stress wirkt (Park & Thayer, 2014).

4.2. Beziehung zwischen Herzfrequenz und Herzratenvariabilität

Kürzlich veröffentlichte Studien legen nahe, dass es sich bei HRV-Parametern lediglich um nicht-lineare Äquivalente der Herzfrequenz handelt (Monfredi et al., 2014; Rocchetti, et al., 2000; Zaza & Lombardi, 2001). Boyett et al. schussfolgern, dass ein hohes Herzfrequenzniveau mit steilen Schrittmacherpotenzialen nur relativ geringe Schwankungen des IBIs produzieren kann, während ein niedriges Herzfrequenzniveau mit flachen Schrittmacherpotenzialen prinzipiell große Schwankungen des IBIs hervorruft (siehe Abschnitt 1.6.3). Folglich wurde angenommen, dass HRV-Parameter grundsätzlich mit zunehmendem durchschnittlichen IBI bzw. abnehmender Herzfrequenz aufgrund physiologischer Ursachen und mathematisch darstellbarer Zusammenhänge

ansteigen (Boyett, Wang & D'Souza, 2019; Boyett, 2017; Boyett et al., 2017; Gaşior et al., 2016; Monfredi et al., 2014; Sacha, 2013). Anhand der vorliegenden Arbeit wird jedoch deutlich, dass diese Annahme nicht korrekt ist und somit HRV-Parameter keine nicht-linearen Surrogatparameter der Herzfrequenz darstellen. Bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* vor Beginn einer Refeeding-Therapie zeigte sich eine Dissoziation zwischen HRV-Parametern und IBI (Abbildung 8 und Tabelle 2). Ab einem bestimmten Herzfrequenzniveau schien der Zeitbereichsparameter pNN50 abzunehmen, eine Beziehung, die gut mit einer quadratischen Funktion beschrieben werden konnte (Abbildung 8). Der Sättigungseffekt war bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* teils dergestalt ausgeprägt, dass der HRV-Parameter pNN50 während der Refeeding-Therapie paradoxerweise trotz steigender Herzfrequenz anstieg. Im Gegensatz dazu waren alle pNN50-Werte von Kontrollen vor dem Höhepunkt der ermittelten quadratischen Funktion lokalisiert (Abbildung 8). Dies impliziert, dass in der Kontrollgruppe im Gegensatz zu Patienten mit einer *Anorexia nervosa* kein ausgeprägter Sättigungseffekt vorhanden war.

Neben dem Auftragen der pNN50-Werte gegen die korrespondierenden IBI-Längen, berechneten wir den Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten für die IBI-HF-power Beziehung für jeden Patienten und jede Kontrolle. Der Frequenzbereichsparameter HF power wird verwendet, um den Grad der respiratorischen Sinusarrhythmie zu bestimmen (Berntson et al., 1993). Des Weiteren wurde HF power bislang vielfach als Indexparameter für parasympathische Aktivität verwendet (Shaffer & Ginsberg, 2017). Diese Arbeit zeigt, dass die Korrelation zwischen IBI und HF power in Patienten mit einer *Anorexia nervosa* vor Refeeding-Therapie viel schwächer war als bei Kontrollen. Bei 8 von 20 Patienten mit einer *Anorexia nervosa* vor Beginn einer Refeeding Therapie ergab sich sogar ein negativer Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient. Dies bedeutet, dass ein großer Anteil der HF-power-Werte und korrespondierenden IBI-Werte vermutlich auf dem absteigenden Schenkel einer quadratischen HRV-IBI-Kurve lokalisiert ist (Abbildung 8). Folglich war eine ausgeprägte HRV-Sättigung bei mindestens 8 Patienten mit einer *Anorexia nervosa* vor Refeeding-Therapie und bei mindestens 7 Patienten während der Refeeding-Therapie vorhanden (Tabelle 2).

Die Tatsache, dass die Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten bei Kontrollen und Patienten mit einer *Anorexia nervosa* teilweise ähnliche Werte annahmen, könnte durch individuell unterschiedliche IBI-HF-power-Beziehungen bedingt sein. Kiviniemi et al. zeigten, dass das Maximum einer quadratischen IBI-HF-power-Beziehung bei Erwachsenen innerhalb einer Spannweite von 1010 bis 1788 ms gefunden werden kann (Kiviniemi et al., 2004). Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass eine ausgeprägte HRV-Sättigung nur während schwerer Hungerphasen mit einer ausgeprägten Bradykardie, die manche Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht aufwiesen, hervortritt. Ein Hinweis darauf könnte sein, dass Anzeichen der HRV-Sättigung während des Refeedings verschwanden (Abbildung 8). Während des Refeedings erhöhte sich der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient in 11 von 20 Patienten. Dies impliziert eine Verschiebung zum aufsteigenden Schenkel der IBI-HF-power-Kurve (Tabelle 2).

Bei Patienten mit der HCN4 c.1737+1G>T-Mutation traten in der HRV- und IBI-Analyse widersprüchliche Ergebnisse auf. Bei zwei Patienten zeigte sich eine starke Korrelation zwischen IBI und HF power, was die Theorie eines HRV-Boosts bei Patienten mit einer HCN4-Mutation bestätigte. Im Rahmen eines HRV-Boosts könnte – aufgrund einer fehlenden parasympathisch vermittelten HRV-Sättigung – die HRV kontinuierlich mit sinkender Herzfrequenz zugenommen haben. Außerdem ist denkbar, dass bei Patienten mit einer HCN4-Mutation der Kanal nicht mehr über eine Limitierungsfunktion (Niederfrequenzfilter für parasympathische Einflüsse) für die bradykarden Effekte des *Nervus vagus* verfügt (de Geus et al., 2018). Dies könnte folglich ebenfalls mehr Raum für Variabilität zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen bieten.

Bei den zwei anderen Patienten zeigte sich jedoch ein konträres Bild: Hier ergab sich ein negativer Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient, der das Vorliegen eines HRV-Sättigungseffekts nahelegt. Auch die pNN50/IBI-Graphen implizieren einen HRV-Sättigungseffekt bei diesen Patienten. Mögliche Erklärungen für diese widersprüchlichen Ergebnisse umfassen das Vorliegen individuell unterschiedlicher IBI-HRV-Beziehungen sowie einen gleichzeitig vorliegenden hohen Vagotonus bei Patienten mit einem HRV-Sättigungseffekt. Eine sehr wahrscheinliche Annahme ist, dass die 23- bzw. 22-jährigen Patienten ohne HRV-Sättigungseffekt schlichtweg „nicht bradykard genug“ für das Auftreten einer HRV-Sättigung waren (Goldberger et al., 2001). Die

nachgewiesene HRV-Sättigung bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* und Patienten mit einer HCN4-Mutation wirft letztlich deutlich die Frage auf, ob und inwieweit die herkömmliche Theorie des erhöhten Vagotonus als Mechanismus einer Bradykardie aufrechterhalten werden kann.

4.3. Neurale oder nicht-neurale Bradykardie-Mechanismen?

Auch bei Athleten konnte bereits ein HRV-Abfall bei niedrigen Herzfrequenzen beschrieben werden (Plews et al., 2013). Bedenkt man die Schnittmengen zwischen Patienten mit einer *Anorexia nervosa* und Athleten, so verwundert eine ähnliche HRV/IBI-Dynamik in diesen beiden Gruppen kaum: Vor allem (übermäßiger) Ausdauersport ist bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* als kompensatorisches Verhalten mit dem Ziel einer Gewichtsreduzierung weitverbreitet. Eine Trainingsbradykardie kann schon mit 3-8 Stunden Ausdauersport in der Woche auftreten (Drezner et al., 2017; Fagard, 2003); Patienten mit einer *Anorexia nervosa* treiben jedoch oft noch wesentlich mehr Sport in einer Woche (Nagata et al., 2017). Folglich ist es wahrscheinlich, dass eine Kombination aus teilweise exzessivem Sport und gleichzeitigem Nahrungsentzug zur Bradykardie bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* beiträgt. Insbesondere bemerkenswert ist es, dass sowohl Patienten mit einer *Anorexia nervosa* als auch Athleten ähnliche HRV-IBI Dynamiken wie Probanden, welche sukzessiv sympathische Blockade, parasympathische Stimulation und parasympathische Blockade durchliefen, zeigen (Goldberger et al., 2001). Letztere zeigten ebenfalls eine HRV-Sättigung. Goldberger postulierte, dass der zugrundeliegende Effekt einer HRV-Sättigung in einer persistierenden parasympathischen Kontrolle über den Sinusknoten besteht, welche die atemabhängige Herzfrequenzmodulation weitestgehend eliminiere und damit die HRV reduziere (Abbildung 1) (Goldberger et al., 2001). Dieser Effekt werde, so die Autoren, durch den parasympathischen Einfluss auf das IBI über die Freisetzung des Neurotransmitters ACh und dessen Wirkung an den muskarinergen M2-Rezeptoren vermittelt. Die nachfolgende Signalkaskade (siehe Abschnitt 1.5.2.) verursache eine langsamere diastolische Depolarisation. Während des Atemzyklus entstehe eine parasympathisch vermittelte Schwankung der Herzfrequenz. Dieses Phänomen wird als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet (siehe Abschnitt 1.6.2.). Aufgrund der in Abschnitt 1.6.2 dargestellten Mechanismen steigt bei der Einatmung die Herzfrequenz an und fällt dagegen während der Expiration

ab (Berntson et al., 1993). Diese atemabhängigen Fluktuationen der Herzfrequenz sind ein ursächlicher Faktor von HRV. Bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* oder auch bei Athleten könnten diese Fluktuationen während des Atemzyklus in bestimmten Phasen mit einem hohen parasymphathischen Einfluss am Herzen geringer ausfallen. Diese Phasen treten vermutlich in Schlafphasen mit niedrigen Herzfrequenzniveaus auf. Möglicherweise schüttet der *Nervus vagus* am Herzen hohe Mengen an ACh aus, die bei niedrigen Acetylcholinesterasespiegeln nur langsam abgebaut werden können (Chamberlain, Turner & Sneddon, 1967; Dewland et al., 2007). Infolgedessen bleibt der sonst übliche Abfall der ACh-Konzentration während der Inspiration im Sinusknotenareal aus, sodass hohe ACh-Spiegel während In- und Expiration persistieren. Dies führt so zu einer anhaltenden parasymphathischen Stimulation des Sinusknotenareals während des gesamten Atemzyklus. Die respiratorische Herzfrequenzmodulation fällt geringer aus oder entfällt ganz, sodass als Folge eine niedrige HRV bei niedrigen Herzfrequenzniveaus auftritt (Goldberger et al., 2001).

Zu unserer Überraschung konnten wir auch bei HCN4-Mutationsträgern teilweise einen HRV-Sättigungseffekt nachweisen. Diese Erkenntnis legt die Vermutung nahe, dass eine persistierende parasymphathische Kontrolle über den Sinusknoten nicht die einzige Erklärung für eine HRV-Sättigung ist oder dass diese etablierte Erklärung fehlerhaft oder unzureichend ist. Unsere Beobachtung von ähnlichen HRV-Dynamiken an HCN4-Mutationsträgern und Patienten mit einer *Anorexia nervosa* unterstützt zudem die Hypothese eines nicht-neuralen Bradykardiemechanismus wie etwa einer HCN4-Herunterregulierung (D'Souza et al., 2014). D'Souza et al. zeigten im *In-vivo*-Tiermodell sowie *in vitro*, dass eine durch Training induzierte Bradykardie auch nach Blockade des ANS zu persistieren schien. Gleichzeitig konnte mit einer HCN4-Herunterregulierung sowie einem veränderten I_f -Strom ein Remodelling der Schrittmacherkanäle in Tierversuchen nachgewiesen werden (D'Souza et al., 2014).

Bei Patienten mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation beruht die Bradykardie sehr wahrscheinlich vor allem auf den Folgen der vorhandenen Mutation, und nicht auf einer hohen parasymphathischen Beeinflussung des Herzens. Die HCN4 c.1737+1G>T-Mutation verursacht vermutlich konformationelle Veränderungen des C-linker-Teils des HCN4-Proteins, welches sehr nahe an der cAMP-Bindungsstelle

lokalisiert ist. Die HCN4 c.1737+1G>T-Mutation macht den HCN4 vermutlich weniger empfindlich für cAMP. Dies führt aller Wahrscheinlichkeit nach zu einer geringen Bereitstellung von HCN4-Aktivität während der diastolischen Depolarisation und verursacht eine Dysbalance zwischen I_f -Fluss und entgegengerichtetem parasymphatisch aktiviertem I_{KACH} -Fluss (Gordan et al., 2015). Als Folge verlängert sich die diastolische Depolarisationszeit und die Herzfrequenz verringert sich. Diese Mechanismen können allerdings nicht die HRV-Sättigung erklären. Eine mögliche Erklärung dafür lautet wie folgt: Sobald cAMP-Insensitivität und niedrige cAMP-Spiegel die diastolische Depolarisation via I_f drastisch verlängern, werden andere rhythmisch-intrinsische Schrittmachermechanismen dominanter, um einen Sinusarrest zu verhindern. Solche Mechanismen könnten im Rahmen der „Calcium clock“ oder „Subsidiary atrial pacemakers“⁷ existieren und aufgrund einer geringen Beeinflussung durch autonome Effekte weniger Fluktuationen der IBI-Länge verursachen. Bei starker Reduktion der I_f -Leitfähigkeit, könnten die rhythmischen Ca^{2+} -Freisetzungen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in der diastolischen Depolarisation dominanter werden und so für die rechtzeitige Auslösung des Aktionspotenzials sorgen (siehe Abbildung 3). Dies würde das Phänomen der niedrigen HRV bei niedrigen Herzfrequenzniveaus erklären. Ob der Mechanismus der Bradykardie dabei in einer medikamentös induzierten Parasympathikusdominanz oder einer HCN4-Mutation besteht, könnte für den Sättigungseffekt folglich keine Rolle spielen. Lediglich der Schweregrad der Bradykardie sowie die individuelle HRV/IBI-Beziehung könnten Auswirkungen darauf haben, ob und in welchen Individuen ein HRV-Sättigungseffekt sichtbar wird. Nicht zuletzt ist es wahrscheinlich, dass Herzfrequenz und HRV von ANS, HCN4-Regulation und anderen Mechanismen auf verschiedenen Ebenen beeinflusst werden (siehe Abbildung 4). Daher ist es denkbar, dass verschiedene Mechanismen eine Bradykardie induzieren und aufrechterhalten können. Die Doktrin einer dualen Regulation der HRV und der Herzfrequenz durch Parasympathikus und Sympathikus muss somit letztlich hinterfragt werden. Vor allem der metabolische Ruheumsatz und sportliche Aktivitäten könnten einen starken Einfluss auf die Herzfrequenz via HCN4-Regulation haben. Es stellt sich außerdem die Frage, wie der Abfall der Herzfrequenz beim wachsenden Kind zu

⁷Subsidiary atrial pacemakers: Es handelt sich hierbei um Zellgewebe im rechten Atrium, welches Schrittmachfunktion besitzt und bei Pathologien im Sinusknotenareal einen bradykarden Herzrhythmus generieren kann.

interpretieren ist. Es scheint durch die Erkenntnisse dieser Arbeit zunehmend unwahrscheinlich, dass sich die sympathovagale Balance im Laufe der Kindheit signifikant verschiebt. Stattdessen könnte sich das Herzfrequenzniveau einer sich im Laufe der Kindheit verändernden Thermoregulation anpassen (Buchhorn, Rakowski & Baumann, 2019). Diese mögliche Interaktion zwischen Thermoregulation und Herzfrequenzregulation wird in Abbildung 13 veranschaulicht. Letztlich bleibt allerdings unklar, auf welche Weise die HCN4-Regulierung mit Thermoregulation, HRV und Herzfrequenzniveau interferiert.

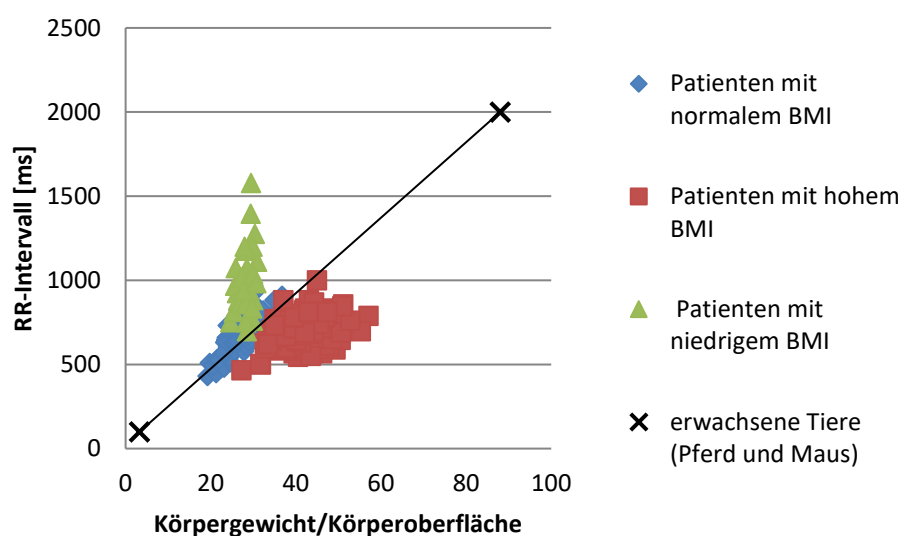


Abbildung 13: Beziehung zwischen RR-Intervall und dem Quotienten von Körpergewicht und Körperoberfläche. Die Markierung unten links entspricht einer Maus. Die Markierung oben rechts entspricht einem Pferd. Das mittlere Herzfrequenzniveau kann für normalgewichtige Säugetiere mit einer linearen Funktion beschrieben werden. Die Werte von Patienten mit niedrigem oder hohem BMI scheinen von der linearen Funktion abzuweichen. Diese Abbildung wurde mithilfe von Microsoft Excel erstellt. Die Daten stammen von publizierten Arbeiten von Prof. Buchhorn.

Die in dieser Studie aufgezeigte Beziehung zwischen IBI und HRV bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* hat drei Konsequenzen. Erstens führt sie zu der begründeten Annahme, dass die etablierte Theorie über die Mechanismen der HRV-Sättigung fehlerhaft ist oder gleichzeitig andere Mechanismen bestehen könnten, die ebenfalls zu einer HRV-Sättigung führen. Bradykardie-induzierende Zustände wie Sport, eine *Anorexia nervosa* sowie Schrittmacherkanal-Erkrankungen scheinen zu bewirken, dass vor allem im Schlaf ein HRV-Sättigungseffekt auftritt. Deswegen beweist eine

HRV-Sättigung allein keine parasympathisch induzierte Bradykardie. Weiterhin müssen als Konsequenz mögliche Remodelling-Veränderungen des Sinusknotenareals bei Interpretation von HRV-Parametern bedacht werden. Zweitens sind, sofern die HRV zur Einschätzung des Vagotonus herangezogen werden soll, nächtliche Messungen in einer liegenden Position aufgrund des HRV-Sättigungseffekt vermutlich für diesen Zweck ungeeignet, da die parasympathische Aktivität bei sehr niedrigen Herzfrequenzniveaus vermutlich unterschätzt wird. Drittens sollten HRV-Korrekturformeln bei Patienten mit einer Bradykardie aufgrund der Sättigungseffekte mit Vorsicht angewandt werden. Subjektspezifische Korrekturformeln stellen hier eventuell eine bessere Option dar als die herkömmlichen standardisierten Korrekturformeln.

4.4. Klinischer Nutzen eines Herzratenvariabilitäts- und Herzfrequenzmonitorings

Diese Arbeit zeigt, dass während einer stationären Refeeding-Therapie die Herzfrequenz bei allen untersuchten Patienten anstieg. Deswegen ist es denkbar, dass eine nur vermutete Hungerphase bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* anhand sinkender Herzfrequenzen aufgedeckt und nachgewiesen werden kann. So könnte ein Herzfrequenzmonitoring im ambulanten Bereich dazu genutzt werden, Rezidive zu erkennen und frühzeitig Maßnahmen zu ergreifen, um einen schwereren Verlauf zu verhindern. Im Gegensatz zu Gewichtskontrollen sind nächtliche Herzfrequenzaufnahmen schwerer zu manipulieren. Besonders inkonsistente Einkleidung sowie übermäßiges Trinken vor Gewichtsmessungen verzerren Gewichtverläufe bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa*.

In dieser Arbeit wurde zudem festgestellt, dass HRV-Parameter andere Informationen beinhalten als die Herzfrequenz. Wegen des HRV-Sättigungseffekts ist ein HRV-Monitoring vermutlich gegenüber einem Herzfrequenzmonitoring unterlegen. Darüber hinaus ist ein Herzfrequenzmonitoring leichter umsetzbar. Intelligente Pulsuhren, Smartwatches oder Brustgurte könnten hierbei eine elegante Lösung für ein ambulantes Setting des Herzfrequenzmonitorings darstellen.

Nicht zuletzt stellen sich die Fragen, ob es sinnvoll ist, Patienten mit einer *Anorexia nervosa* während einer Refeeding-Therapie zielgerichtet zu behandeln und inwiefern es Sinn macht, Patienten mit einer *Anorexia nervosa* in einem bestimmten HRV-Bereich oder Herzfrequenzbereich zu halten. Dabei ist vor allem die Beantwortung

der Frage wichtig, ob Patienten, die eine HRV-Sättigung zeigen, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen haben. Möglicherweise stellen, wie in Abschnitt 1.3.3. bereits erwähnt, die durch das Hungern induzierte Herzfrequenzabsenkung und der verminderte Metabolismus eine physiologische Lösung dar, um mit belastenden Situationen im Leben umzugehen. Ein massiver Herzfrequenzanstieg während einer Refeeding-Therapie führt allerdings möglicherweise zur einer Stressreaktion bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* sowie zu einem erhöhten Energieverbrauch, dem wiederum oftmals mit einer Erhöhung der Kalorienmenge begegnet werden muss, um die gewünschten Therapieziele zu erreichen. Sollte die HCN4-Regulation tatsächlich eine Rolle im Bradykardiemechanismus bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* spielen, könnte Ivabradin als I_f-Kanalblocker möglicherweise das Medikament der Wahl darstellen, welches Herzfrequenz und damit auch Stressniveau sowie Energieverbrauch während einer Refeeding-Therapie senken kann, was allerdings im Rahmen dieser Forschungsarbeit nur eine Spekulation bleiben kann.

4.5. Limitationen

Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer war relativ klein, insbesondere die Zahl der Patienten mit einer HCN4-Mutation. Die Schlussfolgerung, dass nicht-neurale Mechanismen für die HRV-Sättigung verantwortlich sein könnten, beruhte auf den Daten von lediglich zwei Patienten. Für zukünftige Studien ist daher eine größere Stichprobe wünschenswert. Des Weiteren wurde in dieser Arbeit teilweise davon ausgegangen, dass die HCN4 c.1737+1G>T-Mutation ähnliche Effekte wie eine HCN4-Herunterregulierung hat. Allerdings kann zum heutigen Zeitpunkt noch nicht genau gesagt werden über welche Mechanismen diese Mutation eine Bradykardie bewirkt. Ein weiteres Problem bestand darin, dass Komorbiditäten unter Umständen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Da Patienten mit einer *Anorexia nervosa* oft mehrere Komorbiditäten aufweisen, ist es möglich, dass die sich ergebenden Herzfrequenzen und HRV-Parameter eher ein Resultat der verschiedenen Komorbiditäten als Auswirkungen der Grunderkrankung *Anorexia nervosa* sind. Ergebnisse von vorangegangenen Studien lassen vermuten, dass eine Depression die HRV senken kann oder dass umgekehrt eine autonome Dysfunktion zur Entwicklung einer Depression beiträgt (Agelink et al., 2002; Huang et al., 2018). Ebenfalls gibt es Hinweise darauf, dass bestimmte Antidepressiva und Antipsychotika

die HRV senken können (Licht et al., 2009). In der vorgestellten Studie wurden Patienten mit schweren Komorbiditäten (siehe Abschnitt 2.4.) ausgeschlossen und Antidepressiva selten verordnet. Falls Antidepressiva verordnet wurden, handelte es sich überwiegend um SSRIs. Auch die Gabe von Omega-3-Fettsäuren und anderen Nahrungsergänzungsmitteln könnte die HRV und Herzfrequenz beeinflusst haben. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Omega-3-Fettsäuren in hoher Dosierung Herzfrequenz und HRV verändern (Baumann, Rakowski & Buchhorn, 2018; Buchhorn, Baumann & Willaschek, 2019). Obwohl die verabreichte Menge an Omega-3-Fettsäuren gering war, ist eine Beeinflussung der HRV und Herzfrequenz nicht auszuschließen. Eine weitere wesentliche Limitation dieser Arbeit besteht darin, dass Confounder wie Atmung, Blutdruckschwankungen, Elektrolyt- und Hormonspiegel, Ausmaße der Tagesaktivitäten sowie die durchlaufenen Schlafstadien unberücksichtigt blieben. Vor allem eine niedrige Atemfrequenz könnte dabei phasenweise für einen starken Abfall der HF power verantwortlich sein und einen HRV-Sättigungseffekt verursachen (Hayano & Yuda, 2019). Zudem wurden in dieser Arbeit nur zwei Langzeit-EKGs pro Patient mit einer *Anorexia nervosa* und je ein Langzeit-EKG bzw. eine IBI-Aufnahme pro Kontrolle und HCN4-Mutationsträger ausgewertet. Für zukünftige Arbeiten empfiehlt sich das Berechnen von 2- oder 3-Tagesdurchschnittswerten. In dieser Arbeit wurde weiterhin davon ausgegangen, dass prinzipiell die HRV-IBI-Beziehung quadratisch mit einem aufsteigenden und absteigenden Schenkel ist. Allerdings ist es nicht unwahrscheinlich, dass die HRV-IBI-Beziehung individuell unterschiedlich ausfällt und folglich nicht für jedes Individuum anhand einer quadratischen Funktion beschrieben werden kann.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der retrospektiv angelegten Studie war es, Interbeat-Intervall (IBI), Herzratenvariabilität (HRV) sowie ihre gegenseitige Beziehung bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa*, bradykarden Patienten mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation und Kontrollen zu untersuchen und zu vergleichen. Die Haupthypothese lautete, dass die bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* oft zu beobachtenden Bradykardien durch neurale Mechanismen verursacht werden. Daher nahmen wir an, dass ein HRV-Sättigungseffekt

der HRV/IBI-Beziehung infolge einer anhaltenden parasymphatischen Kontrolle des Sinusknotenareals lediglich bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* nachzuweisen ist.

Um die aufgestellten Hypothesen zu überprüfen wurden Patienten mit einer *Anorexia nervosa* im Alter zwischen 12 und 16 Jahren in die Studie eingeschlossen (N = 20). Es wurde eine Matched-pair-Gruppe mit gesunden Kindern und Jugendlichen erstellt (N = 20). Weiterhin wurden vier Patienten mit einer HCN4-Mutation eingeschlossen. Es wurden nächtliche HRV-Parameter in 5-Minuten Sequenzen berechnet und grafisch gegen die korrespondierenden IBIs aufgetragen. Anschließend wurden quadratische und lineare Funktionen angepasst. HRV, IBI sowie ihre gegenseitige Beziehung wurden weiterhin durch statistische Testverfahren untersucht.

Die aufgestellte Haupthypothese konnte in dieser Arbeit nicht verifiziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass ein HRV-Sättigungseffekt sowohl bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* als auch bei Patienten mit einer HCN4-Mutation nachweisbar ist. Im Gegensatz dazu zeigten fast alle Kontrollen kaum Zeichen eines HRV-Sättigungseffektes. Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die weitverbreitete Theorie eines erhöhten Vagotonus als neurale Ursache einer Bradykardie bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* möglicherweise unzulänglich ist. In dieser Arbeit wurde verdeutlicht, dass sowohl neurale als auch nicht-neurale Mechanismen wie eine HCN4-Herunterregulierung für die Bradykardie bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* verantwortlich sein könnten. Möglicherweise tritt der HRV-Sättigungseffekt bei niedrigen Herzfrequenzen zudem unabhängig von dem der Bradykardie zugrundeliegenden Mechanismus auf. Für die Klärung des Mechanismus der HRV-Sättigung bedarf es allerdings dringend weiterer Untersuchungen. Zukünftige Studien, welche die Ursachen der Bradykardie bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* erforschen, könnten letztlich zur Entwicklung von zielgerichteten Therapien, die die Prognose von Patienten mit einer *Anorexia nervosa* deutlich verbessern, beitragen.

Weiterhin wurde durch die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie gezeigt, dass die Herzfrequenz während einer Refeeding-Therapie zunimmt und sich als zuverlässiger Verlaufparameter eignen könnte. Mit dem Nachweis eines HRV-Sättigungseffektes bei Patienten mit einer *Anorexia nervosa* sowie Patienten mit einer HCN4-Mutation wurde

zudem verdeutlicht, dass es sich bei HRV-Parametern nicht – wie von einigen Wissenschaftlern gemutmaßt – um Surrogatparameter der Herzfrequenz handelt.

6. Literaturverzeichnis

Im Text verwendetes Kurzzitat	Vollzitat
Afshin et al.	Collaborators, G. B. D. O., Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K. & Murray, C. J. L. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 377(1), 13–27. doi:10.1056/NEJMoa1614362
Agelink et al., 2002	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. <i>Psychiatry Research</i> , 113(1), 139–149. doi:https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00225-1
Akselrod et al., 1981	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. <i>Science</i> , 213(4504), 220–222. doi:10.1126/science.6166045
Alig et al., 2009	Alig, J., Marger, L., Mesirca, P., Ehmke, H., Mangoni, M. E. & Isbrandt, D. (2009). Control of heart rate by cAMP sensitivity of HCN channels. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 106(29), 12189–12194. doi:10.1073/pnas.0810332106
Arai et al., 1989	Arai, Y., Saul, J. P., Albrecht, P., Hartley, L. H., Lilly, L. S., Cohen, R. J. & Colucci, W. S. (1989). Modulation of cardiac autonomic

- activity during and immediately after exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 256(1), H132-H141.
- Arcelus et al., 2011
Arcelus, J., Mitchell, A. J., Wales, J. & Nielsen, S. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*, 68(7), 724–731.
doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.74
- Baran, Weltzin & Kaye, 1995
Baran, S. A., Weltzin, T. E. & Kaye, W. H. (1995). Low discharge weight and outcome in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*, 152(7), 1070–1072. doi:10.1176/ajp.152.7.1070
- Barbarich-Marsteller, Foltin & Walsh, 2011
Barbarich-Marsteller, N. C., Foltin, R. W. & Walsh, B. T. (2011). Does anorexia nervosa resemble an addiction? *Curr Drug Abuse Rev*, 4(3), 197–200. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999694>
- Baruscotti, Bucchi & Difrancesco, 2005
Baruscotti, M., Bucchi, A. & Difrancesco, D. (2005). Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current. *Pharmacol Ther*, 107(1), 59–79.
doi:10.1016/j.pharmthera.2005.01.005
- Baumann, Rakowski & Buchhorn, 2018
Baumann, C., Rakowski, U. & Buchhorn, R. (2018). Omega-3 Fatty Acid Supplementation Improves Heart Rate Variability in Obese Children. *International Journal of Pediatrics*. 2018, 5. doi:10.1155/2018/8789604
- Baumann, Willaschek & Buchhorn, 2019
Baumann, C., Willaschek, C. & Buchhorn, R. (2019). Heart rate regulation in patients with anorexia nervosa. *PsyArXiv*.
doi:<https://doi.org/10.31234/osf.io/qqgz4>

- Becker, Gilman & Burwell, 2005 Becker, A. E., Gilman, S. E. & Burwell, R. A. (2005). Changes in prevalence of overweight and in body image among Fijian women between 1989 and 1998. *Obes Res*, 13(1), 110–117. doi:10.1038/oby.2005.14
- Bemporad, 1996 Bemporad, J. R. (1996). Self-starvation through the ages: Reflections on the pre-history of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 19(3), 217–237.
- Berger, Saul & Cohen, 1989 Berger, R. D., Saul, J. P. & Cohen, R. J. (1989). Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 256(1), H142-H152. doi:10.1152/ajpheart.1989.256.1.H142
- Berntson et al., 1993 Berntson, G. G., Cacioppo, J. T. & Quigley, K. S. (1993). Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*, 30(2), 183–196.
- Billman, 2017a Billman, G. E. (2017a). Last Word on Point:Counterpoint. 123(3), 695–695. doi:10.1152/jappphysiol.00495.2017
- Billman, 2017b Billman, G. E. (2017b). Rebuttal from Billman on Point:Counterpoint: Exercise training-induced bradycardia. 123(3), 690–691. doi:10.1152/jappphysiol.00607.2017
- Bobkowski et al., 2017 Bobkowski, W., Stefaniak, M. E., Krauze, T., Gendera, K., Wykretowicz, A., Piskorski, J. & Guzik, P. (2017). Measures of heart rate variability in 24-h ECGs depend on age but not gender of healthy children. *Frontiers in*

- Physiology, 8, 311.
doi:10.3389/fphys.2017.00311
- Bogdanov, K. Y., Vinogradova, T. M. & Lakatta, E. G. (2001). Sinoatrial nodal cell ryanodine receptor and Na⁺-Ca²⁺ exchanger. *Circ Res*, 88(12), 1254–1258. doi:10.1161/hh1201.092095
- Boyett, M., Wang, Y. & D'Souza, A. (2019). CrossTalk opposing view: Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic responsiveness is fundamentally flawed. *The Journal of physiology*, 597(10), 2599–2601. doi:10.1113/JP277501
- Boyett, M. R. (2017). Last Word on Point:Counterpoint. 123(3), 694–694. doi:10.1152/jappphysiol.00542.2017
- Boyett, M. R., Wang, Y., Nakao, S., Ariyaratnam, J., Hart, G., Monfredi, O. & D'Souza, A. (2017). Point: Exercise training-induced bradycardia is caused by changes in intrinsic sinus node function. 123(3), 684–685.
- Brown, H. F., DiFrancesco, D. & Noble, S. J. (1979). How does adrenaline accelerate the heart? *Nature*, 280(5719), 235–236. doi:10.1038/280235a0
- Brumberg, J. J. (1994). *Todeshunger: Die Geschichte der Anorexia Nervosa vom Mittelalter bis heute*: Campus Verlag.
- Buchhorn, Reiner & Rakowski, Ulla & Baumann, Christoph. (2019). *The Development of Heart Rate Variability in Childhood-Insights into the Biology of Heart Rate Regulation*.

- Journal of Heart Health. 5. doi: 10.16966/2379-769X.151.
- Buchhorn, Buchhorn, R., Baumann, C., & Willaschek, C. (2019). Alleviation of arrhythmia burden in children with frequent idiopathic premature ventricular contractions by omega-3-fatty acid supplementation. *International Journal of Cardiology*, 291, 52–56. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.054
- Baumann & Willaschek, 2019
- Chamberlain, Turner & Sneddon, Chamberlain, D. A., Turner, P. & Sneddon, J. M. (1967). Effects of atropine on heart-rate in healthy man. *Lancet*, 2(7505), 12-15. doi:10.1016/s0140-6736(67)90057-8
- 1967
- Couturier & Lock, 2006 Couturier, J. L. & Lock, J. (2006). Denial and minimization in adolescents with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 39(3), 212–216. doi:10.1002/eat.20241
- D'Souza et al., 2014 D'Souza, A., Bucchi, A., Johnsen, A. B., Logantha, S. J., Monfredi, O., Yanni, J. & Boyett, M. R. (2014). Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun*, 5, 3775. doi:10.1038/ncomms4775
- D'Souza, Sharma & Boyett, 2015 D'Souza, A., Sharma, S. & Boyett, M. R. (2015). CrossTalk opposing view: bradycardia in the trained athlete is attributable to a downregulation of a pacemaker channel in the sinus node. *The Journal of physiology*, 593(8), 1749–1751. doi:10.1113/jphysiol.2014.284356
- de Geus et al., 2018 de Geus, E. J. C., Gianaros, P. J., Brindle, R. C., Jennings, J. R. & Berntson, G. G. (2018) Should

- heart rate variability be “corrected” for heart rate? Biological, quantitative, and interpretive considerations. *0(0)*, e13287.
doi:doi:10.1111/psyp.13287
- Dell'Osso et al., 2016
Dell'Osso, L., Abelli, M., Carpita, B., Pini, S., Castellini, G., Carmassi, C. & Ricca, V. (2016). Historical evolution of the concept of anorexia nervosa and relationships with orthorexia nervosa, autism, and obsessive-compulsive spectrum. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *12*, 1651–1660.
doi:10.2147/NDT.S108912
- Dewland et al., 2007
Dewland, T. A., Androne, A. S., Lee, F. A., Lampert, R. J., & Katz, S. D. (2007). Effect of acetylcholinesterase inhibition with pyridostigmine on cardiac parasympathetic function in sedentary adults and trained athletes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *293(1)*, H86-92. doi:10.1152/ajpheart.01339.2006
- DiFrancesco, 2006
DiFrancesco, D. (2006). Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res*, *53(5)*, 399–406. doi:10.1016/j.phrs.2006.03.006
- DiFrancesco et al., 1986
DiFrancesco, D., Ferroni, A., Mazzanti, M. & Tromba, C. (1986). Properties of the hyperpolarizing-activated current (if) in cells isolated from the rabbit sino-atrial node. *J Physiol*, *377*, 61–88.
doi:10.1113/jphysiol.1986.sp016177
- Drezner et al. , 2017
Drezner, J. A., Sharma, S., Baggish, A., Papadakis, M., Wilson, M. G., Prutkin, J. M., Corrado, D. (2017). International criter

- ia for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement. *Br J Sports Med*, 51, 704-731.
- Eckberg, 1983
Eckberg, D. L. (1983). Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 54(4), 961–966. doi:10.1152/jappl.1983.54.4.961
- Eckberg, 2003
Eckberg, D. L. (2003). The human respiratory gate. *J Physiol*, 548(Pt 2), 339–352. doi:10.1113/jphysiol.2002.037192
- El Ghoch et al., 2014
El Ghoch, M., Milanese, C., Calugi, S., Pellegrini, M., Battistini, N. C. & Dalle Grave, R. (2014). Body composition, eating disorder psychopathology, and psychological distress in anorexia nervosa: a longitudinal study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 99(4), 771–778. doi:10.3945/ajcn.113.078816
- Emborg, 1999
Emborg, C. (1999). Mortality and causes of death in eating disorders in Denmark 1970–1993: A case register study. *International Journal of Eating Disorders*, 25(3), 243–251. doi:doi:10.1002/(SICI)1098-108X(199904)25:3<243::AID-EAT1>3.0.CO;2-2
- Fagard, 2003
Fagard, R. (2003). Athlete’s heart. *Heart*, 89, 1455-1461.
- Fichter, Quadflieg & Hedlund, 2006
Fichter, M. M., Quadflieg, N. & Hedlund, S. (2006). Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 39(2), 87–100. doi:10.1002/eat.20215

- Fouad et al.,1984
 Fouad, F. M., Tarazi, R. C., Ferrario, C. M., Fighaly, S. & Alicandri, C. (1984). Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol*, 246(6 Pt 2), H838-842.
 doi:10.1152/ajpheart.1984.246.6.H838
- Galetta et al., 2003
 Galetta, F., Franzoni, F., Prattichizzo, F., Rolla, M., Santoro, G. & Pentimone, F. (2003). Heart rate variability and left ventricular diastolic function in anorexia nervosa. *J Adolesc Health*, 32(6), 416–421. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12782452>
- Garber et al., 2016
 Garber, A. K., Sawyer, S. M., Golden, N. H., Guarda, A. S., Katzman, D. K., Kohn, M. R. & Redgrave, G. W. (2016). A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 49(3), 293–310. doi:10.1002/eat.22482
- Gąsior et al., 2016
 Gąsior, J. S., Sacha, J., Jeleń, P. J., Zieliński, J. & Przybylski, J. (2016). Heart rate and respiratory rate influence on heart rate variability repeatability: effects of the correction for the prevailing heart rate. *Frontiers in Physiology*, 7, 356–356. doi:10.3389/fphys.2016.00356
- Gekle, 2015
 Gekle, M. E. W., Gründer, S., Petersen, M. & Schwab, A. (2015). *Taschenlehrbuch Physiologie*.
- Goldberger et al., 2001
 Goldberger, J. J., Challapalli, S., Tung, R., Parker, M. A. & Kadish, A. H. (2001). Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation*, 103(15), 1977–1983.

- Golden et al., 2015 Golden, N. H., Katzman, D. K., Sawyer, S. M., Ornstein, R. M., Rome, E. S., Garber, A. K. & Kreipe, R. E. (2015). Update on the medical management of eating disorders in adolescents. *J Adolesc Health*, 56(4), 370–375. doi:10.1016/j.jadohealth.2014.11.020
- Goldstein et al., 2011 Goldstein, D. S., Benthó, O., Park, M.-Y. & Sharabi, Y. (2011). LF power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Experimental physiology*, 96(12), 1255–1261. doi:10.1113/expphysiol.2010.056259
- Gonzalez, Kohn & Clarke, 2007 Gonzalez, A., Kohn, M. R. & Clarke, S. D. (2007). Eating disorders in adolescents. *Aust Fam Physician*, 36(8), 614–619.
- Goodman, Heshmati & Koupil, 2014 Goodman, A., Heshmati, A. & Koupil, I. (2014). Family history of education predicts eating disorders across multiple generations among 2 million Swedish males and females. *PLoS One*, 9(8), e106475. doi:10.1371/journal.pone.0106475
- Gordan, Gwathmey & Xie, 2015 Gordan, R., Gwathmey, J. K. & Xie, L.-H. (2015). Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World journal of cardiology*, 7(4), 204–214. doi:10.4330/wjc.v7.i4.204
- Grossman & Taylor, 2007 Grossman, P. & Taylor, E. W. (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and

- biobehavioral functions. *Biol Psychol*, 74(2), 263–285. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.11.014
- Gull, 1997
Gull, W. W. (1997). Anorexia nervosa (apepsia hysterica, anorexia hysterica). 1868. *Obes Res*, 5(5), 498–502. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9385628>
- Harzheim et al., 2008
Harzheim, D., Pfeiffer, K. H., Fabritz, L., Kremmer, E., Buch, T., Waisman, A. & Seifert, R. (2008). Cardiac pacemaker function of HCN4 channels in mice is confined to embryonic development and requires cyclic AMP. *Embo j*, 27(4), 692–703. doi:10.1038/emboj.2008.3
- Hategan et al., 2017
Hategan, L., Csányi, B., Ördög, B., Kákonyi, K., Tringer, A., Kiss, O. & Sepp, R. (2017). A novel ‘splice site’ HCN4 Gene mutation, c.1737+1 G>T, causes familial bradycardia, reduced heart rate response, impaired chronotropic competence and increased short-term heart rate variability. *International Journal of Cardiology*, 241, 364–372. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.058>
- Hayano et al., 2001
Hayano, J., Mukai, S., Fukuta, H., Sakata, S., Ohte, N. & Kimura, G. (2001). Postural response of low-frequency component of heart rate variability is an increased risk for mortality in patients with coronary artery disease. *Chest*, 120(6), 1942–1952. doi:10.1378/chest.120.6.1942
- Hayano et al., 1991
Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, A., Yamada, M., Mukai, S., Fujinami, T. & Takata, K. (1991). Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal

- subjects. *Am J Cardiol*, 67(2), 199–204.
doi:10.1016/0002-9149(91)90445-q
- Hayano & Yasuma, 2003 Hayano, J. & Yasuma, F. (2003). Hypothesis: respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system. *Cardiovasc Res*, 58(1), 1–9.
- Hayano & Yuda, 2019 Hayano, J. & Yuda, E. (2019). Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *Journal of Physiological Anthropology*, 38(1), 3. doi:10.1186/s40101-019-0193-2
- Herpertz, Zwaan & Zipfel, 2015 Herpertz, S., Zwaan, M. d. & Zipfel, S. (2015). *Handbuch Essstörungen und Adipositas (Vol. 2)*.
- Herrmann et al., 2007 Herrmann, S., Stieber, J., Stockl, G., Hofmann, F. & Ludwig, A. (2007). HCN4 provides a 'depolarization reserve' and is not required for heart rate acceleration in mice. *Embo j*, 26(21), 4423–4432. doi:10.1038/sj.emboj.7601868
- Huang et al., 2018 Huang, M., Shah, A., Su, S., Goldberg, J., Lampert, R. J., Levantsevych, O. M. & Vaccarino, V. (2018). Association of depressive symptoms and heart rate variability in Vietnam war-era twins: A longitudinal twin difference study. *JAMA Psychiatry*, 75(7), 705–712.
doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0747
- Hüser, Blatter & Lipsius, 2000 Hüser, J., Blatter, L. A. & Lipsius, S. L. (2000). Intracellular Ca²⁺ release contributes to automaticity in cat atrial pacemaker cells. *The Journal of physiology*, 524 Pt 2(Pt 2), 415–422.
doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00415.x

- Jones, Wang & Jordan, 1998 Jones, J. F., Wang, Y. & Jordan, D. (1998). Activity of C fibre cardiac vagal efferents in anaesthetized cats and rats. *The Journal of physiology*, 507(3), 869–880.
- Joung et al., 2010 Joung, B., Lin, S. F., Chen, Z., Antoun, P. S., Maruyama, M., Han, S. & Das, M. K. (2010). Mechanisms of sinoatrial node dysfunction in a canine model of pacing-induced atrial fibrillation. *Heart rhythm*, 7(1), 88–95. doi:10.1016/j.hrthm.2009.09.018
- Kächele et al., 2001 Kächele, H., Kordy, H., Richard, M. & Tr-Eat, R. G. (2001). Therapy amount and outcome of inpatient psychodynamic treatment of eating disorders in Germany: data from a multicenter study. *Psychotherapy Research*, 11(3), 239–257. doi:10.1080/713663982
- Kamath, 2012 Kamath, M. V., Watanabe, M. A. & Upton, A. R. M. (2012). *Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis: Clinical Applications*: CRC Press
- Katona & Jih, 1975 Katona, P. G. & Jih, F. (1975). Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *Journal of Applied Physiology*, 39(5), 801–805. doi:10.1152/jappl.1975.39.5.801
- Kazmi et al., 2016 Kazmi, S. Z. H., Zhang, H., Aziz, W., Monfredi, O., Abbas, S. A., Shah, S. A. & Butt, W. H. (2016). Inverse correlation between heart rate variability and heart rate demonstrated by linear and nonlinear analysis. *PLoS One*, 11(6), e0157557. doi:10.1371/journal.pone.0157557

- Kitsantas, Gilligan & Kamata, 2003
 Kitsantas, A., Gilligan, T. D. & Kamata, A. (2003). College women with eating disorders: self-regulation, life satisfaction, and positive/negative affect. *The Journal of Psychology*, 137(4), 381–395.
 doi:10.1080/00223980309600622
- Kiviniemi et al., 2004
 Kiviniemi, A. M., Hautala, A. J., Seppanen, T., Makikallio, T. H., Huikuri, H. V. & Tulppo, M. P. (2004). Saturation of high-frequency oscillations of R-R intervals in healthy subjects and patients after acute myocardial infarction during ambulatory conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287(5), H1921-1927.
 doi:10.1152/ajpheart.00433.2004
- Kog & Vandereycken, 1985
 Kog, E. & Vandereycken, W. (1985). Family characteristics of anorexia nervosa and bulimia: A review of the research literature. *Clinical Psychology Review*, 5(2), 159–180.
 doi:https://doi.org/10.1016/0272-7358(85)90020-0
- Kollai & Mizsei, 1990
 Kollai, M. & Mizsei, G. (1990). Respiratory sinus arrhythmia is a limited measure of cardiac parasympathetic control in man. *J Physiol*, 424, 329–342. doi:10.1113/jphysiol.1990.sp018070
- Krapivinsky et al., 1995
 Krapivinsky, G., Gordon, E. A., Wickman, K., Velimirović, B., Krapivinsky, L. & Clapham, D. E. (1995). The G-protein-gated atrial K⁺ channel IK_{ACh} is a heteromultimer of two inwardly rectifying K⁺-channel proteins. *Nature*, 374(6518), 135–141. doi:10.1038/374135a0
- Krauth, Buser & Vogel, 2002
 Krauth, C., Buser, K. & Vogel, H. (2002). How high are the costs of eating disorders – anorexia

- nervosa and bulimia nervosa – for German society? *Eur J Health Econ*, 3(4), 244–250. doi:10.1007/s10198-002-0137-2
- Lacey & Lacey, 1978 Lacey, B. C. & Lacey, J. I. (1978). Two-way communication between the heart and the brain. Significance of time within the cardiac cycle. *Am Psychol*, 33(2), 99–113.
- Lakatta et al., 2010 Lakatta, E. G., Maltsev, V. A. & Vinogradova, T. M. (2010). A coupled system of intracellular Ca²⁺ clocks and surface membrane voltage clocks controls the timekeeping mechanism of the heart's pacemaker. *Circ Res*, 106(4), 659–673. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.206078
- Lakatta & DiFrancesco, 2009 Lakatta, E. G. & DiFrancesco, D. (2009). What keeps us ticking: a funny current, a calcium clock, or both? *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 47(2), 157–170. doi:10.1016/j.yjmcc.2009.03.022
- Lasègue, 1873 Lasègue, E.-C. (1873). De l'anorexie hystérique. *Arch. gén. méd.*, 1, 385–403.
- Lehrer & Gevirtz, 2014 Lehrer, P. M. & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Frontiers in psychology*, 5, 756–756. doi:10.3389/fpsyg.2014.00756
- Licht et al., 2009 Licht, C. M. M., de Geus, E. J. C., van Dyck, R. & Penninx, B. W. J. H. (2009). Association between anxiety disorders and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *71(5)*, 508–518. doi:10.1097/PSY.0b013e3181a292a6
- Lock et al., 2013 Lock, J., Agras, W. S., Le Grange, D., Couturier, J., Safer, D. & Bryson, S. W. (2013). Do end of

- treatment assessments predict outcome at follow-up in eating disorders? *Int J Eat Disord*, 46(8), 771–778. doi:10.1002/eat.22175
- Lund et al., 2009
Lund, B. C., Hernandez, E. R., Yates, W. R., Mitchell, J. R., McKee, P. A. & Johnson, C. L. (2009). Rate of inpatient weight restoration predicts outcome in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 42(4), 301–305. doi:10.1002/eat.20634
- Madden et al. 2009
Madden, S., Morris, A., Zurynski, Y. A., Kohn, M. & Elliot, E. J. (2009). Burden of eating disorders in 5–13-year-old children in Australia. *Medical Journal of Australia*, 190(8), 410–414. doi:10.5694/j.1326-5377.2009.tb02487.x
- Malik et al., 2019
Malik, M., Hnatkova, K., Huikuri, H. V., Lombardi, F., Schmidt, G. & Zabel, M. (2019). CrossTalk proposal: Heart rate variability is a valid measure of cardiac autonomic responsiveness. *The Journal of physiology*, 597(10), 2595–2598. doi:10.1113/JP277500
- Maltsev & Lakatta, 2009
Maltsev, V. A. & Lakatta, E. G. (2009). Synergism of coupled subsarcolemmal Ca²⁺ clocks and sarcolemmal voltage clocks confers robust and flexible pacemaker function in a novel pacemaker cell model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 296(3), H594–615. doi:10.1152/ajpheart.01118.2008
- Maltsev & Lakatta, 2010
Maltsev, V. A. & Lakatta, E. G. (2010). Yin and yang of the cardiac pacemaker clock system in health and disease. *Heart rhythm*, 7(1), 96–98. doi:10.1016/j.hrthm.2009.11.001
- Martinmaki et al., 2006
Martinmaki, K., Rusko, H., Kooistra, L., Kettunen, J. & Saalasti, S. (2006).

- Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290(2), H640-647. doi:10.1152/ajpheart.00054.2005
- Mather & Thayer, 2018 Mather, M. & Thayer, J. F. (2018). How heart rate variability affects emotion regulation brain networks. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 19, 98–104. doi:https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.017
- Mazurak et al., 2011 Mazurak, N., Enck, P., Muth, E., Teufel, M. & Zipfel, S. (2011). Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: a review of the literature. *Eur Eat Disord Rev*, 19(2), 87–99. doi:10.1002/erv.1081
- Monfredi et al., 2014 Monfredi, O., Lyashkov, A. E., Johnsen, A.-B., Inada, S., Schneider, H., Wang, R. & Boyett, M. R. (2014). Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension*, 64(6), 1334–1343. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03782
- Monfredi, Maltsev & Lakatta., 2013 Monfredi, O., Maltsev, V. A. & Lakatta, E. G. (2013). Modern concepts concerning the origin of the heartbeat. *Physiology*, 28(2), 74–92. doi:10.1152/physiol.00054.2012
- Nagata et al., 2017 Nagata JM, Carlson JL, Kao JM, Golden NH, Murray SB, Peebles R. (2017). Characterization and correlates of exercise among adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*, 50, 1394-1403.

- Nilsson et al., 2007
 Nilsson, K., Abrahamsson, E., Torbiornsson, A. & Hägglöf, B. (2007). Causes of adolescent onset anorexia nervosa: patient perspectives. *Eat Disord*, 15(2), 125–133.
 doi:10.1080/10640260701190642
- Ohne Autor
 Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Circulation*, 93(5), 1043–1065.
- Pagani et al., 1986
 Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P. & Piccaluga, E. (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(2), 178–193.
- Palazzoli, 1985
 Palazzoli, M. S. (1985). Anorexia nervosa: A syndrome of the affluent society. *Journal of Strategic and Systemic Therapies*, 4(3), 12–16.
 doi:10.1521/jsst.1985.4.3.12
- Papadopoulos et al., 2018
 Papadopoulos, F. C., Ekbom, A., Brandt, L. & Ekselius, L. (2018). Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *British Journal of Psychiatry*, 194(1), 10–17. doi:10.1192/bjp.bp.108.054742
- Park & Thayer, 2014
 Park, G. & Thayer, J. F. (2014). From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Front Psychol*, 5, 278. doi:10.3389/fpsyg.2014.00278

- Pike & Dunne, 2015
Pike, K. M. & Dunne, P. E. (2015). The rise of eating disorders in Asia: a review. *Journal of Eating Disorders*, 3(1), 33. doi:10.1186/s40337-015-0070-2
- Plews et al., 2013
Plews, D. J., Laursen, P. B., Stanley, J., Kilding, A. E. & Buchheit, M. (2013). Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring. *Sports Med*, 43(9), 773–781. doi:10.1007/s40279-013-0071-8
- Pomeranz et al., 1985
Pomeranz, B., Macaulay, R., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D. & Cohen, R. J. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 248(1), H151-H153.
- Rocchetti, et al., 2000
Rocchetti, M., Malfatto, G., Lombardi, F. & Zaza, A. (2000). Role of the input/output relation of sinoatrial myocytes in cholinergic modulation of heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 11(5), 522–530.
- Sacha, 2013
Sacha, J. (2013). Why should one normalize heart rate variability with respect to average heart rate. *Front Physiol*, 4, 306. doi:10.3389/fphys.2013.00306
- Sakakibara et al., 2008
Sakakibara, M., Kanematsu, T., Yasuma, F. & Hayano, J. (2008). Impact of real-world stress on cardiorespiratory resting function during sleep in daily life. *Psychophysiology*, 45(4), 667–670.

- Sayers, 1973 Sayers, B. M. (1973). Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*, 16(1), 17–32. doi:10.1080/00140137308924479
- Schweizer et al., 2010 Schweizer, P. A., Duhme, N., Thomas, D., Becker, R., Zehelein, J., Draguhn, A. & Koenen, M. (2010). cAMP sensitivity of HCN pacemaker channels determines basal heart rate but is not critical for autonomic rate control. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 3(5), 542–552. doi:doi:10.1161/CIRCEP.110.949768
- Sesay et al.,2008 Sesay, M., Tazuin-Fin, P., Gosse, P., Ballanger, P. & Maurette, P. (2008). Real-time heart rate variability and its correlation with plasma catecholamines during laparoscopic adrenal pheochromocytoma surgery. *Anesth Analg*, 106(1), 164–170, table of contents. doi:10.1213/01.ane.0000289531.18937.0a
- Shaffer & Ginsberg, 2017 Shaffer, F. & Ginsberg, J. P. (2017). An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*, 5, 258–258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258
- Silverstein et al., 1986 Silverstein, B., Perdue, L., Peterson, B. & Kelly, E. (1986). The role of the mass media in promoting a thin standard of bodily attractiveness for women. *Sex Roles*, 14(9), 519–532. doi:10.1007/BF00287452
- Smink, van Hoeken & Hoek, 2012 Smink, F. R. E., van Hoeken, D. & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Current psychiatry reports*, 14(4), 406–414. doi:10.1007/s11920-012-0282-y

- Steinhausen, 2002 Steinhausen, H. C. (2002). The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry*, 159(8), 1284–1293. doi:10.1176/appi.ajp.159.8.1284
- Sullivan, 1995 Sullivan, P. F. (1995). Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*, 152(7), 1073–1074. doi:10.1176/ajp.152.7.1073
- Taylor, Jordan & Coote, 1999 Taylor, E. W., Jordan, D. & Coote, J. H. (1999). Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev*, 79(3), 855–916. doi:10.1152/physrev.1999.79.3.855
- Toulany et al., 2015 Toulany, A., Wong, M., Katzman, D. K., Akseer, N., Steinegger, C., Hancock-Howard, R. L. & Coyte, P. C. (2015). Cost analysis of inpatient treatment of anorexia nervosa in adolescents: hospital and caregiver perspectives. *CMAJ Open*, 3(2), E192-E197. doi:10.9778/cmajo.20140086
- Vandereycken, 2006 Vandereycken, W. (2006). Denial of illness in anorexia nervosa – a conceptual review: part 1 diagnostic significance and assessment. *European Eating Disorders Review*, 14(5), 341–351. doi:10.1002/erv.721
- Vandereycken & Deth, 1990 Vandereycken, W. & Deth, R. V. (1990). A tribute to Lasègue's description of anorexia nervosa (1873), with completion of its English translation. *British Journal of Psychiatry*, 157(6), 902–908. doi:10.1192/bjp.157.6.902
- Vinogradova et al., 2006 Vinogradova, T. M., Lyashkov, A. E., Zhu, W., Ruknudin, A. M., Sirenko, S., Yang, D. & Lakatta, E. G. (2006). High basal

- protein kinase A-dependent phosphorylation drives rhythmic internal Ca²⁺ store oscillations and spontaneous beating of cardiac pacemaker cells. *Circ Res*, 98(4), 505–514.
doi:10.1161/01.RES.0000204575.94040.d1
- Wentz et al., 2009
Wentz, E., Gillberg, I. C., Anckarsater, H., Gillberg, C. & Rastam, M. (2009). Adolescent-onset anorexia nervosa: 18-year outcome. *Br J Psychiatry*, 194(2), 168–174.
doi:10.1192/bjp.bp.107.048686
- Windle, 1933
Windle, W. F. (1933). Neurofibrillar development in the central nervous system of cat embryos between 8 and 12 mm long. *Journal of Comparative Neurology*, 58(3), 643–723.
- Woerwag-Mehta & Treasure, 2008
Woerwag-Mehta, S. & Treasure, J. (2008). Causes of anorexia nervosa. *Psychiatry*, 7(4), 147–151.
doi:https://doi.org/10.1016/j.mppsy.2008.02.010
- Wolfe & Gimby, 2003
Wolfe, B. E., & Gimby, L. B. (2003). Caring for the hospitalized patient with an eating disorder. *Nursing Clinics*, 38(1), 75–99.
doi:10.1016/S0029-6465(02)00064-6
- Yahalom et al., 2013
Yahalom, M., Spitz, M., Sandler, L., Heno, N., Roguin, N. & Turgeman, Y. (2013). The significance of bradycardia in anorexia nervosa. *International Journal of Angiology*, 22(02), 083-094. doi:10.1055/s-0033-1334138
- Yamamoto, Hughson & Peterson, 1991
Yamamoto, Y., Hughson, R. L. & Peterson, J. C. (1991). Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *Journal of Applied Physiology*, 71(3), 1136–1142.

Yasuhara et al., 2002

Yasuhara, D., Homan, N., Nagai, N., Naruo, T., Komaki, G., Nakao, K., & Nozoe, Sh. (2002). A significant nationwide increase in the prevalence of eating disorders in Japan: 1998-year survey. *International Congress Series*, 1241, 297–301. doi:[https://doi.org/10.1016/S0531-5131\(02\)00689-1](https://doi.org/10.1016/S0531-5131(02)00689-1)

Zaza & Lombardi, 2001

Zaza, A. & Lombardi, F. (2001). Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node. *Cardiovasc Res*, 50(3), 434–442. doi:10.1016/s0008-6363(01)00240-1

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell der atmungsabhängigen episodischen Freisetzung von Acetylcholin

Abbildung 2: Schrittmacherpotenzialverläufe

Abbildung 3: Stark vereinfachtes Schaubild der Interaktionen zwischen „Membrane clock“ und „Calcium clock“

Abbildung 4: Stark vereinfachtes Modell der Regulation von Respiratorischer Sinusarrhythmie und Grundniveau der Herzfrequenz

Abbildung 5: Modelle, die den Zusammenhang zwischen HRV, IBI, vagaler Aktivität und nicht-vagalen Faktoren beschreiben

Abbildung 6: Wirkung von ACh auf die diastolische Depolarisationsrate von Sinusknoten-Schrittmacherzellen

Abbildung 7: RR-Intervall eines EKGs

Abbildung 8: Beziehung zwischen pNN50 und IBI bei Patienten mit AN bei Aufnahme während der Refeeding Therapie und bei Kontrollen

Abbildung 9: Beziehung zwischen pNN50 und IBI bei einer 27-jährigen Patientin mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation

Abbildung 10: Beziehung zwischen pNN50 und IBI bei einer 23-jährigen Patientin mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation

Abbildung 11: Beziehung zwischen pNN50 und IBI bei einer 13-jährigen Patientin mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation

Abbildung 12: Beziehung zwischen pNN50 und IBI bei einem 22-jährigen Patienten mit einer HCN4 c.1737+1G>T-Mutation

Abbildung 13: Beziehung zwischen RR-Intervall und dem Quotienten von Körpergewicht und Körperoberfläche

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung durch Herrn Prof. Dr. Buchhorn angefertigt. Für die Vergabe des Themas sowie die Möglichkeit zur Mitarbeit bei anderen Projekten möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Buchhorn bedanken. Ebenso herzlicher Dank gebührt ihm und Herrn Dr. Willaschek für die gute Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit und die aus zahlreichen Diskussionen hervorgegangenen Anregungen. Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Caritas-Krankenhauses Bad Mergentheim, die die Patientenakten für meine Arbeit ausgesucht haben sowie an der hervorragenden Behandlung der Patienten und Kontrollen beteiligt waren. Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden und Kommilitonen für das Korrekturlesen bedanken.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name Christoph Baumann

Geburtsdatum 05. Oktober 1993

Geburtsort Würzburg

Ausbildung

09/2010-06/2013 **Allgemeine Hochschulreife**

Wirtschaftsgymnasium Tauberbischofsheim

10/2013-12/2019 **Studium der Humanmedizin**

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Praktisches Jahr

- 3. Terial Innere Medizin am Universitätsspital Zürich
- 2. Terial Anästhesiologie am Uniklinikum Würzburg
- 1. Terial Chirurgie am Uniklinikum Würzburg

12/2019 **Ärztliche Prüfung**

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Würzburg, 29.01.2020

