

Promotion

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
des Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim
Lehrklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Reiner Buchhorn**

**Der Einfluss der Ernährung auf das autonome Nervensystem – ein Modell
kindlicher Essstörungen**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Franziska Knecht geb. Hauk

aus Höpfingen

Würzburg, Dezember 2018

Referent: Professor Dr. med. Reiner Buchhorn, Chefarzt der
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Caritas-
Krankenhaus Bad Mergentheim, Lehrklinik der
Universität Würzburg

Korreferent: Professor Dr. med. Martin Faßnacht-Capeller,
Schwerpunktleiter Endokrinologie und Diabetologie
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universität
Würzburg

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Widmung

... für das Kind, das in jedem Erwachsenen steckt – insbesondere für Michael.

Inhaltsverzeichnis

Widmung	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	XIII
Abkürzungen/Akronyme	XIX
1 Einleitung	1
1.1 Ernährung	3
1.1.1 Ernährung und das autonome Nervensystem.....	7
1.1.2 Ernährungsstörungen und Essstörungen.....	7
1.1.2.1 Ernährung und Anorexia nervosa.....	9
1.1.2.2 Ernährung und Adipositas	10
1.2 Autonome Regulation am Herzen	12
1.2.1 Herzfrequenzvariabilität	14
1.2.1.1 Physiologie der Herzfrequenzvariabilität	16
1.2.1.2 Pathologische Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität ...	20
1.3 Anorexia nervosa	22
1.3.1 Definition und Epidemiologie	23
1.3.2 Pathogenese, Komplikationen und Prognose	24
1.3.3 Therapie.....	26
1.4 Adipositas	30
1.4.1 Definition.....	30
1.4.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	32
1.4.3 Komplikationen	33
1.4.4 Das Metabolische Syndrom	36
1.4.5 KIDS-Projekt.....	37
1.4.6 Therapie.....	38
2 Material und Methoden	39

2.1	Patientengruppen.....	39
2.1.1	Anorexia nervosa	40
2.1.2	Adipöse Kinder und Jugendliche.....	41
2.1.2.1	Metabolisches Syndrom	42
2.1.2.2	KIDS-Projekt und Ernährungsberatung	47
2.1.2.3	Omega-3-Fettsäuren	50
2.1.3	Normale Kontrollgruppen	51
2.1.4	Delta	55
2.2	HRV-Analyse	59
2.2.1	Methodische Grundlagen.....	59
2.2.1.1	Zeitbereichsanalyse	60
2.2.1.2	Frequenzbereichsanalyse	63
2.2.2	Überblick über die Interpretationsansätze der HRV-Parameter ..	68
2.3	Datenverarbeitung und -analyse	70
2.3.1	Excel	70
2.3.2	Statistische Methoden.....	70
3	Ergebnisse.....	75
3.1	Anorexia Nervosa.....	76
3.1.1	Anorexia nervosa gegen Kontrolle	76
3.1.1.1	Anorexia nervosa gegen Kontrolle – 24-Stunden-HRV	76
3.1.1.2	Anorexia nervosa gegen Kontrolle – zirkadiane HRV-Parameter 79	
3.1.2	Anorexia nervosa vor und nach Reefeeding	84
3.1.2.1	Anorexia nervosa – 24-Stunden-HRV vor/nach Reefeeding	84
3.1.2.2	Anorexia nervosa – zirkadiane HRV-Parameter im Vergleich vor/nach Reefeeding.....	87
3.2	Adipositas	97
3.2.1	Grundgesamtheit Adipositas	97
3.2.1.1	Labor Adipositas im Vergleich zur Kontrolle	97

3.2.1.2	HRV-Daten Adipositas gegen Kontrolle	100
3.2.2	Metabolisches Syndrom.....	104
3.2.2.1	Labor Metabolisches Syndrom gegen Kontrolle	104
3.2.2.2	HRV-Daten Metabolisches Syndrom gegen Kontrolle	108
3.2.2.3	Metabolisch gesunde, adipöse Kinder im Vergleich zu adipösen Kindern mit Metabolischem Syndrom – Labor und HRV.....	112
3.2.2.4	Metabolisches Syndrom – zirkadiane HRV-Parameter	114
3.2.3	KIDS	117
3.2.3.1	KIDS – 24-Stunden-HRV.....	118
3.2.3.2	KIDS – zirkadiane HRV-Parameter	123
3.2.4	Omega-3-Fettsäuren und Ernährungsberatung	129
3.3	Delta.....	134
4	Diskussion.....	143
4.1	Körpergewichtsregulation und autonomes Nervensystem	143
4.1.1	Effekte von Körpergewichtsveränderungen auf das autonome Nervensystem.....	145
4.1.2	Kernaussage des pathophysiologischen Modells: Der Einfluss der Ernährung auf das autonome Nervensystem.....	149
4.2	Beispiel Adipositas: Die autonome Regulationsstörung als Ursache kardiovaskuläre Erkrankungen im Langzeitverlauf.....	153
4.2.1	Das autonome Nervensystem beim Metabolischen Syndrom... ..	154
4.2.2	Therapiemonitoring bei Adipositas mit der 24 h-HRV	157
4.3	Beispiel Anorexia Nervosa: Die autonome Regulationsstörung im Zusammenhang mit der dysfunktionalen, emotionalen Regulation bei Magersucht	159
4.3.1	Hungerverhalten als Stressbewältigung?.....	161
4.3.2	Nächtliche Vagotonie bleibt bestehen.....	164
4.3.3	Therapiemonitoring bei Anorexia Nervosa mit der 24 h-HRV-Analyse	164

4.4	Therapeutische Konsequenzen	166
4.4.1	Refeeding nach dem modifizierten NICE-Protokoll erfolgreich .	166
4.4.2	Aussicht auf neue Therapieansätze mit Omega-3-Fettsäuren und Betablockern.....	167
4.5	Stärken und Schwächen	170
5	Zusammenfassung	173
6	Literaturverzeichnis.....	175
	Anhang.....	225
	Danksagung.....	249
	Lebenslauf	250

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1:	Vereinfachte Darstellung der Energiebilanz aus Ernährung (Energiezufuhr) und Gesamtverbrauch (Thermogenese, physikalische Aktivität und Grundumsatz): eine positive Bilanz (grün d. h. Gewichtszunahme) resultiert aus einem Übermaß an Kalorien, bei Kalorienrestriktion ist die Bilanz negativ (rot d. h. Gewichtsabnahme).....	5
Abbildung 2-1:	Punktediagramm aus den Veränderungen von BMI und der mittleren Herzfrequenz in 24 Stunden der Gruppen Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot).....	57
Abbildung 2-2:	Bedeutung einzelner HRV-Parameter in Bezug auf das Autonome Nervensystem und Ernährung bzw. Metabolismus (Grundumsatz und Thermogenese).....	68
Abbildung 3-1:	24 h-FFT von 26 Patienten mit Anorexia nervosa vor (ANO 1) und nach (ANO 2) Refeeding; Differenz TP – (VLF + LF + HF) als ULF bezeichnet.....	85
Abbildung 3-2:	Herzfrequenz im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (rote Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.....	95
Abbildung 3-3:	RMSSD im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (rote Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.	96
Abbildung 3-4:	Referenzbereich für einige Stoffwechselfparameter (als Linie, min. und max. Endpunkte), im Vergleich zu MW ± SD der Adipositas Grundgesamtheit (als Balken dargestellt). Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Nüchternblutzucker in mg/dl, Insulin in mU/l angegeben...	100
Abbildung 3-5:	Herzfrequenz über 24 Stunden im Vergleich von den Einzelgruppen des MS sowie Normbereich (grau hinterlegt) der Kontrollgruppe.	115

Abbildung 3-6:	TP über 24 Stunden im Vergleich von den Einzelgruppen des MS sowie Normbereich (grau hinterlegt) der Kontrollgruppe.	115
Abbildung 3-7:	HF über 24 Stunden im Vergleich von den Einzelgruppen des MS sowie Normbereich (grau hinterlegt) der Kontrollgruppe.	116
Abbildung 3-8:	pNN50 über 24 Stunden im Vergleich von den Einzelgruppen des MS sowie Normbereich (grau hinterlegt) der Kontrollgruppe.	116
Abbildung 3-9:	RMSSD über 24 Stunden im Vergleich von den Einzelgruppen des MS sowie Normbereich (grau hinterlegt) der Kontrollgruppe.	117
Abbildung 3-10:	Herzfrequenz über 24 Stunden im Vergleich von Kids 1, Kids 2 und gesunder Kontrollgruppe (grauer Bereich).....	123
Abbildung 3-11:	RMSSD über 24 Stunden im Vergleich von Kids 1, Kids 2 und gesunder Kontrollgruppe (grauer Bereich).....	124
Abbildung 3-12:	Total Power über 24 Stunden im Vergleich von Kids 1, Kids 2 und gesunder Kontrollgruppe (grauer Bereich).....	125
Abbildung 3-13:	Punktediagramm aus den Veränderungen von BMI und der mittleren Herzfrequenz in 24 h von Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot).....	138
Abbildung 3-14:	Punktediagramm aus den Veränderungen von BMI und der nächtlichen Herzfrequenz in 24 h von Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot).....	138
Abbildung 3-15:	Punktediagramm aus den Veränderungen von BMI und RMSSD der Gruppen Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot).	139
Abbildung 3-16:	Punktediagramm aus den Veränderungen von BMI und SDNN der Gruppen Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot).	139

- Abbildung 3-17: Punktediagramm aus den Veränderungen von Herzfrequenz Nacht und SDNN der Gruppen Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot) 140
- Abbildung 3-18: Absolute SDNN-Änderung im Kreisdiagramm: Anteil des physiologisch zu erwartenden Alterseffekts (hellgrau, 2) am aus einer Intervention gewonnenen Therapieeffekt auf die HRV-Änderung (dunkelgrau, 1) bei Anorexia nervosa und Adipositas. 141
- Abbildung 4-1: Powerspektrum und Herzfrequenz von Anorexia nervosa, gesunder Kontrolle (n = 82), Übergewicht/Adipositas (metabolisch gesund, Monitor-Level, Metabolisches Syndrom) mit tendenziellem Abfall der HRV und Zunahme der Herzfrequenz von links (Anorexia nervosa) nach rechts (Adipositas mit Metabolischem Syndrom) bei konstantem HF/LF-Verhältnis. Modifiziert nach Buchhorn 2016, vgl. Abbildung A-12. 144
- Abbildung 4-2: Therapieeffekt durch Kalorienzufuhr oder -reduktion auf die nächtliche Herzfrequenz (x-Achse) und die SDNN (y-Achse) am Beispiel von Anorexia nervosa (ANO) und Adipositas (exemplarisch KIDS). Die schwarzen Punkte repräsentieren den Normbereich der gesunden Kontrolle als $MW \pm SD$ ohne zeitlichen Aspekt. Die Startpunkte (vor Therapiebeginn) und die Richtung der Veränderung von SDNN und nächtlicher Herzfrequenz sind für Adipositas nach 6 Monaten Kalorienreduktion (rot) und ANO nach ca. 4 Wochen Kalorienzufuhr (blau) in Pfeilform dargestellt. Der Therapieeffekt (grüner Bereich) betont die Verbesserung der HRV-Parameter in Richtung Kontrolle. Die Länge des Pfeils spiegelt die Stärke der Veränderung wider, nicht den zeitlichen Verlauf. 147
- Abbildung 4-3: Physiologisches Modell der autonomen Regulation, illustriert als Waage. Im metabolen Normalzustand (Normalgewicht,

	adäquater Grundumsatz) kann das autonome Nervensystem nach Bedarf reguliert werden: es liegt eine gesunde Herzfrequenzvariabilität (HRV) vor. Ernährungseinflüsse bewirken eine vertikale Verschiebung (HRV als Farbverlauf – ausgewogen, gelbgrün) und Kippung der Waage horizontal (autonome Regulation – im Gleichgewicht, schwarz). 150
Abbildung 4-4:	Pathophysiologisches Modell autonomer Regulationsstörungen bei Anorexia nervosa und Adipositas, sympatho-vagale Imbalance illustriert als Waage. Metaboler Zustand ist auf vertikaler Achse verschoben (Kalorienzufuhr bedingt Änderungen von Grundumsatz und Körpergewicht). GU = Grundumsatz, HRV = Herzfrequenzvariabilität..... 151
Abbildung 4-5:	HRV-Veränderung unter Refeeding in % vom Ausgangswert. Überlappende farbliche Zuordnung der verschiedenen HRV-Parameter zu Parasympathikus, Grundumsatz/Thermogenese und Sympathikus (vereinfacht dargestellt, vgl. Abbildung 2-2). 160
Abbildung A-1:	Total Index im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich..... 225
Abbildung A-2:	Standard Deviation im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich..... 225
Abbildung A-3:	pNN50 im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich. 226
Abbildung A-4:	Mittlere NN im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich..... 226
Abbildung A-5:	HF/LF im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich. 227

Abbildung A-6:	HF _n [n. u.] im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.....	227
Abbildung A-7:	LF _n im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.	228
Abbildung A-8:	HF im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.	228
Abbildung A-9:	LF im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.	229
Abbildung A-10:	VLF im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.	229
Abbildung A-11:	Total Power im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.....	230
Abbildung A-12:	Spektrumabbildung mit Herzfrequenz-Darstellung von Anorexia nervosa, Konstitutionelles Untergewicht, gesunde Kontrolle, Übergewicht (metabolisch gesund, Monitor Level, Metabolisches Syndrom) mit tendenziellem Abfall der HRV und Zunahme der Herzfrequenz von links (Anorexia nervosa) nach rechts (Adipositas mit Metabolischem Syndrom) bei konstantem HF/LF-Verhältnis. Quelle: Buchhorn, R. (2016), Powerspektrum, eigene Original-Abbildung, unveröffentlicht, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin.....	248

Tabellenverzeichnis

Tbl. 2-1:	Definition des Metabolischen Syndroms anhand der Kriterien Adipositas, Blutdruck, Blutfette und Blutzucker/Insulin. Gruppe Monitor-Level und Action-Level. Modifiziert nach Ahrens et al. 2014. [8, S6] 43
Tbl. 2-2:	KIDS-Schulungsprogramm, unterteilt in Gruppe 1 bis 3 (Kids 1, 2 und 3). 50
Tbl. 2-3:	Geschlechtsverteilung und Alter der Gruppen Anorexia nervosa (ANO) und ANO-Kontrolle..... 52
Tbl. 2-4:	Geschlechtsverteilung und Alter von gesunder Kontrolle und den Einzelgruppen des Metabolischen Syndroms. 53
Tbl. 2-5:	Alter der Kinder des KIDS-Schulungsprogramms, unterteilt in Gruppe 1 bis 3 (Kids 1, 2 und 3), Kids 1–3 und der KIDS-Kontrollen. 54
Tbl. 2-6:	Geschlechtsverteilung und Alter der Delta-Gruppen Adipositas und Anorexia nervosa. 56
Tbl. 2-7:	Kreuztabelle Δ Herzfrequenz und Δ BMI. 58
Tbl. 2-8:	24 h-Parameter der HRV in der time domain Analyse: SDNN, SDANN, SD, RMSSD und TI; *vereinfacht; modifiziert nach Birkhofer et al. 2005. [31, S. 194] 63
Tbl. 2-9:	HRV-Parameter der frequency domain [in ms^2] und ihre Definition als überwiegend sympathisch oder parasympathisch beeinflusste Maße: Gesamte Normalschläge (RR gesamt = TP), (ULF)*, VLF, LF, HF, LF _n , HF _n (n = norm), HF/LF-Ratio; *nicht dargestellt; ** möglicherweise auch vagal beeinflusst; modifiziert nach Birkhofer et al. 2005. [31, S. 196] 67
Tbl. 3-1:	Gesunde Kontrollgruppe gegen Anorexia nervosa Patienten vor Therapie (ANO 1). P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant..... 76

Tbl. 3-2:	Gesunde Kontrollgruppe gegen Anorexia nervosa Patienten nach Therapie (ANO 2). P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	78
Tbl. 3-3:	Herzfrequenzverlauf über 24 Stunden vor Refeeding bei Anorexia nervosa (ANO 1) im Vergleich zur gesunden Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.	80
Tbl. 3-4:	Herzfrequenzverlauf über 24 Stunden nach Refeeding bei Anorexia nervosa (ANO 2) im Vergleich zur gesunden Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.	81
Tbl. 3-5:	High Frequency Power [ms^2] im zirkadianen Verlauf über 24 Stunden im Vergleich zwischen ANO 1 (Anorexia nervosa vor Therapie) und gesunder Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	82
Tbl. 3-6:	High Frequency Power [ms^2] im zirkadianen Verlauf über 24 Stunden im Vergleich zwischen ANO 2 (Anorexia nervosa nach Refeeding) und gesunder Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	83
Tbl. 3-7:	Anorexia nervosa Patienten vor (Anorexia 1) und nach Refeeding (Anorexia 2). Ergebnisse des gepaarten t-Tests Anorexia 1 vs. Anorexia 2. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	87
Tbl. 3-8:	Herzfrequenz – Anorexia nervosa zirkadiane HRV-Parameter vor und nach Refeeding. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	89
Tbl. 3-9:	Mittlere NN – Anorexia nervosa zirkadiane HRV-Parameter vor und nach Refeeding. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	90
Tbl. 3-10:	RMSSD – Anorexia nervosa zirkadiane HRV-Parameter vor und nach Refeeding. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	91

Tbl. 3-11:	Total Power – Anorexia nervosa zirkadiane HRV-Parameter vor und nach Refeeding P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	93
Tbl. 3-12:	pNN50 – Anorexia nervosa zirkadiane HRV-Parameter vor und nach Refeeding. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	94
Tbl. 3-13:	Labor und metabolische Daten der Grundgesamtheit Adipositas (Gesamtkollektiv Adipositas = OBESE) gegen gesunde Kontrolle (NORM). P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant. * max. Fallzahl. ** Idealbereich nach Buddecke und Fischer 1992. [42, S. 133].....	99
Tbl. 3-14:	Wichtige HRV-Daten Grundgesamtheit Adipositas (Gesamtkollektiv) gegen Kontrolle (gesunde Normalkontrolle) im Überblick. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.	102
Tbl. 3-15:	HRV-Daten Grundgesamtheit Adipositas (Gesamtkollektiv) gegen Kontrolle (gesunde Normalkontrolle) mit Durchschnittswerten für 24 Stunden, Tag- und Nacht. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	103
Tbl. 3-16:	Anthropometrische Daten u. Labor bei MS (Non, Monitor, Action) im Vgl. zur Kontrolle. P-Werte rot signifikant. * z. T. reduzierte Stichprobe. ** Idealbereich nach Buddecke und Fischer. [42, S. 133].....	107
Tbl. 3-17:	HRV-Analyse gesunde Kontrolle und Adipositas-Gruppe aus Non- (metabolisch gesund), Monitor- und Action-Einzelgruppe.	109
Tbl. 3-18:	Ergebnisse aus t-Test gegen gesunde Kontrolle von Non- (metabolisch gesund), Monitor- und Action-Gruppe. P-Werte rot signifikant.	109
Tbl. 3-19:	HRV-Analyse gesunde Kontrolle und Adipositas-Gruppe aus Non- (metabolisch gesund), Monitor- und Action-	

	Einzelgruppen mit Durchschnittswerten für 24 Stunden/Tag/Nacht.....	110
Tbl. 3-20:	Ergebnisse t-Test HRV-Daten gesunde Kontrolle gegen Adipositas-Gruppe aus Non- (metabolisch gesund), Monitor- und Action-Einzelgruppen mit Durchschnittswerten für 24 Stunden/Tag/Nacht. P-Werte rot signifikant.....	111
Tbl. 3-21:	BMI, Blutdruck, Fett- und Glukosestoffwechselfparameter der metabolisch gesunden, adipösen Kinder gegen Adipositas mit MS. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant. * max. Fallzahl.	113
Tbl. 3-22:	Alters- und Geschlechtsverteilung gesunde Kontrolle und Einzelgruppen des MS für zirkadiane Werte.....	114
Tbl. 3-23:	Adipöse KIDS-Kinder vs. Kontrollgruppe zu vers. Messzeitpunkten. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	119
Tbl. 3-24:	Vergleich HRV-Mittelwerte Kontrollgruppe vs. Kids 3. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	121
Tbl. 3-25:	Adipöse KIDS-Teilnehmer vor und nach Intervention. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	122
Tbl. 3-26:	Herzfrequenz – zirkadiane HRV-Parameter Kids 1 gegen gesunde Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	126
Tbl. 3-27:	Herzfrequenz – zirkadiane HRV-Parameter Kids 2 gegen gesunde Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	127
Tbl. 3-28:	Herzfrequenz über 24 Stunden im Vergleich von Kids 1 und Kids 2 mit Ergebnis aus t-Test. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	128
Tbl. 3-29:	Alter, Größe, Gewicht, BMI und -Perzentile vor und nach O-3-FS-Substitution. P-Werte rot signifikant.....	129

Tbl. 3-30:	HRV-Analyse vor und nach O-3-FS-Substitution bei adipösen Kindern, Ergebnis t-Test vorher – nachher. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.....	130
Tbl. 3-31:	Alter, Größe, Gewicht, BMI und -Perzentile zum Ausgangszustand und nach Intervention adipöser Kinder, Intervention als Ernährungsberatung oder späterer Einstieg ins Schulungsprogramm KIDS, P-Werte signifikant rot.	131
Tbl. 3-32:	HRV-Parameter im Grundzustand adipöser Kinder im Vergleich nach Intervention, Intervention als Ernährungsberatung oder späterer Einstieg ins Schulungsprogramm KIDS. P-Werte signifikant rot, schwach signifikant grün.....	133
Tbl. 3-33:	Effekte einer Veränderung des Body Mass Index (BMI) auf die autonome Regulation im Chi-Square-Test (38 Adipositas- und 26 Anorexia nervosa-Patienten, insges. n = 64). Vagusparameter sind blau unterlegt. Signifikante P-Werte (Sig) sind fett gedruckt.....	135
Tbl. 3-34:	Signifikanzen der Korrelation von Delta HRV-Parameter mit Delta BMI im Yates kontinuieritätskorrigierten Chi-Quadrat- und Pearson-Test. Pearson R = Korrelationskoeffizient r, */rot Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant bzw. */grün auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) schwach signifikant.....	136
Tbl. A-1:	Zirkadianer Verlauf von pNN50 (%) über 24 Stunden im Vergleich von gesunder Kontrolle, ANO 1 und ANO 2. *p-Werte resultierend aus dem t-Test-Vergleich von ANO 1 zu Kontrolle bzw. **ANO 2 zu Kontrolle.....	231
Tbl. A-2:	Zirkadianer Verlauf von RMSSD [ms] über 24 Stunden im Vergleich von gesunder Kontrolle, ANO 1 und ANO 2. *p-Werte resultierend aus dem t-Test-Vergleich von ANO 1 zu Kontrolle bzw. **ANO 2 zu Kontrolle.....	232

Tbl. A-3:	Reduzierte Stichprobenanzahl bei den Einzelgruppen des Metabolischen Syndroms und Kontrolle (n*) für verschiedene Messgrößen und Laborwerte. Beachte: kein Labor bei gesunder Kontrolle.....	233
Tbl. A-4:	Delta-Vierfeldertafeln Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest nach Pearson	239
Tbl. A-5:	Ergebnisse Delta des Chi Quadrat Unabhängigkeitstest nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur nach Yates. Chi ² = Chi Quadrat nach Pearson, Sig = asymptotische Signifikanzen (2-seitig). N = Anzahl gültiger Fälle. Min = minimal erwartete Häufigkeiten [%]. ^a 0 Zellen (0%) haben eine erwartete Häufigkeit < 5. ^b Wird nur für eine 2 × 2-Tbl. berechnet.	241
Tbl. A-6:	Delta-Chi Quadrat Unabhängigkeitstest – Fallzahl bzw. -verluste in %	243
Tbl. A-7:	Korrelation von delta BMI und delta Alter zu den einzelnen delta HRV-Parametern und Anthropometrischen Daten nach Pearson, **/rot Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) bzw. */grün auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.....	245
Tbl. A-8:	Korrelationen einiger HRV-Parameter untereinander sowie mit Alter, Gewichts- und Größenperzentile (Grö-Perz und Gew-Perz). Herzf. = Herzfrequenz. r = Korrelationskoeffizient nach Pearson. p = Signifikanz. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (*) bzw. 0,01 (**) 2-seitig signifikant. n = Anzahl Stichprobe.	246
Tbl. A-9:	Korrelationen verschiedener metabolischer Parameter mit HRV-Parametern. Herzf. = Herzfrequenz. r = Korrelationskoeffizient nach Pearson. p = Signifikanz. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (*) bzw. 0,01 (**) 2-seitig signifikant. n = Anzahl Stichprobe.	247

Abkürzungen/Akronyme

Zeichen	Bedeutung
/min	Schläge pro Minute bezogen auf die Herzfrequenz, engl. beats per minute (bpm)
Abb.	Abbildung
Action	Adipöse Kinder mit Metabolischem Syndrom
AN	Anorexia nervosa
ANO 1/2	Gruppe Anorexia nervosa zum Messzeitpunkt 1 bzw. 2
ANS	Autonomes Nervensystem, synonym Vegetatives Nervensystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BES	Binge-Eating-Störung
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
Chi ² korr	Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur nach Yates
CIR	Zirkadiane HRV-Werte
DBP	Diastolischer Blutdruck, engl. diastolic blood pressure
df	Freiheitsgrad, engl. degrees of freedom
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DSM	engl. diagnostic and statistical manual of mental disorders
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FFM	Fettfreie Masse
FFT	Fast Fourier Transformation
GU	Grundumsatz
h	Stunde(n), Uhrzeit
HbA1c	Hauptfraktion des glykierten Hämoglobins
HDL	High-Density Lipoprotein
Herzf.	Herzfrequenz
HOMA	homeostasis model assessment
HPA-Achse	Hypothalamus- Hypophysen- Achse (engl. HPA-axis)
HRV	Herzfrequenzvariabilität, engl. heart rate variability, bzw. HRV-Mittelwerte
ICD	engl. International Classification of Diseases
K1/2/3	KIDS-Kinder zum Messzeitpunkt 1 (Eingangs-) bzw. 2 (Zwischen-) bzw. 3 (Abschlussuntersuchung) für t-Testvergleich verbundener Stichproben
Kap.	Kapitel
kcal	Kilokalorien

KI	Konfidenzintervall
KIDS	KIDS-Schulungsprogramm Kinder zum Messzeitpunkt 1 (Eingangs-) bzw. 2 (Zwischen-) bzw. 3 (Abschlussuntersuchung)
Kids 1/2/3	KIDS-Kinder zum Messzeitpunkt 1 (Eingangs-) bzw. 2 (Zwischen-) bzw. 3 (Abschlussuntersuchung) für t-Testvergleich unabhängiger Stichproben
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiographie, -gram
m, ♂	männlich
max.	Maximal, Maximum-
min.	Minute oder Minimal, Mindest-
Monitor	Adipöse Kinder mit Risikofaktoren für ein Metabolisches Syndrom
MS	Metabolisches Syndrom
ms²	quadrierte Millisekunde(n), Einheit der Power des Frequenzspektrums der HRV
N oder n	Anzahl Personen/Patienten in einer Stichprobe (n) oder Grundgesamtheit/Population (N); normal (n)
n. u.	normalised units, normalisierte Einheiten
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
Non	Metabolisch gesunde, adipöse Kinder
NORM	Gesunde Kontrollkinder
OBESE	Adipöse Kinder und Jugendliche
P, Perz.	Perzentil
Pearson R, r	Korrelationskoeffizient nach Pearson, Produkt-Moment-Korrelation, Pearson-Korrelation
RKI	Robert-Koch-Institut
s.; S.	siehe; Seite
SBP	Systolischer Blutdruck, engl. systolic blood pressure
SD	Standardabweichung bzw. standard deviation als HRV-Parameter
syn.	Synonym
Tbl.	Tabelle
TGC	Triglyceride
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
vers.	verschieden/e/es
vgl.	vergleiche
vs.	versus, gegen(über)
w, ♀	weiblich
WHO	World Health Organisation
\bar{x} (\bar{x}_1, \bar{x}_2), MW	Mittelwert (\bar{x}_1 = zum Zeitpunkt vor bzw. \bar{x}_2 = nach Intervention)
Zshg.	Zusammenhang
Δ	Delta, Differenz, Veränderung, Unterschied

1 Einleitung

Kinder und Jugendliche leiden immer häufiger an chronischen Essstörungen, die ein relevantes Gesundheitsproblem darstellen. Dazu zählen unter anderem die Magersucht (Anorexia nervosa, AN) und im weiteren Sinne auch die Fettsucht (Adipositas). Bei ca. 22 % der deutschen Kinder und Jugendlichen im Alter von 11–17 Jahren wurden im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS) des Robert-Koch-Instituts (RKI) Symptome einer Essstörung festgestellt. Die Letalitätsrate von AN steht mit einem mittleren Wert von 5,5 % an der Spitze aller psychiatrischen Erkrankungen. [123, 240, 310]. Im Alter von 3–17 Jahren sind 15 % aller Kinder und Jugendlichen übergewichtig, darunter 6,3 % adipös. [155] Bei adipösen Kindern ist die Prävalenz des Metabolischen Syndroms (MS) am höchsten, welches ein hohes kardiovaskuläres Risiko birgt. Schulungsmaßnahmen zur Gewichtsreduktion waren bislang wenig erfolgreich. [8]

Die Pathogenese von Essstörungen ist multifaktoriell. [123, 97] Ein Zusammenhang dieser Krankheitsbilder mit Störungen des autonomen Nervensystems (ANS) konnte mehrfach nachgewiesen werden. [260, 24, 24, 156, 62, 241] Die Untersuchungen des autonomen Nervensystems erfolgen nichtinvasiv mit der Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) im 24-Stunden-Langzeit-Echokardiogram (LZ-EKG). [4] Eine reduzierte HRV gilt als kardiovaskulärer Risikofaktor. [303] Basierend auf dem Zusammenhang zwischen Ernährung und Regulationsstörungen des ANS bei Kindern mit Adipositas und AN [62] wird ein pathophysiologisches Modell vorgestellt, welches zum Verständnis kindlicher Essstörungen beiträgt und Ausblicke auf neue präventive Ansätze und effektivere Therapieoptionen gibt. [40]

Diese Arbeit befasst sich mit dem Einfluss der Ernährung auf das autonome Nervensystem (ANS) anhand der Krankheitsbilder Anorexia nervosa (AN) und Adipositas. Ziel ist es, den Effekt von Ernährungsinterventionen auf die Herzfrequenzvariabilität (HRV) im 24-Stunden-Langzeit-EKG zu erfassen. Dabei soll die Häufung autonomer Regulationsstörungen bei Adipositas und AN im pathophysiologischen Kontext untersucht werden. Die zu prüfende Hypothese

lautet, dass die intrinsische Herzrate (s. S. 12) in unterschiedlichen metabolischen Ausgangszuständen verändert und durch Ernährungsumstellung umkehrbar ist. Durch den Einfluss der Ernährungsumstellung auf die autonome Regulation können neue Prognose- und Verlaufsp Parameter von Kindern und Jugendlichen mit AN oder Übergewicht/Adipositas abgeleitet werden. Die HRV-Analyse ist eine etablierte Methode zur Evaluierung von Interventions- bzw. Präventionsmaßnahmen. [294, 13] Die Messung der HRV als kostengünstiges, einfach anwendbares und nicht invasives Tool ermöglicht Einblicke in die autonome Regulation unter Alltagsbedingungen. Es soll überprüft werden, ob durch Nahrungszufuhr (Refeeding) eine Durchbrechung der autonomen Regulationsstörung bei AN erreicht werden kann und sich daraus effektivere Therapiechancen erschließen. Am Beispiel von Adipositas verspricht die HRV-Analyse möglicherweise einen Ausblick auf eine Verbesserung der Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen sowie des Metabolischen Syndroms (MS).

In den folgenden Unterkapiteln wird einleitend auf Ernährung, näher auf das autonome Nervensystem (ANS), das dafür in dieser Arbeit verwendete Messinstrument HRV, sowie auf die AN und Adipositas als Vertreter der kindlichen Essstörungen eingegangen.

1.1 Ernährung

Die Ernährung oder Nutrition (aus dem Lateinischen *nutrire* = „ernähren“) ist definiert als die Aufnahme von Nahrungsstoffen zum Aufbau und zur Erhaltung des Körpers. Zu den Hauptbestandteilen der Nahrung zählen zum einen Eiweiße, Kohlenhydrate und Fette (Makronährstoffe), sowie Mineralsalze, Vitamine, (Co-) Enzyme, Spurenelemente und Ballaststoffe (Mikronährstoffe). Wasser gehört auch zu den Makronährstoffen, wird jedoch häufig isoliert betrachtet, da es nicht zum Energiegewinn genutzt und insgesamt kein "Nährwert" daraus gezogen werden kann. Wasser macht ca. 60 % des menschlichen Gesamtgewichts aus. Als Maß für die Nährstoffmenge und ihren Wert für die Energiegewinnung dient die Wärmemenge, die bei jeder Verbrennung frei wird, angegeben in Kilojoule (kJ), früher in Kilokalorien (kcal). Der Energiebedarf des menschlichen Körpers unter Ruhebedingungen erhöht sich durch körperliche Arbeit. Weiterhin spielt der Gehalt an Vitaminen und die Art der Eiweiße und Fette (tierisch oder pflanzlich) eine Rolle. [342, 75, 220] Je nach Alter bestehen unterschiedliche Empfehlungen für die richtige Zusammenstellung einer ausgewogenen, vollwertigen Kost (vgl. 55, 325).

Der Stoffwechsel (syn. Metabolismus) in jeder Körperzelle stellt einen biochemischen Mechanismus dar, der Energie zuliefert und Bauteile bildet, die zum Erhalt des Lebens essentiell sind. [48] Die basale Stoffwechselrate (syn. Metabolische Rate im Ruhezustand, Grundumsatz) beschreibt den Energiebedarf des Körpers in Ruhe. [225] Der Grundumsatz (GU) wird hauptsächlich von der Fettfreien Masse (FFM) bestimmt und dient möglicherweise als physiologisches Hungersignal, indem er die Energieaufnahme beeinflusst. [47] Die FFM (syn. Magermasse, engl. lean body mass) setzt sich aus den Organen und Muskeln zusammen, die primär den GU bestimmen [210], für den Glukoseverbrauch des gesamten Körpers verantwortlich sind [21] und den Fettstoffwechsel regulieren [129]. Das Kompartiment der Körperfettmasse hingegen besteht aus Fettgewebe, einem Verband aus Fettzellen (syn. Adipozyten), und dient als Energiespeicher sowie endokriner Regulator des Körpergesamtstoffwechsels. [142], [315] Es konnte eine enge Assoziation zwischen GU und Energieaufnahme nach Belieben

nachgewiesen werden, wobei die Energieaufnahme stark durch den GU bestimmt wird. [124] Der GU wird als universeller Schrittmacher aller biologischen Lebensprozesse verstanden, der physiologische Funktionen, wie Atmung und Herzschlag, reguliert. Dabei fördert Metabolismus nicht nur die Zell- und Gewebeerhaltung, sondern ist auch entscheidend an Wachstumsprozessen, Reproduktion, Fortbewegung und Thermoregulation beteiligt. Neuere Ansätze sehen diese biologischen Prozesse darüber hinaus in Interaktion mit genetischen, zellulären und neuroendokrinen Regulationssystemen. Zum umfassenden Verständnis der biologischen Lebensprozesse gehört neben Wissen um Energieumsatz und körperliche Limitationen auch die Kenntnis über das biologische Management. Die Informationssysteme des Körpers setzen sich mit Umweltbedingungen und evolutionären Veränderungen beim Erwerb und der Verteilung von Energie auseinander. Unser Körper ist ein komplexes Netzwerk, angetrieben durch Stoffwechselenergie, die durch Informationssysteme gezielt eingesetzt und geleitet wird. [91]

Der Energieverbrauch des menschlichen Körpers resultiert aus GU, Thermogenese und körperlicher Aktivität. Der Anteil des GU am Gesamtenergieumsatz beträgt beim Erwachsenen 55–70 % und wird wesentlich von Alter, Geschlecht und der Muskelmasse, sowie genetisch-familiären Zuständen determiniert. [327, 34] Er umfasst den Energieverbrauch zur Erhaltung des Ruhestoffwechsels der Gewebe, des Herzschlags, der Atmung, der Temperatur, der Drüsentätigkeit und Arbeit der glatten Muskulatur. [225] Die Thermogenese, d.h. der Energieverbrauch durch Wärmeproduktion, kann beispielsweise durch Nahrungsaufnahme, Kälte, Hitze, Muskelarbeit, Stress, Angst, hormonell und medikamentös induziert bzw. stimuliert werden. Mit einem Anteil von knapp 10 % am Gesamtenergieverbrauch stellt die Thermogenese einen nur gering bedeutenden und modifizierbaren Faktor dar. Die am besten zu beeinflussende Komponente des Energieverbrauchs ist die körperliche Aktivität. Nur geringe Bewegung oder Inaktivität (Sitzen) erhöht das Risiko für Adipositas. [327, 182]

Das Körpergewicht stellt eine physiologisch, neuroendokrinologisch regulierte Größe dar. Das Normalgewicht beruht auf einer ausgeglichenen Bilanz aus

Energiezufuhr und Energieverbrauch (vgl. Abbildung 1-1). Durch die Gewichtsregulation wird die aktuelle Energiehomöostase einem intrinsischen Richtwert, dem sogenannten Set-Point, angepasst. [162, 88, S. 159] Durch Gewichtsabnahme resultiert eine Abnahme des GU. [225]

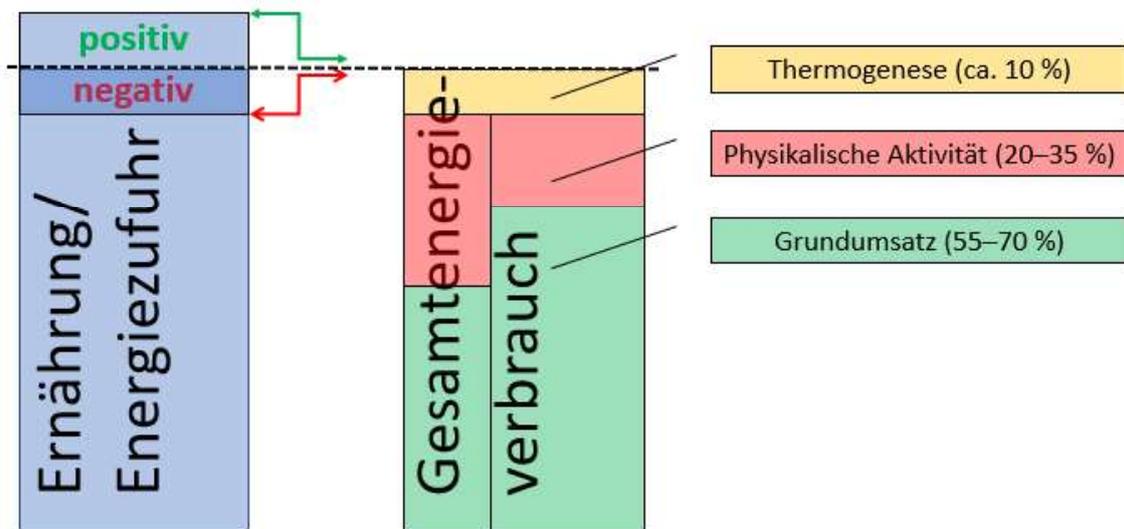


Abbildung 1-1: Vereinfachte Darstellung der Energiebilanz aus Ernährung (Energiezufuhr) und Gesamtverbrauch (Thermogenese, physikalische Aktivität und Grundumsatz): eine positive Bilanz (grün d. h. Gewichtszunahme) resultiert aus einem Übermaß an Kalorien, bei Kalorienrestriktion ist die Bilanz negativ (rot d. h. Gewichtsabnahme).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Ernährung zum einen in Form einer durch ein bestimmtes Ernährungsprotokoll definierten Kalorienzufuhr getestet (vgl. Kap. 1.3.3 Therapie), zum anderen ohne bestimmte qualitative oder quantitative Vorgaben als kalkulierte Änderung des Essverhaltens rein deskriptiv untersucht. Die Änderung des Essverhaltens wurde dabei durch Ernährungsberatungen und Schulungen mit Aufklärung übergewichtiger und adipöser Kinder über gesundes Essen initiiert (vgl. Kap. 2.1.2.2 KIDS-Projekt). Entscheidende Messgröße für das Resultat aus der geänderten Kalorienzufuhr bzw. des angepassten Essverhaltens war eine entsprechende Änderung des Körpergewichts. Als einfache Messgröße für die Gesamtkörperfettmasse dient der Body Mass Index (BMI), der sich aus den Parametern Körpergröße und Körpergewicht zusammensetzt und als Index zur standardisierten Gewichtsabschätzung verwendet wird. Die Berechnung erfolgt als Verhältnis von

Körpergewicht zum Quadrat der Körpergröße und trägt die Einheit kg/m^2 . Der Einsatz des BMI, um Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas voneinander abzugrenzen, wird in den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Adipositas-Gesellschaft empfohlen.

Im Gegensatz zur Anwendung bei Erwachsenen gilt im Kindes- und Jugendalter zu beachten, dass der BMI physiologisch vom Alter, insbesondere damit einhergehender Wachstumseinflüsse, und dem Geschlecht abhängig ist. Zur besseren inter- und intraindividuellen Vergleichbarkeit eignen sich alters- und geschlechtsadaptierte Perzentilenkurven. [313, S. 22] Im klinischen Sinne bezeichnet ein Perzentil „durchschnittliche Messwerte einer best. Größe abhängig von anderen Faktoren, z. B. durchschnittliche Körperlänge (...) in Abhängigkeit vom Lebensalter“. [228] Ein Perzentil (P), auch Hundertstelwert genannt, stellt ein Lagemaß aus der deskriptiven Statistik dar. Liegt das Körpergewicht eines Kindes auf einem bestimmten Perzentil, sagt dies aus, wie viel Prozent der Gleichaltrigen weniger wiegen. Im Umkehrschluss kann daraus ebenso abgeleitet werden, wie viele Altersgenossen ein höheres oder mindestens gleiches Körpergewicht aufweisen. Trifft ein 16-jähriger Junge mit seinem BMI-Wert das 75. Perzentil (P 75) auf der entsprechenden Kurve, weisen 75 % der Jungen im gleichen Alter einen kleineren oder gleichen (maximal so großen) BMI-Wert auf, während 25 % einen höheren oder gleichen (mindestens so großen) Wert besitzen. [316, S. 58–59, 27, S. 25–28] Die Angabe erfolgt üblicherweise als %-Perzentil oder x-tes Perzentil.

Die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter hat anhand von Daten aus 17 durchgeführten Untersuchungen verschiedener deutscher Regionen (nach [154]) und unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vom Robert-Koch-Institut von 2003 bis 2006 durchgeführten Kinder- und Jugend-Gesundheitssurveys [218] BMI-Referenzwerte für Kinder und Jugendliche erstellt. [313, S. 22]

1.1.1 Ernährung und das autonome Nervensystem

In Zeiten der Entspannung und Ruhe, beim Essen und während des Verdauungsprozesses dominiert der Parasympathikus. Dagegen wird in Notfall- und Erregungszuständen, den klassischen „Kampf-oder-Flucht“-Situationen, sowie im nüchternen Zustand das sympathische System aktiviert, um genügend Energiequellen im Blut für alle Körperfunktionen bereitzustellen. [306, S. 318] In Studien konnte jedoch anhand der Blutspiegel der sympathischen Hormone Epinephrin und Norepinephrin gezeigt werden, dass während des Fastens der Sympathikus eher unterdrückt und während des Essens aktiviert wird. Die Nahrungsaufnahme führt zu einer Erhöhung dieser sympathischen Hormone im Blut. Gleichzeitig werden in den meisten Geweben während des Essens vermehrt Norepinephrin und Epinephrin umgesetzt. [234, 337] Im Einklang mit diesen Beobachtungen erhöht intravenös applizierte Glukose den Plasmaspiegel von Katecholaminen, den adrenalen Stresshormonen. [263] Während der Nahrungsaufnahme lässt sich auch eine Zunahme der Blutkonzentration anderer Stresshormone, wie Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Glukokortikoiden, nachweisen. [10, 128] Im endokrinologischen Kontext ähnelt die Nahrungsaufnahme daher gewissen Aspekten reeller oder potentieller Stresssituationen für den Körper. [328]

Jede Nahrungsaufnahme bewirkt außerdem eine Steigerung des Energieverbrauchs durch die sogenannte postprandiale Thermogenese. Abhängig von der Zusammensetzung der Mahlzeit ist dieser thermogenetische Effekt unterschiedlich stark ausgeprägt. [272] Braunes Fettgewebe ist entscheidend für die Thermogenese, die fast ausschließlich von dessen sympathischer Innervation abhängt. [22, 257, 265]

1.1.2 Ernährungsstörungen und Essstörungen

Ernährungsstörungen sind durch chronische Fehlernährung bedingt. Als Folge einer abnormen Energiebilanz kommt es zu Gedeihstörungen. Unterernährung (Malnutrition, Hypalimentation) kann Dystrophie herbeiführen. Charakteristisch hierfür ist die Kombination aus verzögertem Wachstum und verlangsamter Gewichtszunahme. AN wird als mögliche Ursache im psychosozialen Bereich

angesehen. Adipositas hingegen kann durch Überernährung (Hyperalimentation) hervorgerufen werden. Der überschüssige Gewichtsanteil adipöser Kinder setzt sich vor allem aus Fettgewebe zusammen und findet sich gleichmäßig an allen Körperstellen wieder. [65]

Interessant ist in diesem Zusammenhang (Zshg.) die Beziehung zwischen Grundumsatz und Nahrungsaufnahme. In der Arbeit von Florant und Healy 2012 wurde der Winterschlaf bei Säugetieren untersucht, mit dem Ergebnis, dass die Nahrungsaufnahme entscheidend den GU beeinflusst – nicht umgekehrt. [81] Während des verminderten Nahrungsangebots findet eine Sollwertverstellung im Hypothalamus mit konsekutiver Anpassung des Ziel-Körpergewichts an das aktuelle Nahrungsangebot statt. [206] Dies wird primär über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse (engl. HPA-axis) gesteuert und unterliegt nicht der Steuerung durch das Autonome Nervensystem. [165]

Die aktuelle Lebenszeitprävalenz von Essstörungen liegt bei circa 5 %. [305, S. 583]. Die Prävalenz von Essstörungen lag 2007 im Alter von 11–17 Jahren bei 21,9 %. [123] Die Prognose ist angesichts bisher eingeschränkter Therapieerfolge schlecht. [87]

Der Begriff *Essstörung* wird in der Psychiatrie als „Oberbegriff für psychische Störungen, die durch gestörtes Essverhalten gekennzeichnet sind“ verwendet. [224] Dazu zählen die Krankheitsbilder AN, Bulimia nervosa, Binge-Eating-Störung (BES) und nicht näher spezifizierbare Essstörungen. Gemäß internationaler Klassifikation (ICD, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, engl. International Classification of Diseases) werden Essstörungen als Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren eingeordnet. [152] Essstörungen werden als mögliche Ursache einer Adipositas beschrieben. Übergewicht kann umgekehrt auch der Beginn einer Essstörung sein. [123] Adipositas gilt nicht als Essstörung im eigentlichen Sinne. [112] Essstörungen wurden lange Zeit vorwiegend als psychiatrisch aufgefasst, während Adipositas eher als medizinische Angelegenheit angesehen wurde. In den letzten Jahren befindet sich diese Abgrenzung im Wandel, da zusehends überlappende Aspekte hinsichtlich Ätiologie und Komorbiditäten festgestellt wurden. Präventive

Maßnahmen und Therapieoptionen überschneiden sich. Essstörungen und Adipositas scheinen Teil eines gemeinsamen Kontinuums gewichtsbedingter Erkrankungen zu sein. [251] Obschon sie primär als unterschiedliche Krankheitsbilder angesehen werden, sind beide jeweils über das Körpergewicht definiert, wobei bei den spezifischen Essstörungen auch bestimmte Verhaltensweisen eine tragende Rolle einnehmen. Unter dem Begriff Essstörungen werden durch das RKI mehrere unterschiedliche Krankheitsbilder subsumiert, inklusive AN und Adipositas im Zshg. mit anderen psychischen Störungen. Anhand der Diagnosekriterien lassen sich häufig fließend ineinander übergehende Krankheitsbilder erkennen. Es stellt sich die Frage, ob auch Adipositas Komponenten einer psychischen Störung aufweist und als solche anzusehen ist. [100, 123]

Ernährungsstörung und Essstörung sind somit nicht synonym zu verwenden, beziehen sich aber beide auf Störungen der körperlichen Entwicklung von Kindern und Jugendlichen, die aus falscher Ernährung beziehungsweise (bzw.) Essverhalten hervorgegangen sind. Der Schwerpunkt dieser Arbeit befasst sich mit den in diesem Zshg. relevanten Krankheitsbildern Adipositas und AN, die vereinfacht ein Modell kindlicher Essstörungen repräsentieren.

1.1.2.1 Ernährung und Anorexia nervosa

Anorexia nervosa-Patienten (s. Kap. 1.3) reduzieren ihre Kalorienzufuhr und vermeiden insbesondere Fette. Ein Mangel an essentiellen Fettsäuren fördert möglicherweise die Symptome der Erkrankung und deren Erhaltung. [16] In einer Studie von Affenito et al. 2002 wurde die Nahrungsaufnahme von AN-Patientinnen mit gesunden Frauen vor und während der akuten Erkrankung verglichen. Eine signifikante Reduktion der Energiezufuhr konnte bereits ein Jahr vor Diagnosestellung nachgewiesen werden, wobei ein Trend zur Änderung der Makronährstoffzusammensetzung zugunsten des Kohlenhydrat- und Proteinanteils, mit relativ nachlassendem Fettanteil, beobachtet wurde. [5] Die Schwere der Mangelernährung, gemessen am BMI und der Fettfreien Masse (FFM), beeinflusst den Energiebedarf. [334] Es gibt Studien, die eine Reduktion des Grundumsatzes der FFM durch reaktives Niederhalten des

Energieverbrauchs in Ruhe während einer chronischen Hungerphase belegen. [149] Analog wurde eine Anpassung der Herzfrequenz an hypometabole Zustände während einer Diät beschrieben. [249] Chronisches Hungern im Rahmen von Anorexia nervosa geht mit einer Reduktion des GU zur Senkung des Energieverbrauchs in Ruhe einher. [149]

Der Verzicht auf Essen bedarf hoher Disziplin und gibt den Patienten ein Gefühl der Selbstkontrolle, so dass Nichtessen vor allem einen hohen psychischen Stellenwert erlangt. [87] Zentral für Erkrankte ist das Ziel einer Gewichtsabnahme bzw. Angst vor einer Gewichtszunahme. [122]

1.1.2.2 Ernährung und Adipositas

Die durch Nahrungsaufnahme physiologisch zu beobachtende Thermogeneseinduktion, mit Steigerung des Energieumsatzes, ist bei der Mehrheit der Übergewichtigen (ca. 2/3) verringert. [289, 272] Allerdings ist fraglich, ob das daraus resultierende Defizit im Gesamtenergieverbrauch ein relevanter Risikofaktor für Gewichtszunahme darstellt. Der Anteil der postprandialen Thermogenese am Gesamtenergieumsatz (ca. 10 %, vgl. S. 4) scheint zu gering. [272] Die Zusammensetzung der Nahrung übt Einfluss auf die Nährstoffbilanz aus. [175] Übergewichtige Kinder im präpubertären Alter haben eine höhere Fettzufuhr als gleichaltrige normalgewichtige Kinder, mit damit assoziierter höherer Körperfettmasse. [174] Ein hoher Fettgehalt der täglichen Ernährung fördert das Wachstum der Fettmasse durch die hohe Energiedichte und Schmackhaftigkeit fettreicher Nahrungsmittel, mit resultierend höherer Nahrungs- und Energiezufuhr des Konsumenten [291], und unter anderem (u. a.) auch durch das geringe Sättigungsgefühl nach Fettverzehr [262].

Nach aktuellen Richtlinien der WHO (World Health Organisation) wird die Limitation der Zufuhr freier Zucker, definiert als Monosaccharide wie Glucose und Fructose, sowie Disaccharide wie Haushaltszucker, auf unter 10 % der Gesamtenergiezufuhr empfohlen. Mit steigender Zuckerzufuhr ist eine Gewichtszunahme zu beobachten sowie eine positive Korrelation zwischen Konsum gesüßter Getränke und Übergewicht. [325] Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) erstellt evidenzbasierte Leitlinien zu Ernährungsfragen,

u. a. auch in Form von zehn Regeln für vollwertiges Essen und Trinken. [56] Es wurden ferner präventive Empfehlungen bezüglich der Kohlenhydratzufuhr hinsichtlich Ernährungsmitbedingter Krankheiten veröffentlicht, da ein hoher Konsum zuckergesüßter Getränke das Risiko für Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 erhöht, während ein hoher Ballaststoff-Verzehr das Risiko für diese und andere Erkrankungen (Hypertonie, koronare Herzkrankheit, kolorektales Karzinom) senkt. [105] Die DGE hat Richtwerte für die Energiezufuhr aus Kohlenhydraten und Fetten in verschiedenen Altersstufen herausgegeben. [55] Kohlenhydrate liefern Energie für etwas mehr als 50 % des Bedarfs. 15 % des Energiebedarfs werden durch Proteine, 30–35 % durch Fette gedeckt. Die Energiezufuhr muss dem individuellen Bedarf eines Kindes angepasst sein. [64] Übergewicht der Eltern ist ein Hauptrisikofaktor für Übergewicht im Kindesalter in den ersten fünf Lebensjahren, jedoch nimmt auch eine hohe Proteinzufuhr Einfluss darauf. [270] In der Arbeit von Moreno und Rodriguez 2007 wurden als Hauptfaktoren fehlendes Stillen, hohe frühe Energiezufuhr und gehäufte Konsum zuckergesüßter Getränke genannt. Aktuell wird in der deutschen Fachpresse über die Einführung einer Zuckersteuer, die bereits in verschiedenen Ländern (u. a. Mexiko, Kalifornien, Frankreich und Großbritannien) etabliert ist, zur Adipositas-Primärprävention diskutiert. [104] In der Schwangerschaft und im Kleinkindesalter sind präventive Maßnahmen gegen Übergewicht am erfolgreichsten. [90]

1.2 Autonome Regulation am Herzen

Das autonome Nervensystem, kurz ANS, auch vegetatives oder viszerales Nervensystem genannt, steuert alle unwillkürlichen Körperfunktionen. Die beiden funktionellen Anteile, Sympathikus und Parasympathikus, modulieren die Antworten unserer Organe auf äußere Einflüsse, sodass unser inneres Körpermilieu aufrechterhalten wird. [306, S. 318] Das enterale Nervensystem bildet einen speziellen Teil des vegetativen, peripheren Nervensystems und ist lediglich im Magen-Darm-Trakt von Relevanz. [131, S. 404]

Am Herzen wirken sympathische Efferenzen ergotrop, das heißt (d.h.) erregend: Die Herzleistung wird gesteigert. Eine antagonistische Wirkung erzielen parasympathische Einflüsse, welche die Erregungsleitungsgeschwindigkeit und Schlagfrequenz des Herzens herabsetzen. Während der motorische, efferente Teil des autonomen Nervensystems überwiegend gegensätzliche Reaktionen auslöst, unterscheiden sich vegetative Afferenzen nicht in ihrer Funktion und Struktur. Eine Untergliederung in Sympathikus und Parasympathikus erübrigt sich daher im sensiblen Teil des autonomen Nervensystems. [306, S. 318]

Viszerosensible Afferenzen vermitteln Informationen aus den inneren Organen an das Rückenmark oder an den Kernkomplex der Nuclei tractus solitarii im Hirnstamm. Im Anschluss werden die sensiblen Impulse meist sofort weiter verschaltet, um viszerale Reflexbögen zu generieren. [306, S. 318]

Anatomisch unterliegen Sympathikus und Parasympathikus verschiedenen Steuerungszentralen, die sich auf Rückenmarksebene und im Hirnstamm befinden. Das bedeutsamste übergeordnete Steuer- und Integrationszentrum repräsentiert der diencephale Hypothalamus. Unter seiner Kontrolle werden auch Einflüsse des limbischen Systems und der Formatio reticularis auf das vegetative Nervensystem koordiniert. Die Aktivierung beider Teile des vegetativen Nervensystems als Antwort auf akute Stresssituationen und Emotionen lässt sich dadurch erklären. Es existieren zudem sympathische und parasympathische Zentren, die den übergeordneten zentralen Projektionen unterstellt sind. [306, S. 320–321] Beispielsweise wird die zirkadiane Herzfrequenz über den Nucleus suprachiasmaticus, das vordere Kerngebiet des Hypothalamus, gesteuert. [306, S. 205, 103] Der Hypothalamus generiert die intrinsische Herzrate, die der

Eigenfrequenz des Sinusknotens als übergeordneten Taktgeber des Herzens entspricht. Die momentane Regulation der Herzfrequenz (engl. heart rate) durch vegetative Einflüsse erfolgt auf der Grundlage der intrinsischen Herzrate. [134] Die intrinsische Herzrate ist definiert als Herzfrequenz unter gleichzeitigem Einfluss des Betablockers Propranolol (0,2 mg/kg) und des muskarinergen Rezeptorblockers Atropin (0,04 mg/kg) im Sinne einer kombinierten sympathischen und parasymphatischen Blockade. [133, 19]

Am Herzen veranschaulicht, nimmt eine sympathische, efferente Nervenbahn ihren Ursprung in einem zentralnervösen Zentrum. Das erste präganglionäre Neuron schüttet Acetylcholin als chemischen Signalüberträger aus und hat einen kurzen Verlauf. Gleich nach Austritt aus dem Rückenmark projiziert es zu einem zweiten postganglionären Neuron. Die interneuronale Umschaltung findet in den vegetativen und motorischen Ganglien statt. [306, S. 320–321] Das Herz wird sympathisch hauptsächlich von thorakalen, teilweise auch von zervikalen Ganglien des Truncus sympathicus versorgt. Die Zellkörper der zweiten Neurone liegen größtenteils in den sympathischen Grenzstrangganglien. Ihre Axone ziehen in Form gebündelter Herznerven Richtung Plexus cardiacus zur Innervation der Herzvorhöfe und -ventrikel. Die Transmission erfolgt dabei noradrenerg über β -Adrenozeptoren. Der sympathische Einfluss erhöht die Herzfrequenz am Sinusknoten (positiv chronotrop), die Überleitungsgeschwindigkeit vom Vorhof auf die Ventrikel am AV-Knoten (positiv dromotrop), die Kontraktionskraft des Herzens (positiv inotrop) und die Relaxationsgeschwindigkeit (positiv lusitrop) [131, S. 411, 243, S. 524, 306, S. 325] Zusätzlich wird die inotrope Wirkung am Herzen auch über alpha-Adrenozeptoren vermittelt und durch Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark unterstützt. [243, S. 537]

Parasympathische Bahnen vermitteln ihre Wirkung stets über Freisetzung von Acetylcholin an muskarinergen Acetylcholinrezeptoren und haben einen langen präganglionären Verlauf. Die Verschaltung auf das postganglionäre Neuron erfolgt direkt vor bzw. nahe dem Herzen. [306, S. 320–321] Dort resultiert eine Herabsetzung der Herzleistung am Sinusknoten und am AV-Knoten (negativ chrono- und dromotrope Wirkung). Im Gegensatz zu den Vorhöfen werden die

Ventrikel ausschließlich sympathisch innerviert, weshalb keine direkten parasympathischen Effekte auf die Kontraktilität existieren. [243, S. 524] Wichtigster Vertreter der parasympathischen Innervation des Herzens ist der zehnte Hirnnerv, der Nervus vagus. [306, S. 325–326]

Ein gesunder Herzschlag resultiert u. a. aus der ausgeglichenen Interaktion zwischen Sympathikus und Parasympathikus am Sinusknoten, wobei in Ruhe der vagale Einfluss überwiegt. [13, S. 6] Liegt eine reduzierte Vagusaktivität oder ein Übermaß an sympathischen Impulsen vor, zeigt dies ein vegetatives Ungleichgewicht an. [303] Nach wissenschaftlichen Erkenntnissen werden in der Folge ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod sowie andere Krankheitsbilder, beispielsweise die autonome Neuropathie bei Diabetikern, begünstigt. [296] Das Interesse an einem besseren Verständnis und der Optimierung diagnostischer Möglichkeiten im Bereich der sympatho-vagalen Balance stieg daher in den letzten Jahren massiv. Die Analyse der HRV als einfache, breit anwendbare und kostengünstige Methode hat sich zusehends zur Erfassung der autonomen kardialen Regulation etabliert. [296, 13, 125]

1.2.1 Herzfrequenzvariabilität

Der physiologische Abstand von einem Herzschlag zum nächsten ist nicht von gleicher Dauer. Die sogenannte Herzfrequenzvariabilität, kurz HRV (aus dem Englischen *heart rate variability*), beschreibt diese Variation in den Zeitabständen zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen. Sie wird auch als Sinusarrhythmie bezeichnet und soll die Variabilität der Zeitdauer von sogenannten *R–R-Intervallen* beschreiben. R–R-Intervalle, in der englischsprachigen Fachliteratur *N–N-Intervalle* genannt, liefern Informationen über die Zeitspanne von einer R-Zacke zur nächsten. [296, S. 354, 1]

Der Begriff *Herzfrequenzvariabilität* suggeriert als Kompositum (zusammengesetztes Wort) lediglich Schwankungen in der Herzfrequenz. Die Herzfrequenz oder Herzschlagfrequenz steht für die Anzahl der Herzschläge (Aktionspotentiale) pro Minute. [226] Mathematisch erhält man die Herzfrequenz durch Division von 60 durch den R–R-Abstand in Sekunden. Zu erwähnen ist, dass viel häufiger der Herzzyklus anstatt der Herzfrequenz per se im Zshg. mit

der HRV untersucht wird. (176, 296) Ein Herzzyklus (oder Herzperiode) setzt sich aus Systole und Diastole im Laufe einer vollständigen Herzaktion zusammen, im EKG einem R–R-Intervall entsprechend. [227]

Die normale HRV entsteht durch sympatho-vagale Einflüsse am Sinusknoten und bildet daher den augenblicklichen Status des autonomen Nervensystems ab. [31] Experimentell konnte durch Reizung des Nervus vagus gezeigt werden, dass parasympathische Ganglien am Herzen die Sinusknotenfrequenz verlangsamen, die Überleitung am AV-Knoten verzögern und die Vorhofkontraktilität erniedrigen. [45] In Reaktion auf Situationen, die dem Körper physischen oder psychischen Stress signalisieren, erfolgt eine Adaptation des Herz-Kreislauf-Systems im Sinne einer allgemeinen Leistungssteigerung. Auf Grundlage von Änderungen des inneren Körpermilieus, beispielsweise den Blutdruck oder kardialen Sauerstoffverbrauch betreffend, wird der Herzschlag reguliert. Eine tragende Rolle bei der Herz-Kreislauf-Regulation nimmt der Baroreflex ein. [119]

Der Grad der körperlichen Beanspruchung lässt sich von der Herzfrequenz bzw. deren Änderung zum Ausgangswert ableiten. Durch eine HRV-Analyse können genauere Aussagen über kardio-zirkulatorische Regulationsvorgänge getroffen werden. [13, S. 3]

Thayer und Lane greifen in Ihrer Arbeit aus dem Jahr 2009 die bereits vor über 150 Jahren postulierte These einer engen Verbindung zwischen Herz und Gehirn von Claude Bernard auf. In jüngster Zeit haben mehrere Studien belegt, dass inhibitorische GABAerge Signalwege, ausgehend vom Präfrontalen Kortex zur Amygdala, sowie andere inhibitorische Verbindungen zwischen dem limbischen System, der Inselregion und dem Hypothalamus, einen Einfluss auf die Herzfrequenz und die HRV haben. Es wird ein Modell beschrieben, in dem der Präfrontale Kortex in Interaktion mit anderen zentralen Regionen Einfluss auf die autonomen Kontrollzentren der Herzfrequenz übt. Mit der HRV-Analyse wird somit nicht das Herz, sondern es werden die autonomen Regulationszentren des zentralen Nervensystems untersucht. Die Ergebnisse der HRV-Analyse geben darüber hinaus Aufschlüsse über die Regulationsmechanismen von kognitiven Funktionen und menschlichen Emotionen. [302] Zur Untersuchung von Regulationsvorgängen und Entstehungsorten von Emotionen wurde bisher die

funktionelle Magnetresonanztomographie verwendet. [300] Im Gegensatz dazu eignet sich die mit einem Langzeit-EKG einfach zu messende HRV als nichtinvasive Methode hervorragend, um Aussagen über das zentral regulierte autonome Gleichgewicht ohne viel Zeitaufwand und kostensparend zu treffen. Das Tragen eines EKG-Rekorders in der gewohnten Umgebung, ohne große Einschränkungen im Alltag, stellt insbesondere für den Bereich der Pädiatrie einen großen Vorteil da.

1.2.1.1 Physiologie der Herzfrequenzvariabilität

Die Erregungsbildung im Herzen erfolgt autonom in Schrittmacherzellen, die zur spontanen Generierung von Aktionspotentialen fähig sind. Der Sinusknoten stellt das primäre Schrittmacherzentrum dar. [243, S. 537] Der Herzschlag muss sich analog zu den wechselnden Umwelterfordernissen und Organfunktionen dynamisch anpassen. Verantwortlich sind hierfür die Einflüsse des vegetativen Nervensystems, die sowohl in Ruhe als auch unter Belastung richtungsweisend sind. [9], [167], [296]

Jose und Collison zeigten Ende der 1960er-Jahre, dass die Ruhe-Herzfrequenz langsamer als die intrinsische Herzfrequenz ist, d.h. nach kompletter autonomer Blockade mit Propranolol und Atropin. [134] Es konnte zudem gezeigt werden, dass nach kompletter Blockade des Sympathikus keine signifikante Herzfrequenzerniedrigung resultiert. [163] Daraus kann eine weitgehende Überlegenheit des parasympathischen Einflusses am Herzen in Ruhe über jenem des Sympathikus geschlossen werden. [163, 171, 166] Auch der vagale Einfluss auf die Gesamt-HRV scheint im Vergleich zum Sympathikus sehr dominant. [296], [31] Eine hohe Sympathikusaktivität bewirkt eine Reduzierung, während eine übermäßige vagale Aktivität zu einer Erhöhung der HRV führt. [296] Unter physiologischen Bedingungen geht der Anstieg der Herzfrequenz (Tachykardie) als Antwort auf eine gesteigerte Sympathikusaktivität mit einer Reduktion der Total Power (siehe Kap. 2.2.1.2) der HRV einher. Konträre Veränderungen können während vagaler Stimulation beobachtet werden. [177] Es besteht eine inverse Korrelation zwischen HRV und Herzfrequenz. [12]

Die HRV bildet insbesondere reale Schwankungen in der autonomen kardialen Regulation ab, die auf der permanenten Interaktion zwischen Sympathikus und Parasympathikus beruhen. Sie basiert weniger auf einem definitiven Grad an autonomen Einfluss. [31] Eine große Variabilität mit unterschiedlich langen R–R-Intervallen weist auf eine gesunde Regulationsfähigkeit hin. Die HRV fungiert als Indikator für vegetative Balance oder Dysbalance. Aus ihr kann abgeleitet werden, ob das autonome Nervensystem im Gleichgewicht liegt. [31]

Die kardiale Antwort auf vagale Einflüsse tritt schneller ein als auf sympathische. Diese Verzögerung in der Reaktion auf sympathische Stimulation kann größtenteils durch unterschiedliche postsynaptische Antworten und Signaltransduktionswege auf Rezeptorebene erklärt werden. Der Parasympathikus bewirkt nach nur kurzer Verzögerung eine Senkung der Herzfrequenz, während der sympathische Effekt 1–2 Sekunden verzögert eintritt. [28, S. 626], [33]

Der Grundtonus des autonomen Nervensystems unterliegt zentralen Einflüssen aus dem Hirnstamm, die das Herz-Kreislauf- und Atemzentrum betreffen. [69]

Die sogenannte *Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA)* beschreibt die durch In- und Expiration bedingten Schwankungen der Herzfrequenz. Während der Inspiration nimmt die Herzfrequenz zu, wohingegen sie expiratorisch abnimmt. Experimentelle Studien nutzten Vago- und Sympathikolyse, um die Einflüsse des autonomen Nervensystems auf die RSA zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass Fluktuationen im niederfrequenten Bereich, d.h. Atemfrequenzen unter 0,12 Hz, entsprechend circa 7 Atemzügen in der Minute, in Rückenlage ausschließlich parasympathisch vermittelt werden, während im Stehen Vagus und Sympathikus beide zur Zunahme der Herzfrequenzschwankungen beitragen. Hochfrequente Fluktuationen, d.h. bei physiologischer Atemfrequenz (größer als 0,15 Hz bzw. 9 Atemzüge pro Minute), werden bei Orthostase einzig durch vagale Einflüsse reduziert. [245] Saul et al. bestätigten diese Erkenntnisse mit ihren experimentellen Untersuchungen im Jahr 1989. Bei Atemfrequenzen > 0,15 Hz wurde eine Zunahme der Herzfrequenz simultan mit der Inspiration festgestellt. War die Atemfrequenz jedoch geringer, ging die Herzfrequenzänderung der Atmung voraus. Unterschiede zwischen Stand und

liegender Position wurden der etwas erhöhten sympathischen Aktivierung in aufrechter Körperhaltung zugeschrieben. Resümierend konnten die Wissenschaftler zeigen, dass eine genaue Charakterisierung der RSA Einblicke in die autonome kardiale Regulation liefert. Während bei niedrigen Atemfrequenzen (unter 0,15 Hz) auch sympathische Einflüsse mitwirken, können durch Messung der RSA als Teil der hochfrequenten Komponente der HRV (*high frequency*, s. Kap. 2.2.1) bei physiologischer Atemfrequenz Rückschlüsse auf den Vagotonus gezogen werden. [269] Die RSA kommt bei Atemfrequenzen $> 0,15$ Hz primär durch eine Hemmung vagaler kardialer Aktivität während der Inspiration zustande und wird überwiegend durch den kaum verzögerten Vaguseinfluss vermittelt. [28], 69, [269] Ein verstärkter Vagotonus manifestiert sich am Herzen durch eine Verlangsamung der Herzfrequenz und eine Zunahme der HRV, bedingt durch eine gesteigerte RSA. [148] Die genauen Entstehungsmechanismen der RSA sind nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden periphere Einflüsse durch den arteriellen Barorezeptor bei der Generierung der RSA [242] und zentrale Mechanismen [11]. Eine durch die Arbeit von Hayano et al. 1996 gestützte Hypothese sieht die Funktion der RSA in der Unterstützung des pulmonalen Gasaustausches zur Verbesserung der Energieeffizienz der Lungenzirkulation durch Einsparung von Herzschlägen in Expiration. [107] Der RSA wird als Messgröße des Vagotonus ein prognostischer Nutzen im Bereich der Kardiologie zugeschrieben, der im Vergleich zu der von sympathischen und parasymphathischen Bahnen gleichermaßen beeinflussten Standarddeviation (s. Kap. 2.2.1.1, vgl. Tbl. 2-8) als potentiell vielversprechender eingestuft wird. [205] Die RSA hat einen neuronalen Ursprung und repräsentiert den kardialen Vagotonus. [247]

Als weitere, auf die Herzfrequenz Einfluss nehmende Faktoren sind das Renin-Angiotensin-System und kreislaufwirksame Katecholamine zu nennen. [9], [28] Der Sympathikus kann somit neben seiner direkten neuronalen Innervation des Herzens auch durch Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark die Herzfrequenz modulieren. Humorale Einflüsse auf die HRV können sogar nach Denervierung des Herzens in Form geringer Schwankungen beobachtet werden. Es wird ein Mechanismus angenommen, der durch die

atemabhängige mechanische Dehnung des Sinusknotens, beispielsweise nach Herztransplantation oder unter medikamentöser Blockade, zum Tragen kommt und die intrinsische Herzrate unabhängig vom autonomen Tonus moduliert. [28, S. 625]

Die HRV verändert sich mit dem Alter und nimmt im Kindes- und Jugendalter zu. [148] Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der HRV und dem Alter von Kindern und Jugendlichen nachgewiesen. [268] Mit zunehmendem Alter nehmen die HRV-Werte bei Erwachsenen wieder ab. [12] Orientiert an Normwerten im Kindesalter, die von Massin und Bernuth 1997 publiziert und bei 210 Kindern im Alter von 3 Tagen bis 14 Jahren von 1995–1997 erhoben wurden, zeigt sich eine progrediente Reifung des autonomen Nervensystems. Massin und Bernuth bestätigten mit einer multiplen Korrelationsanalyse den unabhängigen Effekt des Alters und des mittleren RR-Intervalls auf die HRV. Im Laufe der Kindheit verändern sich die HRV-Normwerte, wobei ein steiler Anstieg der Vagusaktivität von der Geburt bis zur Pubertät, einhergehend mit einer Änderung des zirkadianen Rhythmus, charakteristisch ist. [185] Die RSA erhöht sich im Kindes- und Jugendalter deutlich. Die Aktivität des Sympathikus nimmt in der Kindheit sowie ab dem 50. Lebensjahr überhand. In den ersten Lebensjahren verhält sich dies umgekehrt. Im Erwachsenenalter ist eine fortwährende Abnahme der RSA zu beobachten. [148]

Stellt man die Daten von Massin und Bernuth [185] einer neueren Normwerterhebung im Zeitraum von 2008–2012 gegenüber [32], lässt sich ein Trend zu reduzierter Vagusaktivität bei gleichbleibender Herzfrequenz und Gesamtvariabilität ableiten. Untersucht wurden 157 Kinder im Alter von 0–16 Jahren. Der Abfall der Vagusaktivität stellt ein zunehmendes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und plötzlichen Herztod dar. [301] Zudem ist diese Beobachtung zeitlich mit der zunehmenden Prävalenz psychischer Erkrankungen und Verhaltensstörungen im Kindesalter verbunden. [41]

1.2.1.2 Pathologische Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität

In der chinesischen Medizin war um das dritte Jahrhundert die sogenannte Pulslehre verbreitet. Der damalige Arzt Wang Shu-Ho beschrieb folgendes Szenario:

„Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben.“ [169, 47 ff.]

Dieser aus alter Zeit stammende Ausspruch bestätigt sinngemäß die heutigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur HRV. Wird die vegetative Balance durch chronische Belastungen in Form von subjektiv negativ empfundenem Stress und emotionalen Konflikten beeinträchtigt, reduziert sich auch die HRV. Der Herzschlag wird gleichförmiger und damit reduziert sich die Fähigkeit einer schnellen Reaktion auf veränderte Kreislaufforderungen. Der Verlust der kardialen Regulationsfähigkeit führt zu Funktionsstörungen des Organismus: kardiovaskuläre Erkrankungen, psychischer Stress und Depressionen. [79], 125, 254), [4], 303) Ein gestörter autonomer Einfluss auf das Herz, der durch eine erniedrigte HRV angezeigt wird, ist prognostisch ungünstig und u. a. mit der Neigung zu ventrikulären Arrhythmien assoziiert. Des Weiteren wurden erniedrigte HRV-Werte bei der chronischen Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und bestimmten Formen der Kardiomyopathie nachgewiesen. [288] Somit kann die HRV als präventiver und prognostischer Marker für viele Herz-Kreislauf-Krankheiten genutzt werden. [296] Bei adipösen Kindern und Jugendlichen wurden erhebliche Dysfunktionen des ANS beschrieben. [24] Ein Verlust parasympathischer Aktivität konnte auch bei gesunden Kindern im Vergleich zwischen 1997 und 2012 festgestellt werden. [32] Ein Zusammenhang zwischen reduziertem Vagotonus mit kardiovaskulären Erkrankungen ist anhand der aktuellen Studienlage plausibel. [301]

Im psychiatrischen Bereich konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen verschiedenen Erkrankungen, beispielsweise Panikstörung, Major Depression und Schizophrenie, und einer erniedrigten HRV belegt werden. Die pathologische HRV als Ausdruck autonomer Dysbalance könnte ein entscheidender Faktor für

die erhöhte Mortalität psychiatrischer Störungen sein. [31] Anlehnend an die Polyvagale Theorie von Porges 2009 könnte ein veränderter Vagotonus Einfluss auf das soziale, kommunikative und emotionale Verhalten haben. Ein Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Vagusaktivität mit psychiatrischen Krankheitsbildern, emotionalen Störungen sowie Verhaltensstörungen ist möglich [247, 41]

In der Gynäkologie wurde die Relevanz eines sich regelmäßig ändernden fetalen Herzschlages unter der Geburt früh beobachtet. Hinweise auf fetalen Stress liefert heutzutage das Routine-Kardiotokogramm, welches zugleich die fetale Herzfrequenz mittels Dopplersonographie und die Wehentätigkeit der Mutter aufzeichnet. Anhand der sogenannten Oszillationsamplitude, definiert als die Differenz zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Umkehrpunkt der fetalen Herzfrequenzkurve, können eine fetale Hypoxie oder Nabelschnurkomplikationen detektiert werden, wobei die Herzfrequenz per se noch normal sein kann. [201]

1.3 Anorexia nervosa

Die Essstörung Anorexia nervosa (AN), synonym Magersucht, liegt per Definition bei einem BMI mindestens (mind.) unterhalb von 17,5 kg/m² bzw. im pädiatrischen Bereich bei mind. Unterschreiten des 10. Perzentils für Körpergewicht vor. Klinisches Hauptcharakteristikum ist ein restriktives Essverhalten und der ausgeprägte Wunsch nach Gewichtsverlust. [338] Das prädisponierende Erkrankungsalter liegt zwischen 10 und 25 Jahren, wobei das weibliche Geschlecht deutlich überwiegt. Die Prävalenz beträgt 1–2 % der Mädchen und Frauen zwischen dem 10. und 35. Lebensjahr. [230]

Der Gewichtsverlust wird willkürlich durch verminderte Nahrungsaufnahme, teilweise selbstinduziertes Erbrechen und Abführmaßnahmen, sowie übertriebener sportlicher Aktivitäten erwirkt. [230]

In der akuten Phase ist eine stationäre Einweisung zur Gewichtszunahme notwendig, in der initial oft eine parenterale Ernährung unabdingbar ist. Eine Verhaltenstherapie und die Förderung der Krankheitseinsicht sowie eine Ernährungsberatung komplettieren die medizinischen Maßnahmen. Eine Nachsorge ist für mind. zwei Jahre sinnvoll, da viele Patienten rückfällig werden. Es handelt sich um eine schwere psychische Erkrankung mit meist längerfristigem Verlauf. Ohne Behandlung hat die AN eine schlechte Prognose mit Chronifizierungstendenz. Durch eine Therapie kann die Prognose gebessert werden, jedoch bleibt die Mortalitätsrate (entspricht Todesfällen pro 1000 beobachteten Personen-Jahren) mit circa 5–6 % sehr hoch. Nur etwa die Hälfte der Betroffenen kann geheilt werden. [338, 14]

Aufgrund des geringeren Fettanteils im Vergleich zu Erwachsenen sind die Folgen des Hungerns für Kinder schwerwiegend und beeinträchtigen Knochendichte, Höhenwachstum und Hirnreifung. Die AN ist häufig mit psychologischen Krankheitsbildern verbunden, beispielsweise Depression, Angst- und Zwangsstörungen. [113]

Auch wenn das Krankheitsbild im Kontext einer psychischen Störung verstanden wird, kann bei anorektischen Kindern und Jugendlichen eine autonome Regulationsstörung nachgewiesen werden. Es liegt klassischerweise eine Dysbalance ihrer HRV zugunsten des Parasympathikus vor. [241, 150] Es stellt

sich die Frage, ob diese Beobachtung als Ursache oder Folge des Hungerns bei AN verstanden werden kann. Mithilfe von LZ-EKGs und HRV-Analysen wurde in dieser Arbeit die vorliegende autonome Störung bei essgestörten Patienten erfasst und ein Bezug zu den therapeutischen Ergebnissen hergestellt. Der Effekt einer Kalorienzufuhr auf die Regulation des autonomen Nervensystems wird in Kap. 4.1.2 diskutiert.

1.3.1 Definition und Epidemiologie

Die Erkrankung AN oder Magersucht wird durch die diagnostischen Leitlinien nach ICD-10 wie folgt definiert: ein Körpergewicht mind. 15 % unter dem erwarteten (Ideal-) Gewicht oder ein BMI $< 17,5 \text{ kg/m}^2$. Das Untergewicht wurde selbst herbeigeführt durch Vermeidung von hochkalorischen Speisen sowie mind. eine der folgenden Möglichkeiten: selbstinduziertes Erbrechen, Abführen, übertriebene körperliche Aktivitäten, der Gebrauch von Appetitzüglern oder Diuretika. Zudem gilt das Vorliegen einer Körperschemastörung (Dysmorphie als Begriff der verzerrten Wahrnehmung) mit der Angst, zu dick zu werden, und einer niedrigen eigenen Gewichtsschwelle als typisch. Weitere Kriterien schließen eine endokrine Störung, meist in Form einer Amenorrhoe, d.h. das Ausbleiben der Periode, und bei präpubertärem Beginn eine verzögerte Wachstumsentwicklung ein. [94, S. 13–14, 152]

Häufige klinische Befunde bei AN umfassen Kachexie, trockene Haut, Lanugobehaarung, Akrozyanose, Bradykardie, Hypotension und Hypothermie. Psychische Auffälligkeiten lassen sich auch mit der Erkrankung in Verbindung bringen, beispielsweise eine dysphorische Stimmungslage und sozialer Rückzug. Hoher Ehrgeiz und ein Zwang zur Genauigkeit werden ebenso häufig beschrieben, sind allerdings vorzugsweise mit der sogenannten Altersmagersucht von Erwachsenen assoziiert. [115, 338]

Schwierigkeiten in der Regulation von Emotionen spielen eine Rolle bei AN. [235, 109]

Nur eine Minderheit der Kinder und Jugendlichen, die die Kriterien einer Essstörung erfüllen, erhalten medizinische Hilfe. [121]

Die Magersucht ist die bekannteste und am besten untersuchte, aber nicht die häufigste Essstörung. [87] Der Anteil betroffener Mädchen und junger Frauen zwischen 12 und 25 Jahren wird auf 0,5–1,5 % geschätzt, wobei der Gipfel des Erkrankungsbeginns bei 14 Jahren liegt. [43] Die angenommene Inzidenz von AN beträgt mind. 8 von 100 000 Einwohnern jährlich, jene von Bulimie 12 : 100 000. Dabei lässt sich ein tendenzieller Zuwachs der Inzidenzrate von AN seit 1970 beobachten. [121] Seltener finden sich auch männliche Anorektiker, die knapp 10 % der Erkrankten ausmachen. Ein präpubertärer Erkrankungsbeginn ist mit einem höheren männlichen Anteil (circa 20 %) assoziiert. [106]

Bei AN wird in der gängigen Literatur anhand der DSM-IV-Kriterien zwischen einem restriktiven Typ und „Binge-Purging“-Typ unterschieden. Der restriktive Typ zeichnet sich wesentlich durch Hungern bzw. Kalorieneinschränkung aus. Als purging-Verhalten (engl. purge = abführen) wird ein Diuretika- oder Laxantienabusus verstanden. Regelmäßige Essanfälle und Erbrechen zählen als Charakteristika einer BES (vgl. Definition Kap. 1.4.3). [338, 73] In den ICD-10-Klassifikationskriterien wird die „atypische“ AN von der klassischen Form abgegrenzt, für deren Diagnose nur einige Kriterien der AN erfüllt werden und die mit einer besseren Prognose einhergeht. [282] Die vorliegende Arbeit beschränkt sich ausschließlich auf die restriktive AN Form, die keine Merkmale einer BES oder Purging-Verhalten aufweist.

1.3.2 Pathogenese, Komplikationen und Prognose

Für die Genese der AN wird ein multifaktorielles Modell angenommen, in denen sowohl biologisch-genetische, psychologische/psychosoziale sowie familiäre und individuelle Einflüsse einfließen. Es wurde ein dysreguliertes Serotoninsystem in der Literatur beschrieben, da betroffene Patientinnen nach Körpergewichtsnormalisierung eine erhöhte zentrale Serotoninaktivität aufwiesen. Dies steht konform mit der Häufigkeit von mit AN einhergehenden psychischen Störungen, wie Depression, Angst- und Zwangsstörungen. Der subjektive Leistungsdruck und ein Konflikt mit dem westlich geprägten Schlankheitsideal spielen ebenfalls eine Rolle. [256] Ätiologisch wird eine psychische Störung bei individuell erhöhter Vulnerabilität der Persönlichkeit

angenommen. Ausgeprägte Ängste, ein mangelndes Selbstbild, perfektionistisches Streben sowie gelegentlich eine familiäre Disposition prägen diese Persönlichkeit. [230]

In jüngster Zeit wird ein Einfluss des Mikrobioms, insbesondere der Darmflora, und der Interaktion zwischen Magen-Darm-Trakt und Zentralem Nervensystem auf die Entwicklung und den Verlauf von AN diskutiert. [116]

Bei AN-Patienten wurde eine hohe Prävalenz von emotionalen Störungen nachgewiesen, insbesondere Angststörungen und Depressionen (letztere mit etwa 63 % nach [117] führende Komorbidität). Das abnormale Essverhalten ließ in einer Studie von Gianii et al. 2015 Parallelen zu Ängsten vermuten. [89] Ferner existieren anhand der Ergebnisse im Tiermodell Hinweise auf eine Assoziation zwischen erniedrigten Östrogenspiegeln bei AN-Patienten und der Aufrechterhaltung von Ängsten vor Nahrungsaufnahme und Fetten. [98]

Im Akutstadium der Anorexie kann es zu lebensbedrohlichen Elektrolytstörungen mit kardialem Risiko, zerebralen Anfällen, Anämie und Nierenversagen sowie Kachexie mit tödlichem Ausgang kommen. [230] Infolge des Hungerns und konsekutiv muskuloskelettalen Abbaus erhöht sich das Knochenfrakturrisiko langfristig. Auch endokrine Störungen wie Infertilität, supprimiertes Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), erhöhtes Kortisol, und bei präpubertärem Krankheitsbeginn zusätzlich die unvollständige Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale und Wachstumsstillstand resultieren daraus. [94, S. 15] Zudem wurden kognitive Defizite, beispielsweise bezüglich exekutiver Funktionen, beschrieben. [298] Eine Vielzahl hormoneller, neuropsychologischer und zerebral morphologischer Veränderungen findet während des Hungerprozesses statt, die nur zum Teil reversibel sind. [43]

Im Verlauf der Erkrankung nehmen soziale und physische Schwierigkeiten zu, so dass die Betroffenen nicht adäquat für sich selbst sorgen können, Freizeitaktivitäten vernachlässigen und an Lebensqualität verlieren. [94, S. 15–16]

Unbehandelt chronifiziert die Erkrankung, einhergehend mit einer schlechten Prognose. [230] Von einer Therapie profitieren etwa 2/3 der Patienten im Sinne einer Heilung. Ein Drittel aller Betroffenen zeigen bisher keine langfristigen

therapeutischen Erfolge und bleiben beeinträchtigt. Auch nach 6–8 Jahren können bei 20–30 % noch Angststörungen, Substanzmissbrauch und diverse Persönlichkeitsstörungen nachgewiesen werden. Die Letalitätsrate liegt bei 5–13 %. [256] Die Anzahl erfasster psychiatrischer Komorbiditäten bei AN-Patienten, im Verhältnis zu den erwarteten Fällen in der Allgemeinbevölkerung, beträgt 5,4 (95 % Konfidenzintervall (KI): 4,6–6,4) und für Todesfälle 18,1 (KI 95%: 15,2–21,3). [138] Es wird angenommen, dass 6 % der Magersüchtigen infolge medizinischer Komplikationen versterben. Knapp 20 % beträgt die Sterblichkeitsrate der über einen längeren Zeitraum nachverfolgten Patienten, wobei davon 50 % suizidal bedingt sind. [87]

1.3.3 Therapie

Im Umgang mit Essstörungen steht eine Psychotherapie therapeutisch noch immer an erster Stelle. Eine medikamentöse Behandlung mit Psychopharmaka kann begleitend eingesetzt werden, vor allem bei Vorliegen von psychiatrischen Komorbiditäten. [338, 87] Der positive Nutzen einer psychotherapeutischen oder psychopharmakologischen Intervention ist allerdings nur schwach belegt. [116] In der Akutphase hat die Ernährung therapeutische Priorität. Das Ziel der Gewichtszunahme bei der Behandlung von Patienten mit AN kann mithilfe verschiedener Ernährungsprotokolle erreicht werden. Dennoch werden bis zu 30 % der AN-Patienten im ersten Jahr nach stationärer Behandlung rückfällig. [339] Ein großes Problem bei der Behandlung von Essstörungen sind die starken Widerstände der Patienten, die teilweise durch die Assoziation von Symptomverhalten mit Kontrolle bedingt sind. [267]

Eine maßgebliche Orientierung gibt die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Essstörungen“ in Deutschland vor. [114] International hoch angesehen sind die britischen NICE-Leitlinien „Core interventions in the treatment and management of AN, bulimia nervosa and related eating disorders“ [94], sowie die allgemeine Guideline „Nutrition support in adults“. [217] Das englische Institut NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) liefert nationale Richtlinien für die Verbesserung des Gesundheitswesens und der Sozialhilfe. Andere Leitlinien mit hohem Stellenwert sind jene des Royal College of Psychiatrists „Management

of Really Sick Patients with Anorexia Nervosa (MARSIPAN)“ [180] und die speziell für Kinder- und Jugendliche herausgegebenen Junior- Leitlinien. [136]

NICE hat im Jahr 2006 Richtlinien für die Prävention und den Umgang mit dem Refeeding-Syndrom erstellt. Das englische Wort *refeeding* bedeutet übersetzt Zuführung und wird im medizinischen Kontext im Rahmen von Ernährungstherapien bei unterernährten Patienten, z. B. als enterale oder parenterale Nahrungszufuhr, verwendet. Das Refeeding-Syndrom stellt eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation dar, bei der es zu Wasser- und Elektrolytverschiebungen mit schweren kardialen und neurologischen Symptomen bei unterernährten Patienten kommt. Zudem sind Veränderungen des Blutzuckers, des Protein- und Fettstoffwechsels und insbesondere ein Thiaminmangel, Hypophosphatämie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie zu beobachten. [7] Die Hauptursache des Refeeding-Syndroms liegt in der raschen Wiederaufnahme von Nahrung nach einer langen Phase der Unterernährung. Die Art der Nahrungszufuhr ist dabei nicht von Bedeutung. Langfristige kalorische Unterversorgung führt auch zu einer Verarmung des Organismus an Phosphat und Vitaminen, insbesondere Thiamin und Vitamin B. Die Wiederaufnahme der kalorischen Ernährung mit ansteigender Insulinproduktion bedingt einen Kotransport von Phosphat, Vitaminen und Mineralstoffen nach intrazellulär mit entsprechendem Abfall der Serumspiegel. [7]

Unter Ernährungsexperten existiert derzeit noch kein Konsens über das ideale Konzept bezüglich Management und Prävention des Refeeding-Syndroms. Es werden Therapieansätze mit niedriger und hoher Kalorienzufuhr beschrieben, die in Studien zu vergleichbaren Ergebnissen und ähnlich hoher Komplikationsrate führten. [190]

Es kann generell bei allen Patienten mit AN nach bzw. während der Durchführung einer therapeutischen Nahrungszufuhr ein Refeeding-Syndrom auftreten. Zur Vermeidung dieser potentiell lebensbedrohlichen Komplikation sollten bestimmte Grundsätze eingehalten werden. Es ist auf eine kontrollierte Gabe von Flüssigkeit und Glukose zu achten. Ferner sollte die Ernährung – wenn möglich – ausschließlich oral erfolgen. Diese Regeln werden im Sinne der 2015 von Mayr et al. publizierten Arbeit zur Qualitätssicherung der Gewichtsrestitution bei

Magersucht als sicher eingeschätzt. Demnach sollen Hochrisikopatienten für die Ausbildung eines Refeeding-Syndroms mit einem speziellen Ernährungsprotokoll und unter permanenter Beobachtung therapiert werden. [190]

Hochkalorische Ernährung, insbesondere auch als Sondenkost, führt jedoch in vielen Studien zu schneller Gewichtszunahme ohne Auftreten eines Refeeding-Syndroms. [35, 173, 258] Gegenwärtig häufen sich die Befürworter einer initial hochkalorischen Ernährung bei AN, da keine Komplikationen, insbesondere kein Refeeding-Syndrom, beobachtet wurden. [183]

In die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim werden regelmäßig und immer häufiger Kinder und Jugendliche mit AN zur Erstdiagnosestellung und zum Refeeding, oder zum Refeeding bei Unterschreitung definierter Gewichtsgrenzen, eingewiesen. Das Refeeding von Patienten mit AN erfolgt zunächst nach einem verhaltenstherapeutisch orientierten Ansatz mit vertraglich vereinbarten Kalorienmengen und festen Regeln. Basierend auf den Untersuchungen des autonomen Nervensystems und in der Annahme, dass ein Teil der Psychopathologie der Patienten durch die Mangelernährung bedingt ist (engl. starvation syndrom = Hunger-Syndrom), wurde das Konzept Anfang 2013 verändert. Das stationäre Refeeding orientiert sich seither an dem sogenannten modifizierten NICE-Protokoll, das erstmals in den Jahren 2013 und 2014 verwendet wurde und auf den NICE-Leitlinien basiert. [135, 196] Das Protokoll beinhaltet eine Substitution von Spurenelementen (z. B. Zink), Vitaminen (z. B. Vitamin B), Mineralstoffen (z. B. Kalium) und Omega-3-Fettsäuren [17]. Die Patienten werden mit bis zu 3000 kcal täglich hochkalorisch ernährt, u. a. in flüssiger Form. Dabei werden die Patienten durch Gesprächs- und Verhaltenstherapien, insbesondere Biofeedback anlehnend an die Arbeit von Scolnick et al. [278], begleitet. Aufgrund des häufig sehr ausgeprägten Bewegungsdrangs der Patienten und Patientinnen wird zusätzlich Sport unter Aufsicht angeboten. Durch eine ausreichende Kalorienzufuhr aus hochkalorischer Ernährung und zusätzlicher Nährstoffzufuhr wird auf eine Normalisierung des bestehenden autonomen Ungleichgewichts abgezielt bis zum Erreichen einer sympathikotonen Regulation. Zum Zeitpunkt der

Krankenhausaufnahme und kurz vor Entlassung erfolgt regelmäßig eine LZ-EKG-Aufzeichnung mit HRV-Analyse.

1.4 Adipositas

Adipositas im Kindesalter stellt die häufigste Ernährungsstörung in den Industriestaaten dar. In Deutschland beträgt die Prävalenz von Übergewicht 15 %, jene von Adipositas 6 % aller Kinder – mit zunehmender Tendenz. [231, 155] Übergewicht wird als Gewicht oberhalb des 90. Perzentils im altersentsprechenden Vergleich für BMI definiert. Wird das 97. BMI-Perzentil überschritten, liegt Adipositas vor. Für Erwachsene gilt analog ein BMI > 30 kg/m² als Definitionskriterium. [231, 312]

Die Ätiologie von Übergewicht, respektive Adipositas, ist multifaktoriell und basiert auf der Interaktion zwischen Genetik und Umwelt. Die Kombination aus Hyperalimentation und körperlicher Inaktivität wird als Ursache par excellence angesehen. [112]

Adipöse haben eine Neigung zur Nierensteinbildung, orthopädischen Problemen infolge der Gewichtsbelastung und Wundheilungsstörungen. [231] Eine relevante Komplikation des allgemein vermehrten Fettgewebes ist das Metabolische Syndrom (s. Kap. 1.4.4). Neben Adipositas schließt dieses eine arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung und/oder einen gestörten Kohlenhydratstoffwechsel mit ein. Das Metabolische Syndrom gilt als Risikofaktor für die Ausbildung eines Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen. [231]

Eine reduzierte HRV stellt ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse dar. [296, 288, 303] Auch bei adipösen Kindern und Jugendlichen kann eine reduzierte HRV als Ausdruck einer Störung des autonomen Nervensystems gefunden werden. [308, 139, 192, 260]

Wie die Regulation des kindlichen Nervensystems auf verschiedene Interventionen zur Gewichtsnormalisierung reagiert und welche Schlussfolgerungen sich daraus ergeben, wird in Kap. 4 diskutiert.

1.4.1 Definition

Adipositas wird über einen pathologisch erhöhten Körperfettanteil an der Gesamtkörpermasse definiert. Davon abzugrenzen ist der Begriff Übergewicht,

der ein überdimensionales Körpergewicht in Relation zur Körperhöhe beschreibt. Meist sind adipöse Kinder zugleich übergewichtig, doch ein Kind mit Übergewicht erfüllt nicht per se die Kriterien einer Adipositas. [153]

Die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter hat anhand von Daten aus 17 durchgeführten Untersuchungen verschiedener deutscher Regionen (nach Kromeyer-Hauschild et al. [154]) und unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vom Robert-Koch-Institut von 2003 bis 2006 durchgeführten Kinder- und Jugend - Gesundheitssurveys [218] BMI-Referenzwerte für Kinder und Jugendliche erstellt. [313, S. 22] Diese national repräsentativen Daten definieren Übergewicht ab P 90 und Adipositas ab P 97 der alters- und geschlechtsspezifischen Normwertverteilung. [313, S. 24]

Eine andere Möglichkeit, um Überernährung in Schweregrade einzuteilen, bietet beispielsweise das Längensollgewicht. Dieses findet vor allem bei Kindern bis zum Abschluss des 15. Lebensjahrs Verwendung, wohingegen der BMI ab dem 12. Lebensjahr bevorzugt wird. [65] Das prozentuale Längensollgewicht entspricht dem Verhältnis aus aktuellem Körpergewicht zum Gewichtsmedian für die Körpergröße multipliziert mit 100. [219, S. 1]

Der statistische Begriff Median bezeichnet einen Wert, der genau in der Mitte einer Verteilung liegt. Für ein angegebenes Größenmedian gilt, dass 50 % einer Stichprobe mindestens so groß, die andere Hälfte maximal so groß ist. [316, S. 56]

Das Gewichtsmedian kann demnach anhand von Perzentilenkurven, entsprechend P 50, Somatogrammen oder Normwerttabellen abgelesen werden. Der Normbereich für das errechnete Längensollgewicht liegt zwischen 90 und 110 %. Übergewicht liegt vor, wenn das Längensollgewicht 110 % überschreitet. Ab 120 % spricht man von Adipositas. [65]

Orientiert an der aktuellen Fachliteratur, insbesondere den obig genannten Empfehlungen der Deutschen Fachgesellschaften nachkommend, wird in dieser Arbeit der BMI als Messgröße für Übergewicht und Adipositas verwendet.

1.4.2 Epidemiologie und Ätiologie

Epidemiologische Daten bestätigen eine Tendenz zu steigenden BMI-Werten unter Kindern und Jugendlichen, die in den folgenden Jahren weiter zunehmen wird. Derzeit sind circa 10–20% aller deutschen Schulkinder und Jugendlichen von Übergewicht betroffen. 4–8 % dieser Kinder und Jugendlichen sind adipös. [112] Die World Health Organisation (WHO) spricht von einer sogenannten Adipositas-Epidemie des 21. Jahrhunderts. Die absolute Zunahme der BMI-Werte fällt charakteristischerweise im oberen Perzentilenbereich signifikant höher aus als im unteren. Salopp formuliert werden „die Dicken immer dicker“. [221]

Sucht man nach Ursachen für diese Entwicklungen, sind genetische Veranlagung und biologische Faktoren als Grundlage für die Entstehung von Adipositas relevant. Zur genetischen Veranlagung kann beispielsweise ein bestehendes Übergewicht bei Eltern und/oder Großeltern gezählt werden. Übergewicht entsteht durch eine unausgeglichene Energiewaage. Biologische Einflüsse sind zum einen die Energieaufnahme durch die Nahrung und zum anderen der Energieverbrauch durch Bewegung. Durch Einnahme zu energiereicher Nahrung, vorwiegend Fett und Zucker, oder der Aufnahme zu großer Nahrungsmengen, kann Übergewicht resultieren. Ebenso trägt Bewegungsmangel im Alltag, beispielsweise langes Fernsehen und Computerspielen, sowie fehlender zusätzlicher Sport nebst dem Schulsport dazu bei. [312]

Dabei hebt sich ein Faktor von allen anderen ab: die familiäre Vorbelastung mit Adipositas. Die Eltern mit Adipositas führen die Liste aller Risikofaktoren für Übergewicht im Kindes- und Jugendalter an. Mit deutlichem Abstand folgen andere Faktoren, beispielsweise Einflüsse durch Umwelt, Stoffwechsel und Genetik. In den Industrienationen lässt sich eine Korrelation zwischen niedrigem Bildungsstatus der Mutter und Übergewicht bzw. Adipositas beim Kind finden. Dieser Zusammenhang spiegelt sich in der ebenfalls zutreffenden Assoziation mit der Zugehörigkeit zu niedrigen Sozialschichten wider. Allerdings sind solche sozioökonomischen Faktoren im Wesentlichen weniger von Bedeutung. [151]

Ausschlaggebend für die Entstehung einer Adipositas ist neben einem gestörten Essverhalten auch ein Mangel an körperlicher Aktivität. [65]

Zusammenfassend sind folgende Faktoren als Ursachen der Adipositas entscheidend: ein falsches Essverhalten, Bewegungsmangel und -armut, familiäre Belastungen und fehlende Stressbewältigung. [231]

Ätiologisch kann auch zwischen einer primären und einer sekundären Adipositas unterschieden werden. Zu 95 % handelt es sich um eine primäre Adipositas aufgrund einer Kombination aus genetischen Faktoren, beispielsweise einer Mutation im Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R-Gen) bei Patienten mit Essstörung („binge eater“ s. Kap. 1.4.3), Überernährung, körperlicher Inaktivität sowie psychischer Faktoren. In circa 5 % lassen sich organische Störungen als Ursache für eine sekundäre Adipositas nachweisen: endokrinologische Erkrankungen, beispielsweise ein Morbus Cushing oder eine Hypothyreose, oder zentralnervöse Störungen, z. B. bestimmte Hirntumore. [111, S. 714]

1.4.3 Komplikationen

Adipositas gehört zu den chronischen Krankheiten. Die damit einhergehenden Auswirkungen auf das Leben eines Kindes bzw. Jugendlichen sind vielgestaltig. U. a. zählen eine psychosoziale Beeinträchtigung, häufige Komorbidität, hohes Krankheitsrisiko als Erwachsener und eine geringere Lebenserwartung im Vergleich zu Nicht-Adipösen dazu. In der Summe führt Adipositas zu einer Einschränkung der Lebensqualität. [313]

Insbesondere die mit Adipositas assoziierten gesundheitlichen Risiken, die sich vorwiegend erst im Erwachsenenalter etablieren, machen das Krankheitsbild zu einem relevanten Thema bei Kindern und Jugendlichen. Als Folge von Übergewicht und Adipositas kann es zu vielerlei Komplikationen kommen. In dieser Arbeit wird diesbezüglich näher auf das Metabolische Syndrom eingegangen. Dieser Symptomkomplex setzt sich aus Adipositas, arterieller Hypertonie, Dys-/Hyperlipidämie und einem gestörten Glukose-Stoffwechsel zusammen. Für letzteres gilt insbesondere die Insulinresistenz als entscheidend. Das Metabolische Syndrom stellt ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus und

kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Myokardischämie, Hirninsult oder die Arterielle Verschluss-Krankheit, dar (s. Kap. 1.4.4). [231]

Zu den weiteren Komplikationen der Adipositas zählen das Schlafapnoe-Syndrom, orthopädische Probleme (vor allem durch vermehrte Gewichtsbelastung der Wirbelsäule, des Knie- und Hüftgelenks bedingt), die Neigung zu Nephrolithiasis (syn. Harnsteine, beispielsweise bedingt durch Hyperurikämie), Wundheilungsstörungen, ein erhöhtes Risiko für einige Malignome (Colon-, Mamma- und Ovarialkarzinom) sowie eine Einschränkung der Fertilität. [231]

Auch psychosoziale Aspekte sind im Zshg. mit Adipositas relevant. Dabei sind Stigmatisierung, Angst, Depression und Essstörungen zu nennen. [53]

Depressive Jugendliche weisen ein höheres Risiko für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas auf als gesunde Gleichaltrige. [93] Adipositas ist primär keine Essstörung, jedoch kann bei einem geringen Prozentsatz der Adipösen eine Essstörung nachgewiesen werden. [312]

Seelische Verstimmungen können ein gestörtes Essverhalten, sowohl hypo- wie auch hyperkalorisch, herbeiführen. Essen dient primär der Sättigung unseres Hungergefühls, erfüllt aber daneben auch andere Funktionen. Dies lässt sich beispielsweise durch den Begriff Affektregulation erklären. Oftmals werden negativ erlebte Emotionen mit der Nahrungsaufnahme gekoppelt. Ein Beispiel hierfür sind Eltern, die ihrem Kind durch Süßigkeiten Trost anbieten. Auch auf das Essen bezogene Sprichwörter, wie „Liebe geht durch den Magen“ oder „die Wut in sich hineinfressen“, verdeutlichen die Verbindung zwischen Psyche und Essgewohnheiten. Adipöse Menschen nutzen in dieser Hinsicht die Nahrungsaufnahme vorzugsweise als Ventil für Spannungsabbau, mit dem Ziel kurzfristigen Wohlbefindens durch Verdrängung subjektiv als unangenehm wahrgenommener Gefühle. Dadurch wird das Essverhalten qualitativ und quantitativ beeinflusst und in der Folge die Balance von Energieaufnahme und -abgabe gestört. [112]

Unter Adipösen lassen sich einige Menschen ausmachen, bei denen seelische Probleme und Störungen eine Veränderung der Ess- und Bewegungsgewohnheiten induzieren. Das Resultat ist eine anhaltend positive

Energiebilanz mit Übergewicht und Adipositas. [112] Es existiert ein starker Zusammenhang zwischen Adipositas und psychischen Störungen. [25] Als Vertreter in diesem Zshg. wird im Folgenden die Binge-Eating-Störung (BES, „Binge-Eating Disorder“) kurz erläutert. Unter dem englischen Begriff *binge eating*, übersetzt *Essanfall*, wird das Essen einer situativ zu großen Nahrungsmenge in kurzer Zeit verstanden. Subjektiv wird die Menge an Nahrung von Betroffenen nicht als exzessiv empfunden, jedoch wird dieses Essverhalten von ihnen mit Kontrollverlust assoziiert. [305] Die BES ist im Diagnosekatalog der ICD-10 unter „nicht näher bezeichnete Essstörung“ aufgeführt. Im *diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition (DSM-IV)* der *American Psychiatric Association* ist sie nicht als eigenständige Diagnose integriert, allerdings wurden 1994 erstmals Forschungskriterien für die BES formuliert. [232, 224, 152] Im Mai 2013 wurde BES in der neusten DSM-Revision (DSM-5) offiziell hinzugefügt. [46]

Im Gegensatz zur Bulimia nervosa erfolgen keine regelmäßigen Maßnahmen zur Verhütung einer Gewichtszunahme. Nach den Essattacken, die mindestens an zwei Tagen in der Woche über sechs Monate stattfinden, verspüren Betroffene häufig Schuld- oder Ekelgefühle. Die BES tritt häufig in Kombination mit Übergewicht oder Adipositas auf. Belastende Ereignisse im Laufe des Lebens sowie eine gestörte emotionale Regulation werden als ätiologische Faktoren angenommen. [223] Es ist davon auszugehen, dass prädisponierende Faktoren sowohl für Übergewicht bzw. Adipositas wie für psychische Störungen zusammen die Entwicklung einer BES begünstigen. [77] Heißhungerattacken und wiederkehrender Kontrollverlust beim Essen sind assoziiert mit Störungen der Selbstkontrolle und reduzierter kognitiver Anpassungsfähigkeit im Umgang mit negativen Emotionen. [61] Die Prävalenz von BES wird auf mind. 1 % geschätzt. [80, 121] In der Allgemeinbevölkerung wird eine Prävalenz von circa 2–3,5 % angenommen, wobei der Anteil von Frauen überwiegt. [223] Unter adipösen Frauen, die an einem Gewichtsreduktionsprogramm teilnehmen, werden 23–46 % Binge-Eater vermutet. [341]

1.4.4 Das Metabolische Syndrom

Beim Metabolischen Syndrom (MS) handelt es sich um einen Verbund verschiedener Krankheitsbilder mit kardiovaskulärem Risikoprofil. Synonyme sind das "tödliche Quartett" und das Wohlstandssyndrom. Es besteht aus Adipositas, Dyslipoproteinämie, arterieller Hypertonie und Glukosetoleranzstörung bzw. Diabetes mellitus Typ 2. Die Entwicklung eines MS wird vor allem durch Hyperalimentation und körperlichen Bewegungsmangel gefördert. Präventiv werden Schulungen für Eltern und Kinder zur ausgewogenen Ernährung angeboten. [200]

Die Prävalenz des MS unter Kindern und Jugendlichen variiert in der Literatur zwischen 0–60 % je nach Definition und der untersuchten Population. Ein hoher mütterlicher BMI und niedrige physische Belastungsstufen sind negative Kontextfaktoren, die ein MS begünstigen. Eine relativ geringe Steigerung der körperlichen Bewegung wirkt sich bereits signifikant positiv auf das Risiko eines MS aus. [71]

In der IDEFICS-Studie (engl. Identification and prevention of Dietary-and lifestyle-induced health **EF**fects In **Ch**ildren and infant**S**) von Ahrens et al. wurde eine neue Definition des MS vorgestellt, die als Entscheidungshilfe für Pädiater bezüglich des weiteren Vorgehens bei betroffenen Kindern dienen soll. Die Frage, ob eine Nachbeobachtung ausreichend ist oder besser gleich interveniert werden muss, soll dank der neuen Definition erleichtert werden. [8] Ahrens et al. definieren das MS bei Kindern über das Vorliegen von Adipositas und das Überschreiten bestimmter Grenzwerte bei Blutdruck, Blutfetten und den metabolischen Parametern Blutzucker (BZ) bzw. Insulin. Drei oder mehr solcher Risikofaktoren müssen vorliegen, um die Definition eines MS zu erfüllen. An der Studie nahmen 18 745 Kinder im Alter von 2–11 Jahren teil. Unter übergewichtigen Kindern war die Prävalenz des MS am höchsten. Es konnte ein positiver Trend zwischen MS-Score und Alter nachgewiesen werden, insbesondere im oberen Perzentilenbereich. [8] Dementsprechende Beobachtungen gab es in einer Studie von Sangun et al. 2011 in der Türkei, in der eine steigende Prävalenzrate des metabolischen Syndroms unter adipösen Kindern nach Pubertätsbeginn zu verzeichnen war. [268]

In der IDEFICS Studie konnte durch ein Übergewichtspräventionsprogramm in acht Europäischen Ländern kein überzeugender Verbesserungseffekt auf metabolische Marker beobachtet werden. [181]

In dieser Arbeit wurden die Kriterien von Ahrens et al. bei 50 adipösen Kindern angewandt und damit eine Einteilung in verschiedene Risikogruppen des MS vorgenommen (s. Kap. 2.1). Es wurde untersucht, ob und wenn ja welche Zusammenhänge zwischen MS und HRV getroffen werden können (s. Kap. 3.2.2.2).

1.4.5 KIDS-Projekt

Das KIDS-Projekt ist ein interdisziplinäres Schulungsprogramm, um von Übergewicht und Adipositas betroffene Kinder und Jugendliche zu unterstützen. Das Projekt wurde unter dem Konzept einer Adipositas-Schulung entworfen und deutschlandweit in Kooperation mit Kliniken und Sportvereinen durchgeführt. Die Ziele der Adipositas-Schulung waren, neben der Reduzierung von Übergewicht, eine Verbesserung des Ess- und Bewegungsverhaltens, die Stärkung der sozialen Kompetenz und eine Verbesserung der Lebensqualität – auch auf lange Sicht gesehen. Dabei wurden die im Zshg. mit Adipositas relevanten Fachbereiche mit einbezogen, um breit gefächerte Hilfestellungen anzubieten. Zu diesen Bereichen zählt neben der pädiatrischen Medizin auch die Psychologie, Ernährung und Bewegung. Betreut wurden die Teilnehmer durch ein Expertenteam aus Medizinern bzw. Kinderärzten, Diätassistenten, Sportlehrern und Physiotherapeuten sowie Psychologen und Psychotherapeuten. Die Schulungen setzten sich aus Gruppenschulungen, Elternabenden, Essverhaltenstraining, Kochpraktiken und einem speziell entworfenen Bewegungsprogramm zusammen. Das Schulungsprogramm dauerte ein Jahr und war für Kinder ab 6 Jahren konzipiert.

Die Kinder konnten durch ihre Eltern unterstützt werden, indem diese ebenso ihr Ess- und Bewegungsverhalten umstellten und somit eine Vorbildfunktion einnahmen. Es war die regelmäßige Teilnahme an Elternseminaren erwünscht, um den Kindern die Relevanz der KIDS-Schulung zu zeigen. Zudem mussten die Eltern die geeigneten Voraussetzungen schaffen, damit ihre Kinder an den

geplanten Gruppenstunden und Bewegungsprogrammstunden regelmäßig teilnehmen konnten. Als förderlich wurde auch das Aufsuchen von Gesprächen zwischen Eltern und Kind über die Gruppeninhalte angesehen. Ferner galt es auch, die Kinder in der Umsetzung der erlernten Verhaltensweisen aus den Schulungen in den Alltag zu unterstützen.

Die Ernährungsberatung der KIDS-Kinder berücksichtigte Empfehlungen zur optimierten Mischkost als wissenschaftlich begründetes Konzept gesunder Ernährung von 1–18 Jahren, herausgearbeitet vom Forschungsinstitut für Kinderernährung in Dortmund. Die Ernährungsempfehlungen wurden seit den 1990er Jahren stets an aktuelle Forschungserkenntnisse angepasst. [82]

1.4.6 Therapie

Alle Maßnahmen, die zu Änderungen am Gleichgewicht des Energiehaushaltes beitragen (z. B. Maßnahmen zur Gewichtsreduktion), werden durch physiologische Kompensationsmechanismen beantwortet (z. B. Reduktion des GU). Ziel ist stets ein stabiles Energiegleichgewicht. Die Entwicklung einer Adipositas wird möglich, sobald auf Störfaktoren in den Regelsystemen unseres Körpers nicht adäquat reagiert wird. [312]

Den negativen Faktoren für die Entstehung von Adipositas kann entgegengewirkt werden, indem auf eine ausgeglichene Energiewaage, ausgewogene und altersgemäße Ernährung sowie regelmäßige Bewegung und mindestens einmaliger sportlicher Betätigung wöchentlich geachtet wird. [313]

Übergewicht, definiert als Gewicht oberhalb des 90., aber unterhalb des 97. Perzentils, kann bei Kindern und Jugendlichen im Wachstum potentiell durch das Längenwachstum ausgeglichen werden. Bei Vorliegen einer Adipositas, d.h. einem Gewicht über dem 97. Perzentil, muss dagegen das Gewicht reduziert werden. [313]

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Interventionen durchgeführt, die auf eine Reduzierung des Gewichts aller von Übergewicht und Adipositas betroffenen Kindern und Jugendlichen abzielten.

2 Material und Methoden

Zunächst folgt eine Vorstellung der Patienten- und Kontrollgruppen. Im Anschluss wird die HRV-Analyse erläutert. Am Ende dieses Kapitels steht eine kurze Übersicht der Datenverarbeitung und -analyse.

Grundlage dieser Arbeit war es zu untersuchen, wie sich die HRV-Parameter von adipösen und anorektischen Patienten durch eine Therapie verändern. Ebenso wurden die Unterschiede zu gesunden Gleichaltrigen herausgearbeitet.

Die Tabellen und Abbildungen in dieser Arbeit wurden bis auf wenige Ausnahmen alle eigens angefertigt. Auf eine separate Kennzeichnung in der Beschriftung eigener Darstellungen wurde daher verzichtet. Verwendete Tabellen in Anlehnung an eine Originalquelle wurden entsprechend mit „modifiziert nach...“ gekennzeichnet (siehe Tbl. 2-1, Tbl. 2-8, Tbl. 2-9). Im Anhang ist eine Original-Abbildung zu finden (Abbildung A-12), die nicht publiziert wurde und Daten aus dem Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim enthält. Die darauf basierende Abbildung 4-1 ist entsprechend beschriftet.

2.1 Patientengruppen

In dieser Arbeit wurden folgende Gruppen gebildet: Anorexia nervosa (AN), Adipositas, mit den Subgruppen Metabolisches Syndrom (MS), KIDS-Kinder (KIDS), Ernährungsberatung und Omega-3-Fettsäuren, sowie die Kontrollgruppen aus gesunden Kindern und Jugendlichen (NORM). Darüber hinaus wurden sogenannte Delta-Gruppen verwendet (s. Kap. 2.1.4).

Die BMI-Werte und Standardabweichungen (SD) sowie die Perzentile für Körpergröße, Körpergewicht und BMI wurden mithilfe der App Ped(z) Kinderarzt Rechner bestimmt. [95] Die App basiert u. a. auf den Ergebnissen des von 2003–2006 vom Robert-Koch-Institut erhobenen Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS) deutscher Kinder und Jugendlicher im Alter von 11–17 Jahren. [218] In dieser Arbeit wurden aus o. g. Gründen ausschließlich Perzentile berücksichtigt, so dass sich Aussagen über Gewichtsverläufe stets auf BMI-Perzentile beziehen (im Ergebnisteil teils vereinfacht BMI).

2.1.1 Anorexia nervosa

Alle Daten von Adoleszenten mit AN, die im Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim gemäß modifiziertem NICE-Protokoll (s. u.) therapiert wurden, wurden auf Eignung für diese Arbeit überprüft. Die Erfüllung der Diagnosekriterien einer AN konnten als sicher vorausgesetzt werden. Dabei wurde insbesondere die Definition anhand des BMI nicht verletzt (s. Kap. 1.3.1). Ausschlusskriterien waren zum einen psychiatrische Nebenerkrankungen (z. B. Schizophrenie) und Krankheiten bzw. Zustände, die mit Störungen des autonomen Nervensystems einhergingen. Dazu zählten u. a. das Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADHS) und Kleinwuchs. Zudem wurden Kinder und Jugendliche mit kongenitalen Herzfehlern ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden kardiale Erkrankungen, u. a. Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit (KHK), Akutes Koronarsyndrom und ein bekannter arterieller Hypertonus. Weitere Erkrankungen, die zum Ausschluss führten, waren chronische Lungenerkrankungen, Nieren- oder Lebererkrankungen, Erkrankungen des zentralen und/oder peripheren Nervensystems (z. B. entzündliche ZNS-Erkrankung, zerebrale Ischämien, Myelopathien, Polyneuropathien), endokrinologische Störungen (z. B. Diabetes mellitus) und Stoffwechselerkrankungen. Ein Alkohol- oder Drogenkonsum wurde bei Adoleszenten ausgeschlossen.

In die AN-Gruppe konnten 26 Patienten eingeschlossen werden, davon waren 4 Patienten männlich (15,4 %) und 22 weiblich (84,6 %). Der deutlich geringere männliche Anteil spiegelt die tatsächlich zu beobachtende Geschlechterverteilung unter Jugendlichen mit AN wider. [215] Zum Zeitpunkt der ersten Messung (ANO 1) war die Gruppe durchschnittlich $14,13 \pm 1,75$ Jahre alt (Mindestalter 10,78 Jahre, Maximalalter 16,96 Jahre). Zum zweiten Messzeitpunkt (ANO 2) war das Durchschnittsalter minimal älter ($14,19 \pm 1,76$ Jahre, min. Alter 10,79 Jahre, max. Alter 17,04 Jahre).

Aufgrund eines technischen Wechsels in der Analyse-Software (s. Kap. 2.2) konnten nicht alle Daten der ursprünglich 26 Patienten für die zirkadianen HRV-Parameter herangezogen werden. Die Analysealgorithmen der zwei verwendeten Softwares zeigten bei den zirkadianen Werten zu große

Unterschiede. Damit war keine verlässliche Vergleichbarkeit aller zirkadianen HRV-Parameter gegeben. Nach Ausschluss aufgrund technischer Differenzen, sogenanntes technical drop out, blieben noch 15 Patienten mit AN, deren Daten alle mit der gleichen Software erhoben wurden.

Die auf 15 Patienten reduzierte AN-Gruppe war im Durchschnitt $14,58 \pm 1,9$ Jahre alt (Stand vor Therapiebeginn). Das männliche Geschlecht war in der Gruppe durch drei Patienten vertreten, die restlichen zwölf Patienten waren weiblich. Die Überhand der Anorektikerinnen zeigte sich somit in dieser Gruppe noch deutlicher als in der 26er-Gruppe.

2.1.2 Adipöse Kinder und Jugendliche

Zur Untersuchung der Adipositas konnten 50 adipöse Kinder im Alter von 6,88 bis 17,12 Jahren als Grundgesamtheit gewonnen werden. Eingeschlossen werden konnten Kinder anhand ihres Körpergewichts und des BMI sowie den dazugehörigen Perzentilen. Lag Übergewicht oder Adipositas gemäß den unter Kap. 1.4.1 beschriebenen Definitionen vor, galt die Diagnose Adipositas als gesichert.

Als Ausschlusskriterien wurden zusätzliche kardiale Erkrankungen, z. B. Herzfehler, und weitere Erkrankungen mit Beeinflussung des autonomen Nervensystems, z. B. Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) berücksichtigt. Zu den kardialen Ausschlussdiagnosen zählten u. a. Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit (KHK), Akutes Koronarsyndrom, arterielle Hypertonie. Weitere Erkrankungen, die zum Ausschluss führten, waren chronische Lungenerkrankungen, Nieren- oder Lebererkrankungen, Erkrankungen des zentralen und/oder peripheren Nervensystems (z. B. entzündliche ZNS-Erkrankung, zerebrale Ischämien, Myelopathien, Polyneuropathien), endokrinologische Störungen (z. B. Diabetes mellitus) und Stoffwechselerkrankungen. Ein Alkohol- oder Drogenkonsum wurde bei Adoleszenten ausgeschlossen.

Die eingeschlossenen Patienten nahmen alle mindestens einmal an einer LZ-EKG-Untersuchung teil. Von 38 adipösen Kindern konnten zwei LZ-EKG-Messungen mit anschließender HRV-Analyse erhoben werden. Bei allen

Schulungskindern erfolgte zudem eine Blutentnahme (nüchtern) im Rahmen ihres ambulanten oder stationären Aufenthaltes. Die Ergebnisse dieser Blutentnahme konnten bei der Zuteilung in verschiedene Gruppen des Metabolischen Syndroms verwendet werden. Die Blutproben wurden im Zentrallabor des Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim untersucht, das in Kooperation mit dem MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR Heidelberg betrieben wird. [212] Bei den gesunden Kontrollen wurden keine Blutabnahmen durchgeführt. Zum deskriptiven Vergleich wurden Referenzwerte aus dem Zentrallabor verwendet (vgl. Tbl. 3-13).

In der Übersicht fanden bei den adipösen Kindern und Jugendlichen (N = 50) Ernährungsinterventionen entweder in Form einer einmaligen Beratung, der regelmäßigen Schulungsteilnahme (im Rahmen von KIDS s. u.) und/oder der oralen Einnahme von Omega-3-Fettsäuren (O-3-FS) als Nahrungsergänzung (s. u.) statt. Ziel war es den Effekt auf die HRV im 24 h-LZ-EKG zu untersuchen. Die einzelnen Interventionen werden im Folgenden näher erläutert.

2.1.2.1 Metabolisches Syndrom

Orientiert an der Definition des Metabolischen Syndroms nach Ahrens et al. 2014 im Zusammenhang mit der IDEFICS-Studie, wurden die Patienten der Adipositas Grundgesamtheit in verschiedene Gruppen eingeteilt. Ahrens et al. definieren das Metabolische Syndrom bei Kindern über das Vorliegen von Adipositas und das Überschreiten bestimmter Grenzwerte bei Blutdruck, Blutfetten und den metabolischen Parametern BZ bzw. Insulin. Drei oder mehr solcher Risikofaktoren müssen vorliegen, um die Definition eines Metabolischen Syndroms zu erfüllen (s. Tbl. 2-1). [8] Die Risikofaktoren werden im Folgenden sinngemäß auch als Kriterien bezeichnet.

	Adipositas	Blutdruck		Blutfette		Blutzucker/Insulin	
	Taillenumfang	SBP	DBP	TGC	HDL*	HOMA**	BZ nüchtern
	oder BMI					oder HbA1c	
Monitor Level	≥ 90. Perzentil (bzw. * ≤ 10. Perzentil ** > 2,5)						
Action Level	≥ 95. Perzentil (bzw. * ≤ 5. Perzentil ** > 2,5)						

Tbl. 2-1: Definition des Metabolischen Syndroms anhand der Kriterien Adipositas, Blutdruck, Blutfette und Blutzucker/Insulin. Gruppe Monitor-Level und Action-Level. Modifiziert nach Ahrens et al. 2014. [8, S6]

Um das Kriterium Adipositas zu prüfen, wurden der Taillenumfang und/oder der BMI-Wert herangezogen. Ein Kind mit einem Taillenumfang gleich oder über das 90. bzw. 95. Perzentil, bekam einen Punkt. Ebenso wurde ein Punkt vergeben, wenn der BMI-Wert des Kindes das 90. bzw. 95. Perzentil traf oder überschritt. Bereits ein Punkt genügte, um das Kriterium Adipositas zu erfüllen.

Bei den Blutdruckwerten wurde separat jeweils ein Punkt für ein zu hohes systolisches oder diastolisches Blutdruck-Perzentil vergeben. Je ein Punkt konnte bei Erreichen oder Überschreiten der Grenzen P 90 oder P 95 erzielt werden.

Die klinisch-chemische Bestimmung der Glukose- und Fettstoffwechselfparameter im Nüchternserum erfolgte durch das MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR Heidelberg. [212, 213]

In die Definition des Metabolischen Syndroms gingen die Blutparameter Triglyceride (TGC) und High-Density Lipoprotein (HDL) ein. Während für den Triglycerid-Wert wiederum die Grenze P 90 bzw. P 95 galt, wurde für HDL die Grenze auf P 10 bzw. P 5 gesetzt. Das 90./95. Perzentil musste erreicht oder überschritten werden, um einen Punkt zu erhalten. Für HDL wurde ein Gleichtreten mit den Grenzwerten oder das Unterschreiten jener mit einem Punkt belegt.

Das letzte Kriterium, BZ/Insulin, setzte sich aus drei Subkriterien zusammen: Nüchternblutzucker, aus Nüchternblutzucker und Insulin errechneter

homeostasis model assessment-Index (HOMA) sowie der Hauptfraktion des glykierten Hämoglobins, dem HbA1c. [146]

Der Blutzuckerwert (BZ) wurde aus einer venösen Vollblutprobe in nüchternem Zustand ermittelt. Wurde im Rahmen dieser Blutentnahme zusätzlich die Bestimmung von Insulin veranlasst, konnte aus den beiden Blutparametern der sogenannte HOMA-Index errechnet werden. Die Berechnung des Index wurde anhand der Originalformel nach Matthews et al. 1985 ausgeführt. [189] Der HOMA-Index gilt als verlässlicher Parameter, um eine Insulinresistenz nachzuweisen. Anwendung findet er vor allem im Bereich der Diabetologie. Der Referenzbereich für gesunde Personen ohne Insulinresistenz liegt unterhalb eines bestimmten Cut-Off-Wertes. Als Cut-Off, d.h. Grenzwert, gilt ein Ergebnis größer 2,5 nach der Originalformel. [189], 202) Teilweise wurde im Rahmen der Blutentnahme bei adipösen Kindern zusätzlich das HbA1c aus EDTA-Blut bestimmt. Das HbA1c ist ein aus nicht-enzymatischer Glykierung von Glukose mit dem Protein Hämoglobin A1 hervorgegangenes Stoffwechselprodukt. Das HbA1c spiegelt die durchschnittliche Blutglukose-Konzentration während der vorangegangenen 4–6 Wochen vor der Probeentnahme wider. Das glykierte Hämoglobin wird als klinisch-chemische Kenngröße zur Diagnostik des Diabetes mellitus verwendet. Ein Wert von 6,0 % gilt als Grenze für das Vorliegen eines Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wobei sich die Prozentzahl auf den Anteil am Gesamt-Hämoglobin bezieht. Werte unterhalb dieser Prozentzahl definieren den gesunden Referenzbereich für Erwachsene. Für Kinder ab 5 Jahren gelten Referenzwerte zwischen 5,7 und 8,9 %. [66]

Hinsichtlich der Definition des Metabolischen Syndroms gingen die beschriebenen Subkriterien der Kategorie BZ/Insulin wie folgt ein: ein Nüchternblutzucker- oder HbA1c-Wert gleich oder oberhalb der Grenzen P 90 bzw. P 95 zählte jeweils einen Punkt. Der HOMA-Index wurde im Gegensatz zu allen bisher genannten Kriterien als Absolutwert betrachtet. Gemäß Definition war ein Index $< 2,5$ pathologisch, so dass lediglich das Überschreiten dieses Wertes zu einem Punkt führte.

Kurzgefasst führte ein Wert gleich oder größer P 90 bzw. P 95 zu einem Punkt. Ausnahmen stellten das HDL und der HOMA-Index dar. Für HDL lagen die

Grenzen auf und $< P 10$ bzw. $P 5$. Der HOMA-Index punktete nur, wenn ein Wert größer 2,5 vorlag. Die Kriterien Adipositas, Blutdruck, Blutfette und BZ/Insulin setzten sich jeweils aus mindestens zwei bis drei Subkriterien für die Bewertung zusammen. Dabei genügte ein Punkt aus einer der zwei bis drei Subkriterien, um ein Kriterium als zutreffend zu kategorisieren. Das Ergebnis sollte allerdings nicht durch Addition aller dieser Punkte erreicht werden, sondern entscheidend war, ob mindestens ein positives Subkriterium in einem Kriterium vorlag. Dies wurde dann mit einem Punkt bewertet. So konnten null bis maximal vier Punkte vergeben werden.

Wie bereits erwähnt, galt das Vorliegen von mind. drei Kriterien bzw. Risikofaktoren als Voraussetzung für die Definition eines Metabolischen Syndroms. Waren weniger Kriterien erfüllt, wurde der Patient keiner der zwei Gruppen (*Action*, *Monitor*) zugeordnet und war so automatisch der Gruppe *Non* zugehörig. Die Bezeichnung *Non* soll der Nichtzugehörigkeit zu den anderen Gruppen Ausdruck verleihen und vertritt metabolisch gesunde, adipöse Kinder und Jugendliche. Waren mindestens drei Kriterien anhand der Grenzwerte für die Monitor-Level-Gruppe erfüllt, das hieß ein Wert $\geq P 90$ bzw. $\leq P 10$ bzw. $> 2,5$ (s. Tbl. 2-1), jedoch weniger als drei Kriterien für die Action-Level-Gruppe, so wurde der Patient der Gruppe Monitor zugeordnet. Andernfalls, das hieß ein Grenzwert $\geq P 95$ bzw. $\leq P 5$ bzw. $> P 2,5$ (s. Tbl. 2-1), waren die Kriterien zur Gruppenzugehörigkeit Action erfüllt. Ein Patient, der sowohl mindestens drei Kriterien der Monitor- als auch der Action-Level-Gruppe erfüllte, wurde demnach nur in die Action-Level-Gruppe übernommen.

Dies war ganz im Sinne der Grenzwerte, die gemäß des im vollständigen Gruppennamen enthaltenen Wortes *Level* die Patienten nach der Schwere einteilten. Die Abstufung von Non- über Monitor- bis hin zu Action-Level soll ausdrücken, welches Risiko für das Metabolische Syndrom einem Patienten attribuiert wird. Für die Mitglieder der Gruppe Non konnten demnach nicht genügend Risikofaktoren für die Entwicklung oder gar das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms festgestellt werden. In der Monitor-Gruppe befanden sich gemäß Ahrens et al. 2014 Patienten, für die einige solcher Risikofaktoren bestanden („gefährdet“). [8] Um die Ausbildung eines manifesten Metabolischen

Syndroms in der Zukunft zu verhindern, sollten regelmäßige Beobachtungen und Nachtstungen erfolgen. Die Action-Level-Patienten repräsentierten bereits vom Metabolischen Syndrom betroffene Kinder, denen präventive Maßnahmen zu empfehlen waren („interventionsbedürftig“). Zur Abgrenzung zu metabolisch gesunden, adipösen Kindern und Jugendlichen wurde Monitor- und Action-Zugehörigkeit vereinfacht als Adipositas mit Metabolischem Syndrom gewertet, da in der Monitor-Gruppe bereits eine Gefährdung mit mind. 3 zutreffenden MS-Kriterien als Risikoprofil vorlag.[8]

Die Perzentile für die anthropometrischen Daten, Blutdruck, Insulin, Glukose, HDL und Triglyceride wurden mithilfe verschiedener Studien erhoben. [8] Dabei konnte anhand von Perzentilenkurven und/oder Tabellen ein für den jeweiligen Wert bestimmtes Perzentil gefunden werden. Prinzipiell wurde so vorgegangen, dass ein Wert graphisch anhand des Perzentilenkurvenverlaufs oder der tabellarisch definierten Perzentilenbereiche dem am ehesten zutreffenden Perzentil zugeordnet wurde. Nachteilig waren die zum Teil großen Abstände der graphisch abgebildeten Perzentile (2,5., 5., 10., 50., 90., 95. Perzentil bzw. P 95 und P 97,5), die eine klare Zuordnung erschwerten. Es wurde stets diejenige Perzentilenkurve mit dem geringsten Abstand zum entsprechenden Wert gewählt. In seltenen Fällen fiel die Entscheidung immer dann auf die nächst tiefere Perzentilenkurve bzw. den nächst kleineren Grenzwert in der Tabelle, wenn mit der Zuordnung zum höheren Perzentil die Erfüllung eines Kriteriums „größer/gleich“ getroffen worden wäre. Um diese offensichtliche Fehlzusordnung, mit der Konsequenz einer Einordnung in die falsche Gruppe beim Metabolischen Syndrom, zu vermeiden, wurde daher in solchen Ausnahmefällen anders entschieden.

Für die Referenzbereiche von Insulin und Glucose sowie TGC und HDL wurden hier Ergebnisse aus Mellerio et al. 2012 verwendet. In einer repräsentativen Stichprobe aus 1976 gesunden französischen Teilnehmern war dort das Alter von 7–20 Jahren abgedeckt. Die Perzentilenkurven konnten näherungsweise auch für das Alter knapp unter 7-jähriger benutzt werden. [198]

BMI-Perzentile, Blutdruck- und Taillenumfangperzentile wurden mittels Ped (z) Rechner bestimmt. [95] Für den Taillenumfang musste ein Mindestalter von 11

Jahren vorliegen, da hierfür nur das Alter von 11–18 Jahren untersucht worden war. Für 2–11-jährige konnten hierfür Daten aus der IDEFICS-Studie verwendet werden. [216] Für die Bestimmung des Blutdrucks wurde die individuelle Körpergröße mitberücksichtigt. Nach Zuteilung der 50 Patienten zu den einzelnen Gruppen des Metabolischen Syndroms, wurde je ein t-Test der Gruppe gegen ein gesundes Kontrollkollektiv durchgeführt.

In der Non-Gruppe waren die adipösen Kinder durchschnittlich $10,9 \pm 2,0$ Jahre alt. Das Durchschnittsalter in der Monitor-Gruppe lag bei $11,5 \pm 2,4$ Jahren und in der Action-Gruppe bei $12,2 \pm 2,4$ Jahren.

Die wie o.g. teilweise fehlenden Messungen verschiedener Laborwerte und Größen (z.B. HbA1c), und dadurch bedingte u. U. reduzierte Stichprobenumfänge (n^*), sind im Anhang tabellarisch aufgeführt (s. Tbl. A-3).

2.1.2.2 KIDS-Projekt und Ernährungsberatung

Im Adipositas-Schulungsprogramm KIDS, an dem 38 aller 50 Kinder der Adipositas-Gesamtgruppe teilnahmen, wurden sowohl Sport- als auch Ernährungsinterventionen umgesetzt.

Vor Programmbeginn mussten die Rahmenbedingungen zur Teilnahme am KIDS-Projekt geklärt werden. Zunächst wurde durch einen niedergelassenen Arzt das Vorliegen von Übergewicht bzw. Adipositas bestätigt. Nach Bescheinigung der Notwendigkeit der Schulung, stellte der Kinderarzt die Überweisung in das Sozial-Pädiatrische-Zentrum der Kinderklinik aus. Durch viele Krankenkassen war eine Teil- bis Komplettfinanzierung nach Bewilligung möglich.

Eine Teilnahmevoraussetzung war ein vorliegendes BMI-Perzentil > 99 (extreme Adipositas). Alternativ konnten Kinder mit einem BMI-Perzentil $> 97,5–99$ und zusätzlichem Risikofaktor und/oder in Verbindung mit einer Krankheit, für deren Behandlung eine Reduktion des Körpergewichts nötig war (s. u.), teilnehmen. Als Risikofaktoren wurden anerkannt: Insulinresistenz, Hypercholesterinämie, familiäre Belastung mit Diabetes mellitus Typ 2 bei den Eltern oder das Auftreten eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls vor dem vollendeten 55. Lebensjahr bei erst- oder zweitgradig Verwandten. Kinder mit einem BMI-Perzentil $> 90–97,5$

konnten nur mit einer vorliegenden Krankheit teilnehmen. Darunter fielen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, gestörte Glukosetoleranz, Pubertas praecox, Syndrom der polyzystischen Ovarien und orthopädische Erkrankungen.

Zusätzlich musste Schulungsfähigkeit, im Sinne einer bestandenen Motivationsprüfung sowohl des Kindes als auch der Eltern, vorliegen und eine weitere Essstörung (beispielsweise BES) ausgeschlossen sein. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren eine sekundäre Adipositas (z. B. Prader-Willi-Syndrom), Adipositas in Verbindung mit anderen psychiatrischen Erkrankungen (andere als die Essstörung), fehlende Gruppenfähigkeit oder ein intellektuelles Handicap.

Das KIDS-Projekt startete erstmals 2013 mit zwölf teilnehmenden Kindern und Jugendlichen, die unter medizinischem Aspekt zu verschiedenen Zeitpunkten im Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim untersucht wurden. In der ersten Vorstellung erfolgte eine Eingangsuntersuchung, die u. a. aus einem Anamnesegegespräch, der Durchführung einer LZ-EKG- sowie Blutdruck-Messung, einer Blutentnahme und der Erhebung anthropometrischer (d. h. Maße des menschlichen Körpers betreffender) Daten bestand. [222]

Im Detail wurden die Körpergröße, das Körpergewicht, der Taillenumfang (ab 15 Jahren), der BMI und der Standardabweichungs-Score für den BMI (SDS-LMS) erfasst. Die statistische Kenngröße SDS-LMS veranschaulicht, ein wie viel Faches ein individueller BMI-Wert unter (negativer Wert) bzw. über (positiver Wert) dem alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Median liegt. Der Wert dient zur genaueren Einordnung eines individuellen BMI-Wertes in den Normbereich. Hinsichtlich der Erkennung von Therapieerfolgen lassen sich die Veränderungen des BMI mit dem SDS-LMS nach Ansicht mancher Autoren besser verfolgen als mit Perzentilen. [154, 313]

Im Blut wurden die Parameter Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, BZ und TSH bestimmt. [212] Die Anamnese diente u. a. auch der Feststellung möglicher Essstörungen, die – falls neu aufgetreten – notiert wurden.

6 Monate später wurde eine Zwischenuntersuchung veranlasst, in der zusätzlich zur Datenerhebung – analog zur Eingangsuntersuchung – Insulin im Blut bestimmt wurde. Nach einem Jahr regelmäßiger Begleitung durch das KIDS-Projekt, wurden die zwölf Teilnehmer nochmals zu einer abschließenden Untersuchung einbestellt, die inhaltlich mit der Erstuntersuchung identisch war. Nach Programmende waren noch ähnliche medizinische Untersuchungen jeweils nach ein, zwei und drei Jahren vorgesehen.

Das KIDS-Projekt spiegelt somit eine zugleich prospektive und retrospektive Studie wider, deren Teilnehmer verschiedenen Interventionen ausgesetzt waren. Dabei kann zwischen Sport- und Ernährungsinterventionen unterschieden werden. Die Intensität der Schulungen war in den ersten sechs Monaten stärker festgelegt als in der zweiten Schulungshälfte.

In neuerer Zeit konnte viele weitere Teilnehmer für das KIDS-Projekt gewonnen werden, deren Verlauf jedoch nicht im Einzelnen verfolgt wurde. Die unterschiedlichen Einstiegszeiten ins Projekt erschwerten die Vergleichbarkeit verschiedener adipöser Kinder und Jugendliche, da einige schon mehrere Monate teilnahmen, während andere erst neu hinzutraten. In diese Arbeit gingen lediglich die Ergebnisse der medizinischen Erstuntersuchungen ein. Eine Ausnahme stellt die erste Generation von KIDS dar. Für diese zwölf Kinder konnten dank der Gruppenpersistenz auch die Ergebnisse der jeweiligen Zwischen- und Abschlussuntersuchung berücksichtigt werden.

Generell wurden Ergebnisse erst nach Zustimmung durch die Eltern des KIDS-Teilnehmers für diese Arbeit verwendet. Die medizinischen Untersuchungen nach Schulungsende sind nicht Bestandteil dieser Arbeit.

Die ersten zwölf KIDS-Kinder waren zwar Teil des adipösen Gesamtkollektivs, wurden aufgrund des strukturierten Konzeptes der Adipositas-Schulung jedoch auch gesondert untersucht. Der Vorteil lag dabei in einer konstanten Gruppengröße aus 12 identischen Individuen, die ähnlich einer Längsschnittstudie zu drei Zeitpunkten im Laufe von 12 Monaten beobachtet wurden. Ebenso konnten Prinzipien einer Interventionsstudie bei diesen zwölf Kindern verfolgt werden. Diese KIDS-Kinder waren im Schnitt $10,74 \pm 1,23$ Jahre alt (Mindestalter 8,10 Jahre, ältester Teilnehmer 12,39 Jahre). Die Gruppe setzte

sich aus drei Mädchen und neun Jungen zusammen. Die zweite Datenerhebung erfolgte nach circa 6 Monaten (Kids 2). Abschließend wurde nach einjähriger Schulungsdauer (Kids 3) untersucht (s. Tbl. 2-2).

			min. Alter	max. Alter
Alter \bar{x} [Jahre]	Kids 1	10,74 ± 1,23	8,10	12,39
	Kids 2	11,30 ± 1,26	8,62	13,02
	Kids 3	11,78 ± 1,29	9,06	13,55
	Kids 1–3	11,27 ± 0,52	8,10	13,55

Tbl. 2-2: KIDS-Schulungsprogramm, unterteilt in Gruppe 1 bis 3 (Kids 1, 2 und 3).

Mit den verbleibenden 12 Kindern aus der Adipositas Grundgesamtheit, die nicht Teil des KIDS-Projektes waren, wurde eine Diät- und Ernährungsberatung durchgeführt.

2.1.2.3 Omega-3-Fettsäuren

Einige Kinder, die am KIDS-Projekt beteiligt waren, haben im Einvernehmen mit den Eltern freiwillig mit der Einnahme von 2 g O-3-FS täglich begonnen (n = 4). Dies betraf vornehmlich adipöse Kinder mit besonders ausgeprägten HRV-Veränderungen und späterem Einstieg ins Schulungsprogramm. Von der Substitution mit O-3-FS wurde eine Verbesserung der autonomen Regulation erwartet. Auch Kindern mit langen Anfahrtswegen aus dem ländlichen Raum, für die eine regelmäßige Teilnahme am KIDS-Projekt nicht möglich war, wurde bei schlechtem HRV-Profil eine probatorische O-3-FS-Substitution empfohlen. Die Kinder der ersten Generation KIDS nahmen keine Omega-3-Fettsäuren während des Schulungsprogramms ein.

Aufgrund der Freiwilligkeit der O-3-FS-Substitution, die insgesamt 12 Kinder tätigten (Durchschnittsalter 12,4 Jahre), konnte kein einheitlicher Zeitraum der Einnahme festgesetzt werden. Die Empfehlung zur probatorischen Einnahme von O-3-FS erhielten stets Kinder mit besonders schlechter HRV-Konstellation, d. h. einer massiv erniedrigten Gesamtvariabilität. Prinzipiell wurden die Fettsäuren mind. 3 Monate eingenommen. Die O-3-FS-Präparate waren Esprico, Doppelherz oder no name Ware aus der Drogerie.

2.1.3 Normale Kontrollgruppen

Für den Vergleich von adipösen bzw. anorektischen Patienten mit einer gesunden Vergleichsgruppe, wurden Daten aus Bock et al. 2013 verwendet. [32] Das darin publizierte Kontrollkollektiv bestand aus 121 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 16 Jahren ($\bar{x} = 8,9 \pm 4,4$ Jahre), bei denen zwischen 2008 und 2012 eine LZ-EKG-Messung im Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim durchgeführt worden ist. Die Patienten bzw. ihre Eltern haben sich schriftlich mit der Verwendung ihrer Daten einverstanden erklärt. Die Sammlung der Daten ist durch eine Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg bewilligt worden. [32]

Um die vorliegende Kontrollgruppe mit den Gruppen Adipositas und AN vergleichbar zu machen, erfolgte für jedes Kind bzw. Jugendlichen die erneute Berechnung der Standardabweichung des BMI sowie aller Perzentile für die Parameter Körpergröße, Körpergewicht und BMI mittels Ped (z) Kinderarzt Rechner. [95] Kinder und Jugendliche mit einer Körpergröße < P 3 und/oder einem BMI oberhalb P 96 wurden nachfolgend aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen. Im Anschluss wurde danach selektiert, ob sowohl vollständige Datensätze für die HRV-Mittelwerte als auch die zirkadianen HRV-Parameter vorlagen. Nur Daten von Kindern und Jugendlichen, die beide Voraussetzungen erfüllten, wurden zum Zweck dieser Arbeit weiterverwendet. Nach Selektion war die Gesamtgruppe auf 82 Kinder und Jugendliche, zwischen 6,05 und 16,05 Jahre alt ($\bar{x} = 11,18 \pm 2,75$ Jahre), reduziert. Aufgrund der Abhängigkeit der HRV-Parameter von verschiedenen Einflüssen, z. B. Alter (s. S. 19) und Geschlecht [12], wurden – passend zur jeweiligen Patientengruppe – altersadaptierte Kontrollgruppen gebildet.

Die AN-Gruppe aus 26 Patienten war zum Zeitpunkt der ersten Messung (ANO 1) durchschnittlich $14,13 \pm 1,75$ Jahre alt (Mindestalter 10,78 Jahre, Maximalalter 16,96 Jahre). Zum zweiten Messzeitpunkt (ANO 2) lag ein minimal höheres Durchschnittsalter vor ($14,19 \pm 1,76$ Jahre, min. Alter 10,79 Jahre, max. Alter 17,04 Jahre). Die Gruppe bestand aus 22 weiblichen und 4 männlichen Patienten. Aufgrund der Begrenzung des Kontrollkollektivs auf maximal 16 Jahre, konnte eine auf das Alter abgestimmte Gruppe nur durch Verwendung von

minimal 12,03 bis maximal 16,06 Jahren verwendet werden. Damit war das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe mit $13,95 \pm 1,13$ Jahren annähernd mit dem Durchschnittsalter der AN-Patienten vergleichbar. Diese Kontrolle, im Folgenden als *ANO-Kontrolle* abgekürzt, bestand aus 18 männlichen und 19 weiblichen (insgesamt 37) Patienten (s. Tbl. 2-3).

	Anzahl	männlich	weiblich	prozentual	\bar{x} Alter	min Alter	max Alter
ANO 1	26	4	22	♂ 15,4 ♀ 84,6	14,13	10,78	16,96
ANO 2	26	4	22		14,19	10,79	17,04
Kontrolle	37	18	19	♂ 49 : ♀ 51	13,95	12,03	16,05

Tbl. 2-3: Geschlechtsverteilung und Alter der Gruppen Anorexia nervosa (ANO) und ANO-Kontrolle.

Für die auf 15 reduzierte Anorektiker-Gruppe zur Untersuchung der zirkadianen HRV-Parameter wurde dieselbe ANO-Kontrolle benutzt. Dabei betrug der Altersschnitt der Anorektiker vor Therapie $14,58 \pm 1,90$ Jahre und danach $14,59 \pm 1,79$ Jahre. Im Ergebnisteil wird die kleinere ANO-Gruppe ebenfalls als ANO 1 bzw. ANO 2 bezeichnet, da sie separat behandelt wird und so keine Verwechslungsgefahr mit der größeren ANO-Gruppe besteht.

Zur Untersuchung der Gesamtgruppe der adipösen Kinder und Jugendlichen konnte das vollständige Kontrollkollektiv im Alter von 6,05 bis 16,05 Jahren verwendet werden. Es wurden zur besseren Vergleichbarkeit keine unterschiedlichen Kontrollgruppen für die drei Gruppen des Metabolischen Syndroms (Non, Monitor- und Action-Level) gebildet. Bei Gegenüberstellung des Durchschnittsalters der Kontrollgruppe ($11,18 \pm 2,75$ Jahre) und der Gruppe Adipositas ($11,66 \pm 2,32$ Jahre) ließ sich ein vergleichbares Alter feststellen. Betrachtet man die einzelnen Gruppen des Metabolischen Syndroms, lagen die Altersmittelwerte bei $10,94 \pm 2,02$ Jahren (Non, n = 15), über $11,53 \pm 2,38$ Jahren (Monitor, n = 12) bis hin zu $12,19 \pm 2,42$ Jahren (Action, n = 23) (s. Tbl. 2-4).

	Gesunde Kontrolle		Adipositas metabolisch gesund		Adipositas mit metabolischem Syndrom			
			NON		MONITOR		ACTION	
	n = 82 ♂ 44, ♀ 38		n = 15 ♂ 11, ♀ 4		n = 12 ♂ 6, ♀ 6		n = 23 ♂ 15, ♀ 8	
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD
Alter [J]	11,2	2,7	10,94	2,02	11,53	2,38	12,19	2,42

Tbl. 2-4: Geschlechtsverteilung und Alter von gesunder Kontrolle und den Einzelgruppen des Metabolischen Syndroms.

Zu beachten ist, dass der Taillenumfang und Kopfumfang bei den Kontrollkindern nicht erhoben wurde. Die Mittelwerte für den Taillenumfang (in cm) basierten auf den alters- (dem durchschnittlichen Alter von 11,2 Jahren) entsprechenden Angaben für gesunde Kinder aus KIGSS. [290]

Bei teilweise fehlenden Werten, z. B. Blutdruck, lag ein reduzierter Stichprobenumfang (n^*) vor (s. Anhang, Tbl. A-3). Bei gesunden Kontrollkindern erfolgte zudem keine Blutabnahme. Für den deskriptiven Vergleich mit den MS-Gruppen wurde je ein Referenzbereich (syn. Normbereich) der einzelnen Laborparameter verwendet, der statistisch bereits an gesunden Gleichaltrigen ermittelt worden ist und durch das MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR Heidelberg angegeben wurde (Bsp. Gesamtcholesterin [0-130] mg/dl). [212] Der Referenzbereich bildet 95 bzw. 99 % aller physiologischen Werte von gesunden Gleichaltrigen ab. [322, S. 130–131] Für die Mehrzahl der klinischen Parameter und Merkmale liegt jedoch keine klassische Gauß'sche Glockenkurve, sondern eine asymmetrische, meist linksgipflige Verteilung vor. [322, S. 126–127] Es muss darüber hinaus berücksichtigt werden, dass anhand des Normbereichs keine Aussage über pathologisch oder gesund getroffen werden kann. [322, S. 130] Die berechneten Mittelwerte der Patientengruppen wurden hinsichtlich ihrer Positionierung im entsprechenden Referenzbereich beschrieben.

Als Maßstab für die Perzentile von Gesunden wurde stets P 50 angegeben, da das 50. Perzentil dem Median (syn. Zentralwert) entspricht und dieser eine Stichprobe in zwei Hälften teilt: 50 % der Werte sind höchstens so groß wie P 50, die andere Hälfte ist mindestens so groß. [316, S. 56]

Für die adipösen KIDS-Teilnehmer (n = 12, 25 % weiblich, 75 % männlich) konnten aus den 82 Kontrollen insgesamt 51 (bzw. 42 s. u.) passende herausgefiltert werden. Zum Vergleich der Eingangs- mit der Zwischenuntersuchung, d.h. nach 6-monatigem Zeitintervall, wurde eine Kontrollgruppe aus 42 Gesunden gebildet, die im Mittel $10,57 \pm 1,41$ Jahre alt war. Die Geschlechteraufteilung war annähernd ausgeglichen (22 männliche, 20 weibliche Kontrollen). Im Vergleich dazu wiesen die KIDS-Teilnehmer aus der ersten und zweiten Messung durchschnittlich ein Alter von $11,02 \pm 1,25$ Jahren auf.

Da die Abschlussuntersuchung 12 Monate nach Schulungsbeginn stattfand und sich daraus ein entsprechend großer Altersunterschied ergab, wurde für den Vergleich innerhalb aller Messungen der KIDS-Kinder die Kontrollgruppe um 9 ältere Kontrollen erweitert. Diese KIDS-Kontrolle passte mit ihrem Altersdurchschnitt von $11,07 \pm 1,69$ Jahren besser zum Mittel aus den Altersdurchschnittswerten aller KIDS-Messungen ($11,27 \pm 0,52$ Jahre) als die kleinere KIDS-Kontrolle. Die Kontrollen waren zu 45,1 % weiblich und 54,9 % männlich. Eine Übersicht über die einzelnen Altersangaben und Gruppengrößen, sowie das jeweilige Mindest- und Maximalalter, liefert Tbl. 2-5.

n	Gruppe	\bar{x} Alter [Jahre]	min. Alter [Jahre]	max. Alter [Jahre]
12	Kids 1	$10,74 \pm$	8,10	12,39
	Kids 2	$11,30 \pm$	8,62	13,02
	Kids 3	$11,78 \pm$	9,06	13,55
	Kids 1–3	$11,27 \pm 0,52$	8,10	13,55
42	Kontrolle 1 & 2	$10,57 \pm 1,41$	8,16	12,80
51	Kontrolle 1–3	$11,07 \pm 1,69$	8,16	13,87

Tbl. 2-5: Alter der Kinder des KIDS-Schulungsprogramms, unterteilt in Gruppe 1 bis 3 (Kids 1, 2 und 3), Kids 1–3 und der KIDS-Kontrollen.

Durch die Anpassung der Kontrollen an das jeweilige Alter der zu testenden Gruppen lagen vergleichbare Altersmittelwerte vor. Die Geschlechterverteilung ergab sich zufällig aus der Altersselektion und wurde nicht exakt der jeweiligen

Zusammensetzung in der Patientengruppe angepasst, jedoch stimmten die Tendenzen überein. Eine Gruppe aus vorwiegend weiblichen Patienten wurde nicht mit einer Kontrollgruppe aus überwiegend männlichen Kindern und Jugendlichen verglichen und umgekehrt.

2.1.4 Delta

Um den Einfluss des BMI und die Kalorienaufnahme auf die HRV zu prüfen, wurden die Patienten mit AN mit den adipösen Patienten verglichen. Dazu wurden die HRV-Daten der Patienten mit AN vor und nach Therapie bzw. bei den Adipösen analog vor und nach Sport- und Ernährungsintervention verwendet. Zudem waren jeweils die Veränderungen des Körpergewichts und BMIs sowie den zugehörigen Perzentilen von Interesse.

Aus der Adipositas Grundgesamtheit konnten bei 38 Patienten zwei HRV-Analysen bei zweimaliger LZ-EKG-Messung durchgeführt werden, während 12 Patienten nur an einer LZ-EKG-Messung teilgenommen hatten. Dieser Patientenverlust von circa 24 Prozent, das sogenannte Patienten Drop Out, war wahrscheinlich durch Incompliance (beispielsweise Therapieabbruch auf Patientenwunsch bei Motivationsverlust), Krankheit, Umzug oder andere Faktoren bedingt. Dies wurde durch den Umstand, dass die meisten adipösen Patienten im Gegensatz zu den AN-Patienten ambulant vorstellig waren, noch begünstigt. Demgegenüber konnten alle 26 Patienten aus der AN-Gruppe in die Berechnung eingeschlossen werden.

Zunächst wurden die Daten der Patienten dem Messzeitpunkt (MP) 1 oder 2 zugeordnet. Messzeitpunkt 1 entspricht dem Zeitpunkt der ersten LZ-EKG-Messung vor Therapie bzw. Intervention. Messzeitpunkt 2 bezeichnet die gleichen Messungen zu einem späteren Zeitpunkt. Abhängig vom Krankheitsbild handelte es sich um eine Zeitspanne von durchschnittlich 24,4 Tagen bei den AN-Patienten oder 256,16 Tagen (circa 8,5 Monate) bei den adipösen Patienten.

		Geschlecht	Alter \bar{x} [J]	\pm SD	min [J]	max [J]
Adipositas (n = 38)	1	15 w, 23 m	11,41	2,26	6,88	16,83
	2	15 w, 23 m	12,18	2,39	7,18	17,84
Anorexia nervosa (n = 26)	1	22 w, 16 m	14,13	1,72	10,78	16,96
	2	22 w, 16 m	14,19	1,73	10,79	17,04

Tbl. 2-6: Geschlechtsverteilung und Alter der Delta-Gruppen Adipositas und Anorexia nervosa.

Fehlende Werte mussten aus der Untersuchung ausgeschlossen werden, um sicherzustellen, dass stets zwei Messwerte einem Vergleich zur Verfügung standen (gültige Fälle). Ausreißer wurden als Werte mit mind. drei SD über oder unter dem Durchschnitt des zu untersuchenden Bereiches definiert und entfernt. Zur Gegenüberstellung der jeweiligen Daten wurden die absoluten und prozentualen Differenzen der Messzeitpunkte mit einfachen Rechenformeln in Excel gebildet: zum einen die Absolutdifferenz, d.h. die Differenz aus dem Wert zu Messzeitpunkt 1 und dem Wert zu Messzeitpunkt 2, zum anderen die prozentuale Differenz, als Absolutdifferenz dividiert durch Messzeitpunkt 1 und multipliziert mit 100.

Absolut: $MP\ 2 - MP\ 1$

Prozent: $(MP\ 2 - MP\ 1) / MP\ 1 * 100$

Die Ergebnisse der Gruppen Adipositas und AN ließen sich in Form eines bivariaten Punkte- bzw. Streudiagramms anschaulich machen. Trägt man beispielsweise die Veränderungen der mittleren Herzfrequenz über 24 Stunden auf der y-Achse und die des BMI auf der x-Achse auf, erhält man ein Punktediagramm wie in Abbildung 2-1 dargestellt.

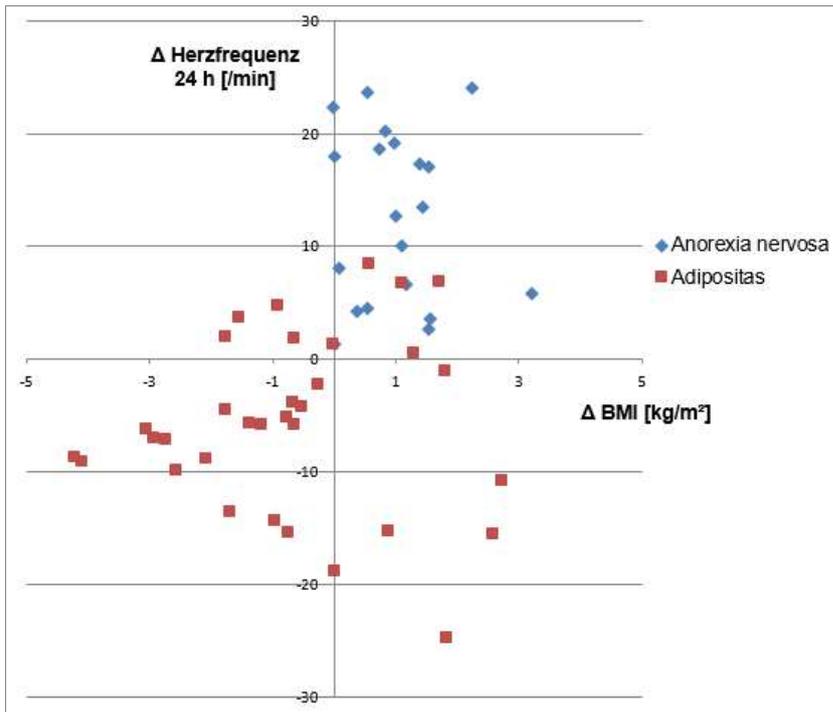


Abbildung 2-1: Punktediagramm aus den Veränderungen von BMI und der mittleren Herzfrequenz in 24 Stunden der Gruppen Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot).

Von Interesse war es zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der Veränderung des BMI (delta BMI) und der Veränderung der einzelnen HRV-Parameter (delta HRV) bestand, oder beide Variablen unabhängig voneinander waren. Im Folgenden werden die untersuchten Veränderungen als *delta* (Symbol Δ) bezeichnet. Zunächst wurde bei den Ergebnissen der absoluten Differenz zwischen positiven und negativen Werten unterschieden. Ein positives Ergebnis war Ausdruck einer positiven Differenz zwischen den beiden Messungen, wobei positiv als Wert größer oder gleich Null definiert wurde. Werte kleiner Null zählten negativ. Eine Zunahme des BMI wurde demnach als positiv gewertet, eine Abnahme als negativ. Eine erhöhte Herzfrequenz bei der zweiten Messung im Vergleich zur ersten Messung ergab eine positive Differenz, die ebenso als positiv gewertet wurde. Alle Ergebnisse wurden in der Folge je nach Richtung ihrer Veränderung durch die Adjektive „positiv“ oder „negativ“ ersetzt. In Gegenüberstellung der Delta-Ergebnisse eines beliebigen HRV-Parameters und des BMI, konnte eine Vierfeldertafel erstellt werden. Es gab vier mögliche Kombinationen dieser zwei Variablen bzw. Merkmale: zweimal positiv, zweimal

negativ oder negativ kombiniert mit positiv (letzteres als positiv/negativ oder negativ/positiv). Zwei gleiche Vorzeichen konnten als gleichsinnige Veränderung interpretiert werden, während unterschiedliche Vorzeichen einen gegensinnigen Trend aufzeigten. Nun konnte ausgezählt werden, wie oft die vier möglichen Kombinationen jeweils auftraten. Es resultierte eine Kreuztabelle (Tbl. 2-7). Abhängig von der Anzahl entfernter fehlender Werte und Ausreißer (vgl. Anhang Tbl. A-6), war die Stichprobe für die einzelnen HRV-Parameter im Durchschnitt auf $n = 61$ reduziert.

		Δ Herzfrequenz		gesamt
		negativ	positiv	
Δ BMI	negativ	20	6	26
	positiv	6	28	34
gesamt		26	34	60

Tbl. 2-7: Kreuztabelle Δ Herzfrequenz und Δ BMI.

Im Anschluss erfolgte die statistische Berechnung mit SPSS zur Prüfung auf einen möglichen Zusammenhang zwischen delta BMI und der Veränderung der einzelnen HRV-Parameter (vgl. Kap. 2.3.2).

2.2 HRV-Analyse

2.2.1 Methodische Grundlagen

Mithilfe eines Elektrokardiogramms (EKG) kann die HRV einfach und nicht invasiv abgeleitet werden. Grundlage zur Berechnung der HRV sind die Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen. Diese können mithilfe der sogenannten R-Zacken im EKG, die einen Teil der Depolarisation bzw. des Erregungsaufbaus in der Ventrikelmuskulatur repräsentieren, als RR-Abstände in einer Zeitreihe ermittelt werden. [243, S. 530–531, 237, 245] Aus den originalen EKG-Kurven wird die Zeitdauer zwischen konsekutiven R-Zacken in ein digitales Signal umgewandelt und stellt sich graphisch als Tachogramm dar. Die gegenwärtige Herzfrequenz lässt sich aus der Zeitdauer der RR-Intervalle, basierend auf der Beziehung der Herzfrequenz in Minuten als $60\,000/\text{RR-Intervallen (in ms)}$, berechnen. [178] Die HRV erhöht sich parallel zur Dauer der Analyse, so dass nur der Vergleich von ähnlich langen EKG-Passagen sinnvoll ist. Zudem kann in diesem Sinne auch eine Zunahme von Artefakten beobachtet werden. [296] Als Standard dient eine LZ-EKG-Messung, die über 24 Stunden läuft. Beispielsweise im Bereich der Sportmedizin werden auch fünfminütige Kurzzeitaufzeichnungen verwendet. [296, 79] Zur Erfassung der HRV wurde mithilfe eines tragbaren Rekorders der Firma Reynolds, heute SpaceLab, ein LZ-EKG digital und mobil aufgezeichnet. Die Tragedauer betrug etwa 24 Stunden. Währenddessen konnten die Kinder ihre normalen Alltagsaktivitäten ausüben und protokollierten besondere Ereignisse wie Sport- und Schlafenszeit auf einer Zeittafel. Die anschließende Datenanalyse erfolgte mit Pathfinder[®] der Firma Del Mar Reynolds Medical (heute Spacelabs Healthcare) mit dem Zusatzmodul HRV Tool[®]. Aus der Analyse resultierten zum einen Mittelwerte aus der Gesamtaufzeichnung über 24 Stunden sowie zum anderen Durchschnittsstundenwerte mit Differenzierung zwischen Tag- und Nachtstunden. Zur Festlegung der Nachtzeit wurde nicht nur die notierte Schlafenszeit aus dem Protokoll der Patienten, sondern zusätzlich die physiologische Veränderung der Herzfrequenz in einer durch das Analyse-Tool automatisch erstellten graphischen Darstellung über die Zeit berücksichtigt. Dies

ließ eine Bewertung der Tag-Nacht-Rhythmik zu und gewährleistete eine möglichst korrekte Angabe der Nachtstunden. Die Auswertung von EKG-Sequenzen während des Schlafes bietet zudem den Vorteil geringerer Anfälligkeit für psychisch vermittelte Einflüsse der Untersuchungsbedingungen auf die HRV. [31] Intra- und interindividuelle Einflüsse auf die HRV, beispielsweise durch körperliche Aktivität, erschweren die Auslegung einer 24 h-Aufzeichnung. [31] Das Analyse-Ergebnis schloss die Gesamtzahl normaler Schläge und vorzeitiger Normalschläge (supraventrikuläre Extrasystolen) mit Hervorhebung etwaiger Rhythmusstörungen wie aberrante Schläge, vorzeitige Schläge, Couplets, Triplets, Salven und ventrikuläre Tachykardien mit ein. Zudem wurden bradykarde Phasen, fehlende QRS-Komplexe, Pausen und die maximale und minimale Herzfrequenz während der Aufzeichnung angegeben. Für die HRV-Messung wurden ausschließlich Intervalle zwischen Normalschlägen, d.h. auf einer Sinusknotendepolarisation beruhende RR-Intervalle [195], berücksichtigt.

Es gibt zwei gebräuchliche quantitative HRV-Analysemethoden: zum einen die im Englischen sogenannte *time domain*, die den zeitlichen Aspekt umfasst, und zum anderen die sogenannte *frequency domain* als Methode im Frequenzbereich.

2.2.1.1 Zeitbereichsanalyse

In der *time domain* Methode, zu Deutsch Zeitbereichsmethode, werden Werkzeuge aus der deskriptiven Statistik, wie arithmetischer Mittelwert, SD und Varianz, zur Analyse von RR-Intervallen verwendet. [28]. Die intrinsische Herzfrequenz bzw. mittlere Sinusknotenfrequenz stellt den einfachsten HRV-Parameter dar. Annähernd alle anderen Parameter werden signifikant von der Herzfrequenz beeinflusst. [29] Die Frequenz bei peripherer Palpation des Pulses von Arterien entspricht der Anzahl fortgeleiteter Pulswellen, die als Druck- und Volumenschwankungen kurz nach Beginn der Systole (d. h. Auswurfphase des Herzens) im Kreislauf (pro Minute) entstehen. [52, S. 566, 37, S. 577–578, 229] Bei unregelmäßigem Puls kann durch nicht messbare Pulsschläge infolge frustraner Herzkontraktionen eine Differenz zwischen auskultatorisch bestimmter

Herzfrequenz und Radialispuls, das sogenannte Pulsdefizit, entstehen. [13, S. 3, 111, S. 287–288] Pulsoximetrische Messungen sind daher fehlerbehaftet. [314] Per Definition steht der Abstand eines RR-Intervalls [in ms] in inverser Beziehung zur Herzfrequenz [Schläge/min]. Die Herzfrequenz kann aus dem Quotienten aus 60 000 und NN 24 h (mittleres RR-Intervall über 24 Stunden in ms) errechnet werden. [271, 13, 67, 54]

Die statistischen Zeit-Parameter gelten als „globale Indikatoren der autonomen Aktivität“ [31, S. 194] In der *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* werden u. a. die Verwendung von *SDNN* und *Triangular Index (TI)* als Messgrößen im Zeitbereich empfohlen (vgl. Tbl. 2-8). [296] Dabei repräsentiert die *SDNN* die Gesamtvariabilität der Herzfrequenz bzw. des autonomen Nervensystems als SD aller normalen RR-Intervalle im Zeitbereich. Dieser globale HRV-Parameter wird auch von der Aufzeichnungsdauer beeinflusst. [31] Die *SDNN* ist ein Prädiktor der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt. Dies könnte möglicherweise durch eine verringerte HRV aufgrund eines erhöhten sympathischen oder erniedrigten vagalen Tonus und damit assoziierter Arrhythmie-Neigung erklärt werden. [144] Der *Triangular Index* wird anhand geometrischer Methoden berechnet (vgl. Tbl. 2-8) und stellt ein allgemeines Streuungsmaß aller RR-Intervalle dar [296, 28]. Der *TI* korreliert hoch mit der *SDNN*, ist jedoch vergleichsweise weniger störanfällig gegenüber Artefakten und Arrhythmien. [4]

Das mittlere RR-Intervall, engl. (*mean*) *NN*, beschreibt den Mittelwert aus allen normalen RR-Intervallen exklusive ektopter Herzschläge als einfachen, Zeitbezogenen HRV-Parameter [41] Andere Zeitbereichs-HRV-Parameter, die mittels Del Mar Reynolds Medical HRV Tools berechnet werden, sind *SD*, *SDANN*, *RMSSD* und *sNN50* (vgl. Tbl. 2-8). *SD* beschreibt die Standardabweichungen der Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden RR-Intervallen (engl. *Standard deviation of differences between adjacent NN intervals*) [4]. *SDANN*, engl. *Standard Deviation of Averaged Normal to Normal RR-Intervals*, wird aus den Durchschnittswerten der RR-Intervalle berechnet. Aus der Quadratwurzel des Mittelwertes aus quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender normaler RR-Intervalle im Zeitbereich erhält man den

Parameter RMSSD. Dieser wird vorwiegend durch parasymphatische Aktivität beeinflusst. Ebenfalls überwiegend vagal modulierte Parameter sind sNN50 und pNN50. Sie repräsentieren jeweils die absolute (sNN50) oder prozentuale (pNN50) Anzahl von konsekutiven normalen RR-Intervallen, die sich um 50 ms vom vorangehenden RR-Intervall unterscheiden. [296] Die sNN50 wird standardisiert auf 24 h als Anzahl an Verlängerungen im Sinne von RR-Intervallen > 50 ms angegeben.

Die Messung der HRV-Parameter erfolgte gemäß den Standards der *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. [296] Für das mittlere RR-Intervall (NN), die Herzfrequenz, RMSSD und pNN50 wurden Durchschnittswerte und 24 h-Durchschnittswerte berechnet. Zusammenfassend (vgl. Tbl. 2-8) stellen die Parameter RMSSD, pNN50 und Herzfrequenz vorwiegend die Antwort auf eine Veränderung des Vagotonus dar. SDNN wird darüber hinaus auch von sympathischen Einflüssen und anderen physiologischen Aktivitäten beeinflusst [296] Zwischen der (nächtlichen) Herzfrequenz und der globalen HRV (SDNN) besteht eine lineare Beziehung (Korrelationskoeffizient $r = [-] 0,891$, $r^2 = 0,79$, $p < 0,001$). [62]

Zeitparameter	Beschreibung	Bedeutung*
NN (statistisch)	Mittelwert aller normalen RR-Intervalle, überwiegend vagal bestimmt	<i>Vagus</i>
pNN50 (statistisch)	prozentuale Anzahl von konsekutiven normalen RR-Intervallen mit >50 ms Differenz zum vorangehenden RR-Intervall, überwiegend vagal moduliert	<i>Vagus</i>
SDNN (statistisch)	<i>Standard Deviation of Normal to Normal RR- Intervals</i> Standardabweichung der über 24 h gemittelten RR- Intervalle, globaler HRV-Parameter	<i>Gesamt- variabilität</i>
SDANN (statistisch)	<i>Standard Deviation of Averaged Normal to Normal RR-Intervals</i> Standardabweichung der Durchschnittswerte der NN-Intervalle, die alle 5 min über die gesamte Aufzeichnungsdauer berechnet werden	-
SD (statistisch)	<i>Standard deviation of differences between adjacent NN intervals</i> Mittelwert der Standardabweichungen in 5-Minuten- Intervallen, berechnet über 24 h, Standardabweichung der Frequenzverteilung	-
RMSSD (statistisch)	<i>Square Root of the Mean of the Sum of the Squares of Differences between adjacent NN intervals</i> Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender NN-Intervalle pro Zeiteinheit, überwiegend vagal bestimmt	<i>Vagus</i>
TI (geometrisch)	Triangulärer Index der HRV entspricht dem Integral der x-y-Dichtekurve (y- Achse: Anzahl der NN-Intervalle gleicher Länge, x- Achse: Dauer der NN-Intervalle) dividiert durch das Maximum der Dichtekurve (Häufigkeitsverteilung), besonders durch niedrige Frequenzanteile beeinflusst	-

Tbl. 2-8: 24 h-Parameter der HRV in der time domain Analyse: SDNN, SDANN, SD, RMSSD und TI; *vereinfacht; modifiziert nach Birkhofer et al. 2005. [31, S. 194]

2.2.1.2 Frequenzbereichsanalyse

Das HRV-Signal zeigt sich als Gesamtvariation regelmäßig auftretender Schwingungen mit unterschiedlichen Frequenzen. Dabei werden diese

Schwingungen pro Sekunde als Hertz (Hz) erfasst. Die Spektralanalyse dient dazu mögliche Rhythmen im HRV-Signal zu detektieren. Sie spaltet die Gesamtvariation in ihre einzelnen Frequenzbestandteile auf, wobei die *power* (Varianz) der Spektren als Funktion der Frequenz dargestellt werden kann. [28, 9, 31]

Um die Anzahl, Frequenz und Amplitude der oszillierenden Komponenten zu beurteilen, gibt es viele Algorithmen. In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Bad Mergentheim (und in dieser Arbeit) wird die Fast Fourier Transformation (FFT) genutzt. [178] Die Fast Fourier Analyse von aufeinanderfolgenden RR-Intervallen stellt die technische Grundlage der *frequency domain* Methode (Frequenzbereichsanalyse) dar. In der Annahme, dass die Zeitabfolge nur Zufallsunabhängige Komponenten enthält, gehen alle Rohdaten in die FFT ein. Andere Verfahren, wie die autoregressive Analyse, berücksichtigen zusätzlich stochastische Komponenten und schließen weniger signifikante Spitzen im Spektralbereich aus. Letztendlich führen beide Methoden zu vergleichbaren Ergebnissen [28, 237]

Die gesamte spektrale Power kann als sogenannte *Total Power (TP)* der HRV oder aufgetrennt in verschiedene Frequenzbereiche $< 0,4$ Hz bestimmt werden (s. Tbl. 2-9). Die Analyse im Frequenzbereich ermöglicht Angaben zum Einfluss des autonomen Nervensystems am kardialen Schrittmacherzentrum. [4] Die TP wird analog zur SDNN aus dem Zeitbereich als globaler HRV-Parameter angesehen. [296] Das Phänomen der statistischen Streuung des RR-Intervall-Signals zeigt sich insbesondere bei der Spektralanalyse. Bei hinreichend langer Aufzeichnungsdauer (mind. 5 min), lassen sich drei Hauptfrequenzbanden in der *frequency domain* detektieren: eine niedrigfrequente Bande (*low-frequency*, LF) von 0,04 bis 0,15 Hz, eine hochfrequente Bande (*high-frequency*, HF) ab 0,15 Hz sowie eine dazwischenliegende Bande mit mittlerem Frequenzspektrum zwischen 0,07 und 0,14 Hz. Frequenzen unter 0,04 Hz bilden die *very low frequency*, kurz VLF. Die genauen Angaben bezüglich der Hz-Grenzen differieren geringfügig in der Literatur. Die Verhältnisgröße aus LF zu HF (bzw. HF zu LF) wird *LF/HF-Ratio* (bzw. *HF/LF-Ratio*) genannt. Die spektrale Power wird in quadrierten Millisekunden (ms^2) angegeben. Zudem kann der relative

Anteil einer Frequenzbande an der Gesamt-Power nach Abzug der VLF-Komponente als normalisierter Parameter HF_{norm} (HF_n) oder LF_{norm} (LF_n) repräsentiert werden. Durch die Normalisierung werden die Effekte von LF bzw. HF auf die Gesamt-Power, respektive interindividuelle Schwankungen, tendenziell minimiert und das kontrollierte und wechselseitige Verhalten der zwei Anteile des ANS veranschaulicht. [296, 178].

Die HF-Bande der HRV bildet überwiegend die vagal vermittelte und von der Atmung beeinflusste RSA ab (s. Kap. 1.2.1.1). [296, 9, 28] Die LF-Bande der HRV reagiert auf Änderungen des arteriellen Blutdrucks und der Vasomotorik als Ausdruck sympathischer Modulation. [178] Die Energie der niederfrequenten Frequenzbanden stammt hauptsächlich aus der vasomotorischen Regulation von Körpertemperatur und Herzfrequenz, die der mittleren Bande spiegelt kurzfristige Blutdruckänderungen durch die Herzfrequenzkomponente des Baroreflexes wider. [1] LF wird möglicherweise durch Baroreflex-Mechanismen vermittelt. [145] Kognitive Leistungen, physische Aktivität und Emotionen führen zu einer LF-Zunahme. [31] Mit der Annahme von HF als rein vagal vermitteltes und LF als ausschließlich sympathisch moduliertes Frequenzspektrum [178, 237] wird das LF/HF-Ratio als Demonstrator der sympatho-vagalen Balance angesehen. Demnach spiegelt ein kleiner Quotient eine übermäßige Parasympathikusaktivität; ein großer hingegen Sympathikusdominanz wider. Diskutiert wird jedoch auch eine Mitwirkung des Parasympathikus auf die LF-Frequenzbande. [9, 245, 28] Durch Applikation von Atropin, einem selektiven Parasympathikus-Antagonisten, wurde eine HRV-Reduktion im LF-Bereich nachgewiesen. [145] Der größte Anteil an der Gesamt-Power kommt der VLF-Komponente zu, die maßgeblich sympathische Aktivität reflektiert, deren genaue Bedeutung jedoch nicht komplett bekannt ist. Es wurden Einflüsse durch vasomotorische Aktivitäten und das Renin-Angiotensin-System beschrieben. Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen VLF und Thermoregulation bzw. Thermogenese. [31, 28] Durch thermogene Störreize, wie plötzliche Kälteexposition oder Nahrungsaufnahme (z. B. kohlenhydratreiche Mahlzeit), resultiert eine Erhöhung der VLF-Komponente. [299, 84, 188, 187, 186] Ein ähnlicher Effekt wurde nach Verzehr sehr fetthaltiger Mahlzeiten beobachtet,

jedoch trotz Stimulation des thermoregulatorisch aktiven sympathischen Nervensystems keine signifikante Thermogeneseerhöhung nachgewiesen. [214] Zwischen der Frequenzmodulation des ANS und der Aktivität von β 3-Rezeptor-Stimulation im Fettgewebe wurden Zusammenhänge vermutet. [297] Daran anlehnend konnte eine hohe Korrelation zwischen GU und der VLF in einer Studie von Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht (< 2500 g) im Vergleich zu Normalgewichtigen nachgewiesen werden. Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht weisen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil und eine HRV-Erhöhung, insbesondere der VLF-Komponente, auf. [324]

Die HRV-Frequenzanalyse ermöglicht eine quantitative Charakterisierung der parasympathischen Aktivität. Als parasympathische Parameter dienen neben HF aus der Frequenzanalyse die Zeitbereichsparameter RMSSD und pNN50. Die Vagusaktivität steht in enger Beziehung zu Aufgaben des Frontalhirns wie exekutive Funktionen und soziale Interaktionen. [247, 57] Die HF-Komponente korreliert hoch mit RMSSD. [31] Für den Sympathikus, der u. a. im limbischen System generiert wird [307], werden am ehesten die LF [237, 178] oder der HF/LF-Quotient [296, 28, 245] als repräsentative Parameter bewertet. Bezüglich der sympathischen Aktivität lässt die Frequenzanalyse bisher nur eingeschränkte Aussagen zu, da ein rein sympathischer Parameter bislang nicht identifiziert wurde. [28, 245] LF wird sowohl durch sympathische als auch parasympathische Aktivität und weiteren Faktoren, z. B. Barorezeptoraktivität, beeinflusst. [4] Das LF/HF-Verhältnis wird durch Sympathikusaktivität zugunsten der LF-Komponente und durch Vagusaktivität entgegengesetzt beeinflusst. [237] Manche Autoren interpretieren den LF/HF-Quotienten als Messgröße der sympatho-vagalen Balance. [237, 178]

In der Spektralanalyse von EKG-Langzeitaufzeichnungen kann außerdem eine *ultra low frequency* (ULF $< 0,003$ Hz) gemessen werden, deren physiologische Bedeutung noch unklar ist. [296, 31] Es wurden Zusammenhänge zwischen ULF und physischer Aktivität sowie dem zirkadianen Rhythmus beschrieben. [280]

	Sympathikus	Parasympathikus
Total Power (TP)	Sympathikus-Aktivität → reduziert TP	Parasympathikus-Aktivität → erhöht TP
LF bzw. HF	low frequency (LF)** (0,04–0,15 Hz)	high frequency (HF) (0,15–0,4 Hz) maximale HF ist Atemabhängig
LF_n bzw. HF_n	LF_n (standardisierte LF) = $LF / (TP - VLF) \times 100$	HF_n (standardisierte HF) = $HF / (TP - VLF) \times 100$
VLF	very low frequency (VLF) , (0,003–0,04 Hz), Thermoregulation, Vasomotorik, RAAS	
Ratio LF/HF	LF/HF bzw. HF/LF Quotient	

Tbl. 2-9: HRV-Parameter der frequency domain [in ms²] und ihre Definition als überwiegend sympathisch oder parasympathisch beeinflusste Maße: Gesamte Normalschläge (RR gesamt = TP), (ULF)*, VLF, LF, HF, LF_n, HF_n (n = norm), HF/LF-Ratio; *nicht dargestellt; ** möglicherweise auch vagal beeinflusst; modifiziert nach Birkhofer et al. 2005. [31, S. 196]

Relevant für die Interpretation der HRV ist die intrinsische Herzrate, zirkadiane Rhythmik und das ANS. Die intrinsische Herzrate, die durch die SDNN als globalen HRV-Parameter und die Total Power repräsentiert wird, ist abhängig von der Kalorienzufuhr bzw. dem GU und wird vom Hypothalamus generiert. [324] Die Regulation der aktuellen Herzfrequenz durch das vegetative Nervensystem erfolgt auf der Grundlage der intrinsischen Herzrate. [134] Die vordere Kerngruppe des Hypothalamus ist der Impulsgeber für den zirkadianen Rhythmus verschiedener Körperfunktionen. [306, S. 204] Als Ausdruck der Zirkadianik der Herz-Kreislauf-Regulation konnte eine Erhöhung von HF in den Nachtstunden und LF am Tage nachgewiesen werden. [31] Sowohl ein Plus oder Minus an parasympathischem Einfluss erhöht das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und plötzlichen Herztod. [70, 120] In einer Studie von Lampert et al. 2003 wurden die Effekte einer Betablocker-Therapie (Propranolol) auf die HRV bei Patienten nach Akutem Herzinfarkt mit assoziierter erniedrigter HRV und erhöhter Mortalität untersucht. [157] Betablocker verbessern die Mortalität nach Herzinfarkt und führten in der Studie zu einer Reduktion von LF/HF, während

ohne Therapie ein Anstieg verzeichnet wurde. Die Therapie fördert demnach die Erholung des parasympathischen Tonus und verbessert die Prognose nach akutem Herzinfarkt. [157]

2.2.2 Überblick über die Interpretationsansätze der HRV-Parameter

In Zusammenschau aller genannten und erläuterten HRV-Parameter aus der Zeitbereichs- und Frequenzbereichsanalyse sind Zuordnungen zu autonomen sowie thermoregulatorischen/metabolischen Einflüssen bedingt möglich. Die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse verschiedener Autoren erschweren jedoch eindeutige Aussagen. Zur Übersicht sind in Abbildung 2-2 einige, wichtige HRV-Parameter und ihr Bezug zum ANS sowie Einflüssen durch Ernährung bzw. Änderungen des Stoffwechsels (Metabolische Rate in Ruhe und Thermogenese) vereinfacht, überlappend dargestellt:

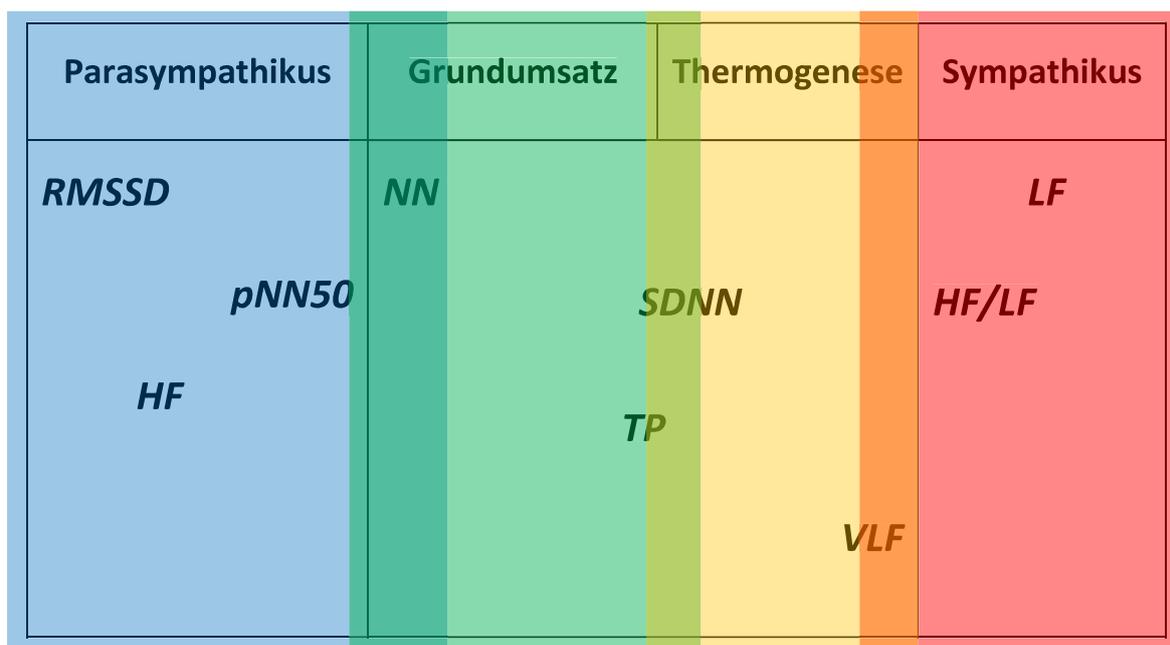


Abbildung 2-2: Bedeutung einzelner HRV-Parameter in Bezug auf das Autonome Nervensystem und Ernährung bzw. Metabolismus (Grundumsatz und Thermogenese).

Parasympathische HRV-Parameter sind RMSSD [ms], pNN50 [%] und High Frequency Power [ms²]. Auch die mittlere NN [ms] wird überwiegend vagal bestimmt. SDNN [ms] und Total Power [ms²] stehen als Repräsentanten der Gesamtvariabilität (globale HRV) in der Mitte. Die Very Low Frequency Power

[ms²] gilt als metabolischer Parameter. Ob sie überwiegend sympathischen Einflüssen unterliegt, oder unabhängig vom Autonomen Nervensystem ist, wird kontrovers diskutiert. Die Low Frequency Power und das HF/LF-Verhältnis gelten vornehmlich als sympathisch moduliert. Ein möglicher parasymphathischer Einfluss auf die LF wurde beschrieben. Das HF/LF-Verhältnis wird von vielen Autoren als sympatho-vagale Balance angesehen. Eine eindeutige Zuordnung mit klaren Grenzen ist nach aktuellem Kenntnisstand der Wissenschaft nicht für jeden HRV-Parameter möglich. [178, 237, 4, 28, 245, 296, 31]

2.3 Datenverarbeitung und -analyse

2.3.1 Excel

Die aus der HRV-Analyse gewonnenen Daten wurden ausschließlich mit Microsoft Office Excel 2016 © weiterverarbeitet. Nach Export der Rohdaten wurden diese zuerst nach ihrer Qualität in die Kategorien HRV-Mittelwerte oder zirkadiane Werte aufgeteilt. Aufgrund der regelmäßig durchgeführten LZ-EKGs in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Caritas-Krankenhauses Bad Mergentheim mussten die für diese Arbeit relevanten Daten zunächst herausgefiltert und in bereits angelegte Übersichtstabellen integriert werden. Eine ständige Aktualisierung der Patientengruppen war erforderlich. Es folgte die Anonymisierung der persönlichen Patienteninformationen (Name, Geburtsdatum). Ferner wurden die Daten regelmäßig anhand der Originaldaten im System auf Vollständigkeit geprüft, um technische Übertragungsfehler soweit möglich zu vermeiden. Fehlerhafte Werte mussten von der Analyse ausgeschlossen werden, daher erfolgte vor Datenimport in das Statistikprogramm (s. Kap. 2.3.2) die Überprüfung der vorliegenden Tabellen auf Nullen und Ausreißer. Diese könnten beispielsweise technisch durch Messfehler des LZ-EKG-Gerätes während des Tragens (keine Aufzeichnung für bestimmte Uhrzeit) oder Dokumentationslücken entstanden sein. [318, S. 28] Für jeden HRV-Parameter (HRV-Mittelwerte) bzw. jede Uhrzeit eines HRV-Parameters (zirkadiane Werte) wurden die Daten oberhalb und unterhalb der dritten SD zunächst markiert, auf Plausibilität überprüft und danach entfernt. Alle Nullwerte wurden ebenso gelöscht. Dadurch ergab sich ein geringer Datenverlust (z. B. max. 5 % in der Kontrollgruppe) mit teilweise reduzierten Stichprobengrößen in den einzelnen statistischen Tests. Offenbar waren die Ausreißer nicht relevant, da auch ein Testversuch inklusive Ausreißern vergleichbare Ergebnisse lieferte. [318, S. 28]

2.3.2 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit der IBM SPSS Statistics 21 © -Software durchgeführt. Es wurde spezifiziert, welche beiden Gruppen durch das

statistische Verfahren verglichen werden sollen. Das je nach Fragestellung adäquat ausgewählte Testverfahren wurde generell auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p = 0,05$) durchgeführt. Für die in dieser Arbeit vorwiegend numerischen Variablen (z. B. Alter, Herzfrequenz) wurde das Messniveau als metrische, d.h. stetige, Skala angegeben. [68, 320, S. 166, 318, S. 24–28] Die Fragestellungen dieser Arbeit, die durch die statistischen Tests entschieden werden sollten, wurden in Form einer Nullhypothese und Alternative formuliert. Zur Überprüfung der Hypothese, es bestünde ein Unterschied zwischen den verschiedenen Patientengruppen hinsichtlich bestimmter Zielgrößen, wurden unabhängige t-Tests durchgeführt. Diese Tests beruhen auf dem Vergleich der arithmetischen Mittelwerte von unabhängigen Stichproben. [319, S. 180–182] Die Nullhypothese, definiert hinsichtlich ihrer Gleichheit, d.h. kein („null“) Unterschied in der Zielgröße, entsprach einer Behauptung, die der angenommenen Hypothese widersprach. [320, S. 163–165, 207, 209]

Die Voraussetzungen zur Anwendung des parametrischen t-Test-Verfahrens waren normalverteilte Stichproben, Varianzhomogenität und/oder vergleichbare Stichprobenumfänge. T-Tests gelten als robuste Verfahren, die mit Erfüllung mindestens einer der genannten Voraussetzungen angewendet werden können. [68, 23, 319, S. 185–186, 276] In der vorliegenden Arbeit wurde dies berücksichtigt. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde ein nicht-parametrisches Verfahren angewendet: der Kolmogorov-Smirnov-Test bei einer Stichprobe. Die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests konnten unter Berücksichtigung des Stichprobenumfangs n mit einem bestimmten Grenzwert verglichen werden. Dieser Grenzwert ließ sich mathematisch berechnen und war auch vom gewählten Signifikanzniveau abhängig. [68, 321, S. 210, 23, 340] Für das Signifikanzniveau von 5 % galt die Formel: 1,358 dividiert durch die Wurzel von n (ab $n > 35$). [340] Der Grenzwert durfte nicht von dem absoluten Extremwert, der nach Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests von SPSS ausgegeben wurde, überschritten werden, ansonsten lag keine Normalverteilung vor. [68] Zur Prüfung auf Varianzgleichheit wurde der Levene-Test verwendet. Der Test wurde automatisch bei Durchführung eines t-Tests durch SPSS angewendet und

die Ergebnisse im Ausgabefeld von SPSS angezeigt. Bei nicht signifikantem p-Wert im Levene-Test-Feld, basierend auf dem festgelegten Signifikanzniveau des t-Tests, konnte Varianzhomogenität vorausgesetzt werden. Handelte es sich dort um einen signifikanten Wert, musste von tendenziell inhomogenen Varianzen ausgegangen werden. Für diesen Fall bot SPSS auf Grundlage eines implementierten Tests, der inhomogene Varianzen berücksichtigt und eigenständig korrigiert, eine alternative Signifikanz für die getesteten Stichproben an. [252, 253, 68, 23] Die Teststatistik ist bei diesem Welch-Test, auch Satterthwaite-Test, nur approximativ t-verteilt. [101]

Zum direkten Vergleich der Mittelwerte von zwei Messungen innerhalb einer Stichprobe und Testung der Unterschiede auf Signifikanz wurden t-Tests für abhängige (auch verbundene) Stichproben angewendet. Das Vorgehen bei einem t-Test für unabhängige und abhängige Stichproben war identisch. Durch den Vergleich der Mittelwerte hinsichtlich einer Testvariablen ließ sich prüfen, ob die Therapie bzw. Intervention einen Einfluss hatte. Bei einem t-Test für verbundene Stichproben konnten Messwerte der ersten Messung dem entsprechenden Messwert der zweiten Messung zugeordnet werden, da es sich um die gleiche Person zu zwei Messzeitpunkten handelte. [23, 275]

Ziel der Delta-Untersuchung war es zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der Veränderung des BMI (Δ BMI) und der Veränderung der einzelnen HRV-Parameter (Δ HRV) bestand. Dazu wurde in SPSS zunächst der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest nach Pearson durchgeführt. Dieser dient als nicht-parametrisches Testverfahren zur Überprüfung auf wechselseitige Unabhängigkeit der zwei Variablen bzw. Merkmale Δ BMI und Δ HRV. Voraussetzungen zur Anwendung des Testverfahrens sind eine Stichprobe mit mind. 50 Untersuchungseinheiten, erwartete Häufigkeiten von mind. 5 in sämtlichen Zellen und Freiheitsgrade (df) größer als 1. Die dritte Bedingung war bei der vorliegenden klassischen Vierfeldertafel, aus zwei Merkmalen mit jeweils zwei Ausprägungen (2×2), nicht erfüllt. Bei gegebenen Randsummen sind alle Werte in den vier Feldern definiert, sobald eine Zellhäufigkeit feststeht, so dass hier nur 1 Freiheitsgrad für die Teststatistik Chi-Quadrat bestand. Für diesen Fall ist eine Korrektur nach Yates erforderlich. [274, 321, S. 200–204, 209] Diese

Kontinuitätskorrektur wurde durch SPSS automatisch durchgeführt und ausgegeben. Die Stichprobe setzte sich aus 38 adipösen und 26 anorektischen Patienten zusammen, so dass ein Stichprobenumfang von 64 vorlag. In der Zeile der Kreuztabelle wurde stets das delta BMI eingetragen, in der Spalte das delta eines HRV-Parameters. Für jeden HRV-Mittelwert wurde somit eine eigene Kreuztabelle erstellt und damit der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Als Messniveau wurde die Nominalskala festgelegt, da es sich bei Δ BMI und Δ HRV um kategoriale Merkmale, jeweils mit den beiden Ausprägungen positiv oder negativ, handelt. Es gab demnach vier mögliche Kombinationen der Merkmale: Δ BMI und Δ HRV positiv bzw. negativ oder Δ BMI negativ und Δ HRV positiv und umgekehrt. SPSS liefert das Testergebnis des Chi-Quadrats nach Pearson als asymptotische zweiseitige Signifikanz. War der p-Wert kleiner als das Signifikanzniveau von 0,05, so bestand zwischen den untersuchten Variablen ein Zusammenhang. Mit dem Chi-Quadrat-Test konnte lediglich geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen vorhanden war oder nicht. [274, 209] Durch Überführung des quantitativen Merkmalstyps (messbare Größen d.h. stetige, metrische Merkmale) in einen qualitativen („positiv“, „negativ“ d.h. nebeneinanderstehende Ausprägungen) ergab sich jedoch ein Informationsverlust. [318, S. 25–26, 207] Es wurden nicht mehr die Messwerte an sich (Rohdaten), sondern lediglich ihre Tendenzen berücksichtigt (positive oder negative Veränderung).

Um zusätzlich die Art und Stärke des Zusammenhangs zu bestimmen, wurde eine bivariate Korrelationsanalyse angewendet. Der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) eignet sich um den Zusammenhang zwischen zwei quantitativen, symmetrisch verteilten Merkmalen zu untersuchen. [317, S. 75–81, 208] Dafür wurden die absoluten Differenzen der Delta-Untersuchung verwendet (stetige, metrische Merkmale) und das Messniveau auf Intervallskala gesetzt. Nach Cohen (1992) [49] können Aussagen über die Stärke des Effektes bei einer Korrelationsanalyse wie folgt getroffen werden: ein Korrelationskoeffizient r mit dem Betrag $|r|$ von 0,1 zeigt eine kleine Effektstärke an. Wenn $|r| = 0,3$ ist die Effektstärke mittelstark, ab $|r| = 0,5$ wird sie als groß eingestuft. Abhängig von der mittels Teststatistik berechneten Korrelation kann

somit angegeben werden, ob ein signifikant positiver (gleichsinniger Zshg., hohe Werte von $x \rightarrow$ tendenziell hohe Werte von y) oder negativer (gegensinniger Zshg., niedrige Werte von $x \rightarrow$ tendenziell niedrige Werte von y) linearer Zusammenhang besteht oder nicht. SPSS gibt bei der Berechnung der Korrelation automatisch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson und einen p-Wert für die zweiseitige Signifikanz aus. [317, S. 78–79, 273, 208] Bei der Korrelation werden beide Merkmale als gleichberechtigt angesehen, so dass die Analyse auf die Ermittlung der Richtung und Stärke eines eventuellen Zusammenhangs abzielt. Je größer $|r|$, desto stärker ist der lineare Zshg. zwischen x und y . Abhilfe bei einer etwaigen Korrelation durch Ausreißer, welche eine Korrelation vortäuschen oder verschleiern könnten, bietet die Zeichnung einer Punktwolke (s. Abbildung 2-1). Generell gilt für die Interpretation eines Korrelationskoeffizienten, dass theoretische Überlegungen für das Postulieren eines Kausal-Zusammenhanges nötig sind. Bei kleiner Fallzahl können Zusammenhänge auch zufällig, stochastisch entstanden sein. [317, S. 79, 208]

Um den Einfluss eines Merkmals auf ein zweites Merkmal zu untersuchen, eignet sich die Regression. Die sogenannte Regressionsanalyse dient prognostischer Aussagen, wodurch ein Schluss von x auf y möglich wird. Sie beschreibt einen Zusammenhang zwischen metrisch skalierten Merkmalen x und y durch eine Funktion: $y = f(x)$. In der Gleichung $y = f(x)$ ist das Merkmal x eine unabhängige Einflussgröße (freie Variable) und y die davon abhängige Zielgröße (abhängige Variable). Bei der einfachen linearen Regressionsanalyse, in der nur eine freie Variable x existiert, beschreibt der Regressionskoeffizient b in der Gleichung $y = a + bx$ die Veränderung der abhängigen Variablen, wenn die freie um eine Einheit zunimmt, entsprechend der Steigung der Gerade. Um Aussagen über die Sicherheit des Schlusses von einem Merkmal x auf das andere Merkmal y zu treffen, kann das lineare Bestimmtheitsmaß r^2 als Maß für die Güte der Anpassung der Regressionsgeraden an die Daten verwendet werden. r^2 ist mit dem quadrierten Korrelationskoeffizienten nach Pearson identisch. [317, S. 81–84, 208]

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der im Kap. 2 Material und Methoden beschriebenen statistischen Verfahren, basierend auf der HRV-Analyse, werden im Folgenden präsentiert. Die Gliederung orientiert sich an den obig genannten Tests, die jeweils in HRV-24 h-Mittelwerte und zirkadiane HRV-Parameter aufgeteilt sind. Sukzessive werden die Ergebnisse aus den Gruppenvergleichen von AN und Adipositas erläutert. Abschließend erfolgt die Vorstellung der Resultate aus den Delta-Messungen. Die Präsentation der Ergebnisse erfolgt als Mittelwert (MW, \bar{x}) \pm Standardabweichung (SD). Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen/interpretiert. Dabei sind auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) stark signifikante p-Werte in roter, schwach signifikante Werte in grüner Schrift gedruckt. Abweichungen hiervon sind in der jeweiligen Beschriftung extra erläutert. Die max. Fallzahl n ist bei z. T. fehlenden Werten als n* mit entsprechend reduzierter Stichprobengröße gekennzeichnet (vgl. auch Tbl. A-3).

3.1 Anorexia Nervosa

3.1.1 Anorexia nervosa gegen Kontrolle

3.1.1.1 Anorexia nervosa gegen Kontrolle – 24-Stunden-HRV

In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim konnten Daten von insgesamt 26 Patienten mit AN in dem Zeitraum von 2009 bis 2015 erhoben werden. Für all diese Patienten wurde vor und nach stationärer Therapie eine LZ-EKG-Untersuchung veranlasst. In Tbl. 3-1 sind die SPSS-Ergebnisse aus dem Vergleich der HRV-Analyse der Patienten vor Therapie mit einer gesunden Kontrollgruppe (s. Kap. 2.1) dargestellt.

	Kontrolle		ANO 1		p-Wert
	n = 37		n = 26		
	19 ♀ : 18 ♂		22 ♀ : 4 ♂		
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
Alter	13,95	1,13	14,13	1,75	0,659
Größenperzentil [%]	52,68	28,14	51,04	31,44	0,829
Gewichtsperzentil [%]	52,62	25,22	9,15	11,77	0,000
BMI-Perzentil [%]	52,14	26,87	2,98	5,97	0,000
Herzfrequenz [/min]	80,51	9,34	59,50	8,22	0,000
Herzfrequenz Tag [/min]	91,25	10,29	70,79	12,22	0,000
Herzfrequenz Nacht [/min]	68,93	10,06	47,45	6,28	0,000
SDNN [ms]	172,43	48,27	259,83	69,40	0,000
RMSSD [ms]	44,03	13,02	65,08	16,07	0,000
TP 24 h [ms ²]	5314,28	2310,56	8283,68	2992,30	0,000
HF 24 h [ms ²]	758,30	326,64	1229,26	346,83	0,000
LF 24 h [ms ²]	1506,19	629,52	1913,05	635,62	0,015
VLF 24 h [ms ²]	3061,11	1599,15	4883,44	2528,90	0,002
HF/LF 24 h	0,50	0,14	0,71	0,28	0,004

Tbl. 3-1: Gesunde Kontrollgruppe gegen Anorexia nervosa Patienten vor Therapie (ANO 1).
P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Durchweg alle HRV-Mittelwerte (in Tbl. 3-1 von Herzfrequenz bis HF/LF 24 h) zeigen signifikante Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen. Es wird deutlich, dass sich Patienten mit AN in einem überwiegend vagotonen Zustand befinden. Sowohl die zeitlichen als auch frequenziellen Parameter sind im Vergleich zur gesunden Normalgruppe signifikant erhöht. Anschaulich wird dies beispielsweise bei Betrachtung von RMSSD ($\bar{x} = 44,03 \pm 13,02$ ms bei Kontrolle und $\bar{x} = 65,08 \pm 16,07$ ms bei AN). Der statistisch ermittelte Unterschied ist mit einem p-Wert von $< 0,001$ ($p < 0,001$) von höchster Signifikanz.

Auch die Herzfrequenz, bei den Gesunden im Schnitt 80,5 Schläge pro Minute, differiert bei Anorexia-Patienten um 21 Schläge pro Minute (absoluter MW der Herzfrequenz 59,5 /min). Daraus resultiert beim t-Test erneut ein hoch signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

Von geringerem Interesse ist bei diesem t-Test das Ergebnis der Parameter Gewichts-/ und BMI-Perzentile. Der signifikante Unterschied in diesem Zshg., im Vergleich zur Kontrollgruppe, demonstriert lediglich das Krankheitsbild AN per se. Alle Patienten, die die Diagnosekriterien einer AN (vgl. Kap. 1.3.1) erfüllen und somit auch BMI-Perzentile $< P 10$ aufweisen, sind gerade aus diesem Grunde in die Gruppe AN rekrutiert worden. Untersucht man die Verteilung der BMI-Perzentile in der Patientengruppe, lässt sich folgerichtig keine Normalverteilung der Daten erkennen. Die Verteilung ist aufgrund der Definition AN asymmetrisch in Richtung des untersten Perzentilenbereiches verschoben. Dieser Sachverhalt soll demnach nur zur Veranschaulichung dienen, um den starken Kontrast zwischen gesund und krank darzulegen.

Zusammengefasst unterscheidet sich die Ausgangslage der Patienten mit AN sowohl konstitutionell als auch in ihren HRV-Werten deutlich vom Normbereich.

Zur Nachverfolgung der Hypothese, dass sich Patienten mit AN nach Hinführung einer kalorischen Therapie (gemäß NICE-Protokoll) während des stationären Verlaufs hinsichtlich dieses starken Unterschieds bessern, stehen an dieser Stelle die Ergebnisse des t-Tests Kontrollgruppe gegen AN nach Therapie (s. Tbl. 3-2).

	Kontrolle		ANO 2		p-Wert
	n = 37		n = 26		
	19 ♀ : 18 ♂		22 ♀ : 4 ♂		
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
Alter	13,95	1,13	14,19	1,76	0,543
Größenperzentil [%]	52,68	28,14	50,92	31,52	0,818
Gewichtspersentil [%]	52,62	25,22	12,15	14,25	0,000
BMI-Perzentil [%]	52,14	26,87	6,23	9,96	0,000
Herzfrequenz [/min]	80,51	9,34	72,38	10,13	0,003
Herzfrequenz Tag [/min]	91,25	10,29	83,71	13,06	0,017
Herzfrequenz Nacht [/min]	68,93	10,06	59,82	9,55	0,001
SDNN [ms]	172,43	48,27	188,81	59,90	0,235
RMSSD [ms]	44,03	13,02	47,98	14,43	0,260
TP 24 h [ms ²]	5314,28	2310,56	6220,45	2948,47	0,184
HF 24 h [ms ²]	758,30	326,64	937,48	460,84	0,106
LF 24 h [ms ²]	1506,19	629,52	1479,33	620,84	0,869
VLF 24 h [ms ²]	3061,11	1599,15	3595,50	2449,14	0,306
HF/LF 24 h	0,50	0,14	0,66	0,29	0,028

Tbl. 3-2: Gesunde Kontrollgruppe gegen Anorexia nervosa Patienten nach Therapie (ANO 2). P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Vergleicht man Tbl. 3-2 mit Tbl. 3-1, d.h. die Ergebnisse der t-Tests AN nach versus (vs.) vor Therapie jeweils gegen die gesunde Kontrollgruppe, ist sofort erkennbar, dass nach Therapie weniger signifikante Ergebnisse zu registrieren sind. Sowohl die zeitlichen HRV-Werte, Herzf. Tag, Herzf. Nacht, SDNN und RMSSD, als auch die durch Frequenzanalyse gewonnenen Parameter TP 24 h, HF 24 h, LF 24 h und VLF 24 h, unterscheiden sich nun nicht (mehr) signifikant.

Lediglich das 24 h-Verhältnis HF zu LF lässt noch eine Signifikanz erkennen, wobei diese im Vergleich zum Status vor Therapie ($p = 0,004$) mit $p = 0,028$ etwas schwächer ausfällt.

Die Herzfrequenz unterscheidet sich in ihrem MW von 72,4 /min nach Therapie, im Vergleich zu 80,5 /min bei der gesunden Kontrollgruppe, immer noch deutlich

($p = 0,003$), hat sich aber im Vergleich zum Vorwert (59,5 /min) vor Therapiebeginn schon etwas normalisiert. Während der Therapie hat sich die durchschnittliche Herzfrequenz über 24 Stunden um circa 13 Schläge erhöht. Dies weist auf einen Rückgang der vagotonen Dominanz hin.

3.1.1.2 Anorexia nervosa gegen Kontrolle – zirkadiane HRV-Parameter

Um die obig genannten Entwicklungen detaillierter zu untersuchen, wurden zusätzlich zirkadiane Parameter (CIR) aus der HRV-Analyse entnommen. Wie bereits erwähnt, konnten aufgrund eines technical drop out (s. Kap. 2.1) nicht alle Daten der ursprünglich 26 Patienten herangezogen werden. Es wurde eine auf 15 Patienten reduzierte AN-Gruppe (Durchschnittsalter $14,58 \pm 1,90$ Jahre, Geschlechterverteilung: 3 ♂, 12 ♀) verwendet. Die Überhand der Anorektikerinnen zeigt sich somit in dieser Gruppe noch deutlicher als in der 26er Gruppe.

Aufgrund der umfangreichen Datenmenge (13 HRV-Parameter mit je 24 Einzelstundenwerten für die beiden Anorexia nervosa-Gruppen 1 und 2 sowie die gesunde Kontrollgruppe) werden an dieser Stelle exemplarisch nur die Ergebnisse für Herzfrequenz und High Frequency Power (ANO 1 gegen Kontrolle sowie ANO 2 gegen Kontrolle) tabellarisch vollständig abgebildet und erläutert (s. auch im Anhang pNN50 Tbl. A-1 und RMSSD Tbl. A-2).

Um das 24 h-Profil der Herzfrequenz und aller anderen HRV-Parameter zu vergleichen, wurde zudem ein gepaarter t-Test für jeden einzelnen der 13 zirkadianen Parameter durchgeführt. Graphiken zu allen HRV-Parametern mit intraindividuellem Vergleich der Magersüchtigen und Abbildung des Normwertbereiches sind im folgenden Kap. 3.1.2 sowie im Anhang (vgl. Abbildung A-1 bis Abbildung A-11) zu finden.

Uhrzeit	Herzfrequenz [/min]				p-Wert
	ANO 1		Kontrolle		
	n = 15		n = 37		
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
1	49,17	10,67	65,93	11,06	0,000
2	48,97	12,06	65,52	11,19	0,000
3	48,32	8,64	66,73	12,83	0,000
4	48,02	10,52	65,96	11,60	0,000
5	48,85	9,80	66,06	10,48	0,000
6	58,68	25,23	68,04	13,48	0,270
7	60,16	20,53	79,23	21,61	0,009
8	76,93	22,11	87,42	24,22	0,318
9	89,29	21,56	92,60	19,24	0,879
10	76,21	19,54	95,49	15,21	0,002
11	76,83	18,46	92,99	16,25	0,007
12	80,63	19,70	91,15	13,16	0,022
13	78,57	16,26	89,85	17,33	0,098
14	77,45	19,10	92,55	16,44	0,010
15	76,01	18,66	86,55	12,69	0,084
16	75,97	17,36	90,65	14,55	0,008
17	77,15	16,85	85,12	14,59	0,153
18	73,35	17,19	90,63	17,40	0,004
19	77,65	18,54	90,74	14,95	0,000
20	71,53	14,11	91,46	16,73	0,000
21	64,02	11,42	85,83	13,94	0,000
22	59,73	16,59	82,26	15,89	0,000
23	50,37	11,05	74,23	13,89	0,000
24	48,29	9,96	67,38	9,97	0,000

Tbl. 3-3: Herzfrequenzverlauf über 24 Stunden vor Refeeding bei Anorexia nervosa (ANO 1) im Vergleich zur gesunden Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Die Herzfrequenz fällt bei den Gesunden in der Nacht deutlich ab (absolut $-22,3$ /min; Herzfrequenz Tag $\bar{x} = 91,3 \pm 10,3$ /min vs. Herzfrequenz Nacht $\bar{x} = 68,9 \pm 10,1$ /min). Ein vergleichbarer Abfall zeigt sich auch bei unbehandelten Anorexia nervosa Patienten (absolut $-23,3$ /min; Herzfrequenz Tag $\bar{x} = 70,8 \pm 12,2$ /min vs. Herzfrequenz Nacht $\bar{x} = 47,5 \pm 6,3$ /min). Das generelle Niveau der absoluten, durchschnittlichen Herzfrequenz liegt bei Magersüchtigen jedoch stets zu tief, und unterhalb des Normbereiches. Im zirkadianen Verlauf können fast durchweg

signifikante Unterschiede zwischen der Herzfrequenz von ANO-Kontrolle und ANO 1 nachgewiesen werden (s. Tbl. 3-3).

Uhrzeit	Herzfrequenz [/min]				p-Wert
	ANO 2		Kontrolle		
	n = 15		n = 37		
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
1	62,18	14,68	65,93	11,06	0,642
2	60,42	11,93	65,52	11,19	0,150
3	55,86	9,54	66,73	12,83	0,005
4	58,29	9,48	65,96	11,60	0,078
5	57,77	9,96	66,06	10,48	0,036
6	65,01	24,05	68,04	13,48	0,565
7	75,24	22,02	79,23	21,61	0,554
8	90,42	25,66	87,42	24,22	0,700
9	92,33	21,39	92,60	19,24	0,965
10	91,74	15,28	95,49	15,21	0,960
11	88,49	17,47	92,99	16,25	0,412
12	86,44	18,25	91,15	13,16	0,351
13	87,94	23,67	89,85	17,33	0,759
14	82,58	20,92	92,55	16,44	0,117
15	86,50	19,52	86,55	12,69	0,397
16	81,07	19,89	90,65	14,55	0,052
17	77,61	18,31	85,12	14,59	0,137
18	81,22	19,63	90,63	17,40	0,102
19	80,14	18,67	90,74	14,95	0,041
20	78,98	16,43	91,46	16,73	0,021
21	75,63	20,92	85,83	13,94	0,049
22	69,05	19,12	82,26	15,89	0,014
23	61,05	12,96	74,23	13,89	0,009
24	56,53	12,12	67,38	9,97	0,006

Tbl. 3-4: Herzfrequenzverlauf über 24 Stunden nach Refeeding bei Anorexia nervosa (ANO 2) im Vergleich zur gesunden Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Nach Refeeding (ANO 2) ergeben sich hingegen weniger signifikante Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (vgl. Tbl. 3-4). Allerdings fallen weiterhin signifikante p-Werte in den Nachtstunden (19 Uhr – 24 Uhr, 3 Uhr

und 5 Uhr) auf, wohingegen tagsüber keine hoch signifikanten Unterschiede im t-Test nachweisbar sind.

High Frequency [ms ²]					
Uhrzeit	ANO 1 n = 15		Kontrolle n = 37		p-Wert
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
1	1816,60	1013,56	1114,89	848,53	0,014
2	1855,07	802,63	1165,56	694,74	0,003
3	2052,33	888,75	1172,21	791,87	0,001
4	1955,57	764,56	1086,82	632,83	0,000
5	1696,33	636,35	1049,59	780,90	0,007
6	1377,00	897,17	1049,47	807,12	0,218
7	1368,14	754,18	707,03	640,20	0,003
8	879,93	1029,44	749,78	714,48	0,604
9	363,40	487,27	610,39	605,75	0,168
10	919,47	934,59	486,64	405,75	0,104
11	714,60	772,94	468,33	450,38	0,265
12	775,73	711,60	557,97	488,10	0,213
13	611,87	599,64	541,32	516,00	0,672
14	635,93	600,14	499,12	501,35	0,421
15	786,23	839,33	599,57	474,72	0,460
16	908,57	996,03	588,63	412,77	0,263
17	803,73	800,65	621,11	441,55	0,416
18	869,33	573,88	539,32	409,02	0,056
19	941,60	756,59	518,43	476,28	0,059
20	1021,80	938,90	630,73	677,59	0,099
21	1227,67	861,83	580,19	440,89	0,013
22	1248,80	868,28	673,62	489,03	0,027
23	1619,40	789,31	872,73	573,37	0,000
24	1581,92	705,01	1058,47	663,90	0,021

Tbl. 3-5: High Frequency Power [ms²] im zirkadianen Verlauf über 24 Stunden im Vergleich zwischen ANO 1 (Anorexia nervosa vor Therapie) und gesunder Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

In Tbl. 3-5 sind die einzelnen HF-Werte über 24 Stunden bei Anorexia nervosa vor Therapiebeginn im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe dargestellt. Es fallen insbesondere nachts signifikante Unterschiede auf.

Uhrzeit	High Frequency [ms ²]				p-Wert
	ANO 2		Kontrolle		
	n = 15		n = 37		
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
1	1656,50	1292,55	1114,89	848,53	0,088
2	1497,33	1316,96	1165,56	694,74	0,368
3	1981,29	1223,55	1172,21	791,87	0,035
4	1574,47	1128,02	1086,82	632,83	0,134
5	1697,93	890,28	1049,59	780,90	0,014
6	1140,20	766,80	1049,47	807,12	0,712
7	852,80	845,86	707,03	640,20	0,502
8	508,86	720,36	749,78	714,48	0,289
9	445,21	641,25	610,39	605,75	0,398
10	435,85	621,67	486,64	405,75	0,745
11	491,77	562,12	468,33	450,38	0,883
12	607,00	636,33	557,97	488,10	0,787
13	568,54	511,21	541,32	516,00	0,870
14	644,07	582,75	499,12	501,35	0,390
15	859,73	788,11	599,57	474,72	0,249
16	821,64	727,69	588,63	412,77	0,276
17	924,86	934,05	621,11	441,55	0,261
18	753,00	676,28	539,32	409,02	0,284
19	815,71	780,56	518,43	476,28	0,105
20	894,00	633,93	630,73	677,59	0,214
21	1159,57	834,37	580,19	440,89	0,025
22	1126,80	761,18	673,62	489,03	0,046
23	1847,93	1204,13	872,73	573,37	0,011
24	1869,60	1148,49	1058,47	663,90	0,020

Tbl. 3-6: High Frequency Power [ms²] im zirkadianen Verlauf über 24 Stunden im Vergleich zwischen ANO 2 (Anorexia nervosa nach Refeeding) und gesunder Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Nach Refeeding können immer noch signifikante Unterschiede der HF um 21–24 Uhr sowie gegen 3–5 Uhr nachgewiesen werden (vgl. Tbl. 3-6).

3.1.2 Anorexia nervosa vor und nach Refeeding

Es wurden 26 Patienten, davon 15,4 % männlich, im durchschnittlichen Alter von 14,13 Jahren (minimal 10,78 Jahre, maximal 16,96 Jahre alt) und BMI < 10. Perzentil ($\bar{x} = P 2,98$) vor Therapiebeginn untersucht. Alle Patienten befanden sich in dem Zeitraum von 2009 bis 2015 stationär in der Kinderklinik des Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug 24,4 Tage. Nach stationärer Aufnahme erfolgte die Einleitung einer Therapie, die auf Gewichtszunahme abzielte. Dabei handelte es sich um die seit 2013 verwendete Refeeding-Methode gemäß dem sogenannten modifizierten NICE-Protokoll (s. Kap. 1.3.3). Es wurden LZ-EKGs vor und nach Einleitung der Therapie durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die Analyse der zugehörigen HRV-Daten.

3.1.2.1 Anorexia nervosa – 24-Stunden-HRV vor/nach Refeeding

Zu Beginn fiel bei allen AN-Patienten eine abnorme HRV, im Sinne einer vagalen Hyperaktivität mit Bradykardie und HRV-Erhöhung, auf. Zum Vergleich der HRV-Parameter vor und nach Therapie wurden statistische t-Tests durchgeführt. Es wurden die Mittelwerte der AN-Gruppe verglichen (s. Tbl. 3-7). Die p-Werte aus Tbl. 3-7 sind fett gedruckt, wenn das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ nicht überschritten ist und damit signifikante Ergebnisse erzielt wurden. Werte < 0,01 können als stark signifikant und < 0,001 als hoch signifikant bewertet werden.

Wie aus Tbl. 3-7 hervorgeht, konnte bereits nach circa vierwöchiger Therapie ein signifikanter Unterschied in fast allen HRV-Mittelwerten erzielt werden. Während zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme besonders hohe Werte für SDNN ($\bar{x} = 259,83 \pm 69,40$ ms) und RMSSD ($\bar{x} = 65,08 \pm 16,07$ ms), als Repräsentanten des Parasympathikus, auffallen, normalisierten sich diese annähernd (SDNN $\bar{x} = 188,81 \pm 59,90$ ms und RMSSD $\bar{x} = 47,98 \pm 14,43$ ms) unter Therapie. Die bradykarde Herzfrequenz erhöht sich von durchschnittlich 59,5 Schlägen pro Minute um circa 13,5 Schläge auf 73 /min.

Es fällt ein diskreter Unterschied der MW und SD der AN-Gruppe nach Therapie bei Herzfrequenz und Herzfrequenz Nacht im Vergleich des unabhängigen und hier beschriebenen abhängigen t-Tests auf. Dies ist durch teilweise fehlende

Messwerte einer Patientin in der Anorexia Gruppe vor Therapie bedingt, so dass anstatt $n = 22$ nur $n = 21$ weibliche Patienten in den gepaarten Vergleich (vor vs. nach Therapie) eingingen (insges. Gruppengröße $n = 25$). Bedingung eines gepaarten t-Tests ist das Vorliegen von Werten zu zwei Messzeitpunkten, d.h. identischer Stichprobenumfang (vgl. 2.3.2).

Auch für die HRV-Parameter, die aus der Frequenzanalyse hervorgehen, können signifikante Verbesserungen in Richtung erhöhter Sympathikusaktivität bzw. erniedrigter Vagusdominanz festgestellt werden. Die 24 h-Werte sind über allen Frequenzbereichen hoch signifikant verschieden zum Ausgangswert (vgl. Abbildung 3-1). Zu betonen ist hierbei, dass sich das Verhältnis aus HF zu LF nicht signifikant verändert ($p = 0,521$), obschon ein signifikanter Unterschied zwischen den Magersüchtigen zu Gesunden (vgl. Tbl. 3-1 und Tbl. 3-2) nachweisbar ist. Die Total Power reduziert sich ausgehend von durchschnittlich 8334,50 ms über den Tagesverlauf auf 6220,45 ms.

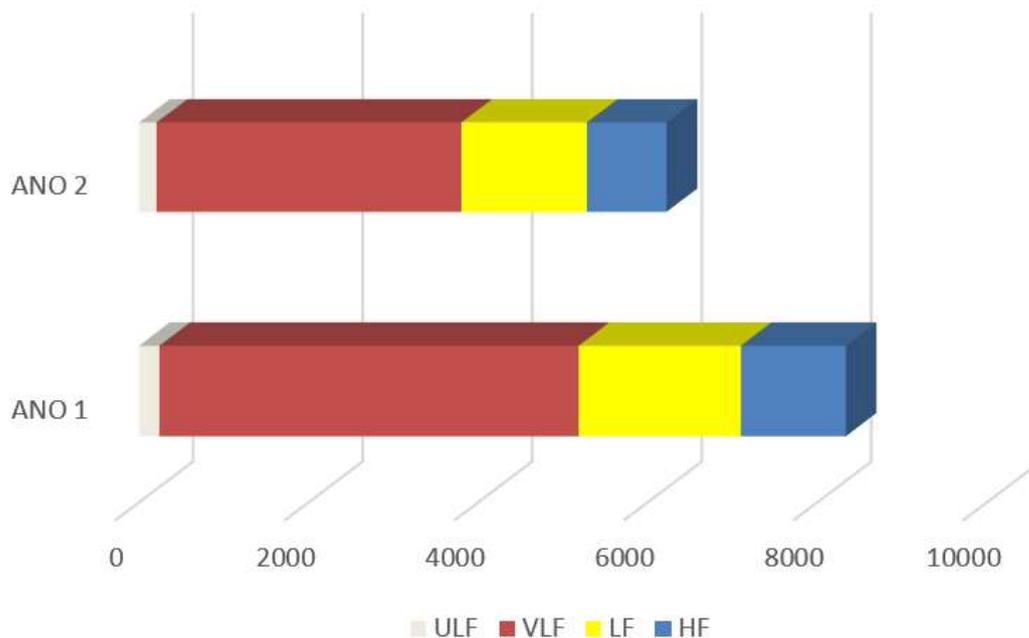


Abbildung 3-1: 24 h-FFT von 26 Patienten mit Anorexia nervosa vor (ANO 1) und nach (ANO 2) Refeeding; Differenz TP – (VLF + LF + HF) als ULF bezeichnet

Betrachtet man die Perzentile für Größe, Gewicht und BMI, fallen auch hier teilweise signifikante Änderungen auf. Während sich die absolute Größe

erwartungsgemäß in der kurzen Zeitspanne nicht (signifikant) ändert, fällt das Größenperzentil nach durchschnittlich 24,4 Tagen minimal ab. (vgl. Alter in Tbl. 3-7).

Das Gewichtspersentil verzeichnet einen Anstieg von circa 3 Perzentilschritten durch die Therapie. Diese Entwicklung macht sich auch am BMI-Perzentil bemerkbar, welches bei annähernd gleichbleibendem Größenperzentil und gleichzeitig steigendem Gewichtspersentil um ebenso 3 Perzentilschritte ansteigt.

	ANO 1		ANO 2		p-Wert
	n = 25		n = 25		
	21 ♀ : 4 ♂		21 ♀ : 4 ♂		
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
Alter	14,13	1,75	14,19	1,76	0,000
Größenperzentil [%]	51,04	31,44	50,92	31,52	0,376
Gewichtspersentil [%]	9,15	11,77	12,15	14,25	0,006
BMI-Perzentil [%]	2,98	5,97	6,23	9,96	0,002
Herzfrequenz [/min]	59,5	8,22	73,04	9,88	0,000
Herzfrequenz Tag [/min]	70,79	12,22	83,71	13,06	0,000
Herzfrequenz Nacht [/min]	47,45	6,28	60,73	8,76	0,000
SDNN [ms]	259,83	69,40	188,81	59,90	0,000
RMSSD [ms]	65,08	16,07	47,98	14,43	0,000
TP 24 h [ms²]	8334,50	3042,54	6220,45	2948,47	0,001
HF 24 h [ms²]	1237,13	359,12	938,63	471,16	0,001
LF 24 h [ms²]	1912,41	648,72	1479,33	620,84	0,003
VLF 24 h [ms²]	4945,30	2560,89	3595,50	2449,14	0,001
HF/LF 24 h	0,708	0,288	0,662	0,294	0,521

Tbl. 3-7: Anorexia nervosa Patienten vor (Anorexia 1) und nach Refeeding (Anorexia 2). Ergebnisse des gepaarten t-Tests Anorexia 1 vs. Anorexia 2. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

3.1.2.2 Anorexia nervosa – zirkadiane HRV-Parameter im Vergleich vor/nach Refeeding

Zur Untersuchung des 24 h-Profiles der HRV-Mittelwerte wurden in der Gruppe AN zusätzlich die zirkadianen Parameter aus der HRV-Analyse betrachtet. Aufgrund des technical drop outs musste auch hier der Stichprobenumfang auf 15 reduziert werden. Diese Version der AN-Gruppe war im Durchschnitt $14,58 \pm 1,90$ Jahre alt und setzte sich aus 3 männlichen und 12 weiblichen Patienten zusammen.

Um das 24 h-Profil der Herzfrequenz innerhalb der Gruppe AN zu vergleichen, wurde ein gepaarter t-Test für jeden einzelnen der 13 zirkadianen Parameter durchgeführt.

Generell fällt bei den Ergebnissen auf, dass signifikante Unterschiede vor allem in den Nachtstunden profilieren. Die Herzfrequenz ist um 23 Uhr, 1 Uhr, 2 Uhr, 4 Uhr und 5 Uhr hoch signifikant unterschiedlich zwischen der Messung vor und nach Refeeding (s. Tbl. 3-8). Für die mittlere NN gilt dies um Mitternacht, 2 Uhr, 4 Uhr und 5 Uhr (s. Tbl. 3-9); für RMSSD um 1 Uhr und 4 Uhr (s. Tbl. 3-10), für Total Power um 4 Uhr, 5 Uhr, 6 Uhr und 8 Uhr (s. Tbl. 3-11) und für pNN50 um 1 Uhr und 4 Uhr (s. Tbl. 3-12). Die Herzfrequenz der Patienten mit AN liegt um 4 Uhr morgens während der akuten Krankheitsphase im Mittel bei $48,02 \pm 10,52$ Schlägen pro Minute, während sie nach Kalorienzufuhr knapp 10 Schläge erhöht ist ($58,29 \pm 9,48$ Schläge pro Minute). Der t-Test-Vergleich ist mit einem p-Wert von 0,21 signifikant. Im Tagesverlauf sind bis auf 10 Uhr morgens ($p = 0,18$) keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz nachzuweisen.

Uhrzeit	Herzfrequenz [/min]				p-Wert
	ANO 1		ANO 2		
	n = 15		n = 15		
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
1	49,17	10,67	62,18	14,68	0,036
2	48,97	12,06	60,42	11,93	0,054
3	48,32	8,64	55,86	9,54	0,081
4	48,02	10,52	58,29	9,48	0,021
5	48,85	9,80	57,77	9,96	0,034
6	58,68	25,23	65,01	24,05	0,354
7	60,16	20,53	75,24	22,02	0,091
8	76,93	22,11	90,42	25,66	0,170
9	89,29	21,56	92,33	21,39	0,696
10	76,21	19,54	91,74	15,28	0,018
11	76,83	18,46	88,49	17,47	0,075
12	80,63	19,70	86,44	18,25	0,358
13	78,57	16,26	87,94	23,67	0,151
14	77,45	19,10	82,58	20,92	0,337
15	76,01	18,66	86,50	19,52	0,193
16	75,97	17,36	81,07	19,89	0,455
17	77,15	16,85	77,61	18,31	0,936
18	73,35	17,19	81,22	19,63	0,247
19	77,65	18,54	80,14	18,67	0,752
20	71,53	14,11	78,98	16,43	0,229
21	64,02	11,42	75,63	20,92	0,071
22	59,73	16,59	69,05	19,12	0,092
23	50,37	11,05	61,05	12,96	0,050
24	48,29	9,96	56,53	12,12	0,079

Tbl. 3-8: Herzfrequenz – Anorexia nervosa zirkadiane HRV-Parameter vor und nach Refeeding. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Die mittlere NN (vgl. Tbl. 3-9) liegt um Mitternacht bei $1313,92 \pm 213,48$ ms in der Anorexia 1 Gruppe, während sie in der 2er Gruppe auf $1048,46 \pm 213,48$ ms reduziert ist ($p < 0,001$). Tagsüber können ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, mit einer Ausnahme um 10 Uhr ($p = 0,05$), nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Uhrzeit	Mittlere NN [ms]				p-Wert
	ANO 1		ANO 2		
	n = 15		n = 15		
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
1	1256,50	232,77	1043,21	272,04	0,091
2	1272,00	257,55	1019,36	230,51	0,051
3	1268,07	216,38	1103,36	217,18	0,119
4	1296,07	269,47	1045,21	219,35	0,030
5	1268,36	252,15	1061,36	221,53	0,052
6	1132,43	339,23	989,36	265,24	0,187
7	1089,64	329,13	871,00	295,45	0,109
8	809,00	226,70	737,23	302,86	0,523
9	684,85	162,16	689,00	164,78	0,949
10	811,62	180,96	654,15	133,80	0,005
11	834,85	256,35	701,92	138,31	0,104
12	786,00	194,53	728,36	185,30	0,421
13	794,85	167,34	729,54	200,59	0,234
14	819,46	200,29	766,38	177,62	0,347
15	813,00	218,74	730,92	187,48	0,382
16	800,25	181,95	798,08	237,55	0,980
17	788,77	191,34	816,23	222,82	0,712
18	845,23	226,76	789,54	228,83	0,545
19	799,15	191,24	781,00	209,86	0,836
20	865,92	207,03	790,69	214,99	0,426
21	955,15	179,05	843,31	270,42	0,252
22	1057,43	284,28	924,86	273,22	0,222
23	1227,86	252,96	1019,57	263,79	0,086
24	1312,92	213,48	1048,46	188,69	0,000

Tbl. 3-9: Mittlere NN – Anorexia nervosa zirkadiane HRV-Parameter vor und nach Refeeding. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Die größten signifikanten Unterschiede der RMSSD [ms] zeigen sich um 10 Uhr und 11 Uhr: RMSSD liegt um 10 Uhr bei durchschnittlich $44,06 \pm 25,75$ ms vs. $25,61 \pm 16,22$ ms nach Refeeding ($p = 0,008$). Um 11 Uhr ist die mittlere RMSSD der Patienten vor Therapie ($\bar{x} = 51,13 \pm 30,99$ ms) im Vergleich zu nach Therapie ($\bar{x} = 32,01 \pm 18,54$ ms) deutlich erhöht ($p = 0,022$). Eine Stunde nach Mitternacht ist ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen feststellbar ($p = 0,047$). Um 4 Uhr morgens liegt die durchschnittliche RMSSD initial bei $104,17 \pm 23,47$ ms,

nach Therapie ist sie auf $84,26 \pm 36,71$ ms abgefallen, und damit schwach signifikant unterschiedlich ($p = 0,055$).

Uhrzeit	RMSSD [ms]				p-Wert
	ANO 1		ANO 2		
	n = 15		n = 15		
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
1	95,88	28,23	78,43	31,79	0,047
2	100,99	30,23	86,91	45,50	0,275
3	97,42	20,92	84,37	32,24	0,211
4	104,17	23,47	84,26	36,71	0,055
5	94,75	19,35	84,98	31,31	0,207
6	91,95	40,95	75,11	39,04	0,212
7	78,73	40,49	63,36	42,22	0,395
8	50,48	30,05	34,42	30,92	0,200
9	36,64	42,06	30,20	23,79	0,609
10	44,06	25,75	25,61	16,22	0,008
11	51,13	30,99	32,01	18,54	0,022
12	46,21	27,94	37,91	21,81	0,381
13	45,70	34,87	37,25	23,70	0,399
14	52,41	39,67	42,04	25,30	0,436
15	95,88	28,23	36,75	23,25	0,263
16	100,99	30,23	42,55	28,15	0,462
17	97,42	20,92	54,44	35,05	0,669
18	104,17	23,47	51,39	33,66	0,952
19	94,75	19,35	42,08	26,20	0,740
20	91,95	40,95	46,40	25,76	0,503
21	78,73	40,49	57,25	32,84	0,152
22	50,48	30,05	73,49	41,74	0,779
23	36,64	42,06	78,70	31,91	0,295
24	44,06	25,75	89,30	38,99	0,435

Tbl. 3-10: RMSSD – Anorexia nervosa zirkadiane HRV-Parameter vor und nach Refeeding. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Im Gegensatz zu den anderen genannten HRV-Parametern fällt bei Total Power auf, dass signifikante Unterschiede vor allem in der zweiten Nachthälfte und am Morgen zu finden sind. Um 4 Uhr ist der Vergleich zwischen AN-Patienten vor und nach Refeeding das erste Mal im Tagesverlauf signifikant unterschiedlich ($\bar{x} = 8726 \pm 6420,78$ ms vs. $\bar{x} = 6513,75 \pm 5279,70$ ms, $p = 0,033$). Um 5 Uhr fällt

der t-Test ebenfalls signifikant aus ($p = 0,041$), und ist um 6 Uhr noch schwach signifikant ($p = 0,061$). Um 7 Uhr ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p = 0,120$), während um 8 Uhr erneut ein signifikantes Ergebnis auffällt ($\bar{x} = 10406,38 \pm 9422,13$ ms vs. $\bar{x} = 4355,85 \pm 4080,78$ ms, $p = 0,016$). Der 19 Uhr-Vergleich fällt mit $p = 0,033$ signifikant unterschiedlich aus, einer Ausnahme entsprechend, da für keinen anderen bislang genannten HRV-Parameter um diese Zeit eine Signifikanz nachweisbar ist. Um 19 Uhr ist außerdem die durchschnittliche VLF signifikant verändert ($p = 0,043$) mit $2124,36 \pm 1291,22$ ms vs. $1268,91 \pm 928,10$ ms.

Uhrzeit	Total Power [ms ²]				p-Wert
	ANO 1		ANO 2		
	n = 15		n = 15		
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
1	6484,00	3993,23	7672,31	5376,73	0,543
2	9287,14	6723,42	8583,29	6941,21	0,783
3	9007,43	4877,88	7155,14	5283,11	0,313
4	8726,00	6420,78	6513,75	5279,70	0,033
5	10758,14	6083,74	7385,93	4225,79	0,041
6	10740,38	7092,12	6519,31	4942,09	0,061
7	9864,08	6233,56	6932,42	4814,74	0,120
8	10406,38	9422,13	4355,85	4080,78	0,016
9	4418,50	3110,60	3943,64	6122,41	0,783
10	6320,92	4509,59	4215,92	4391,21	0,231
11	6987,92	5964,32	3777,23	4889,03	0,184
12	5745,91	3301,96	3166,18	2913,00	0,088
13	4958,69	3428,56	3286,08	3055,16	0,228
14	5152,54	4686,20	2982,08	2756,90	0,225
15	4021,38	3550,50	5044,77	5232,12	0,594
16	5510,31	3618,55	5114,69	5963,26	0,857
17	3925,92	3428,18	5124,00	4158,62	0,397
18	6813,00	3894,30	5246,57	3849,15	0,359
19	5359,77	3883,68	2974,85	1314,17	0,033
20	5938,00	3893,26	5309,93	4263,59	0,695
21	8222,07	4386,99	6655,29	4523,31	0,312
22	5821,60	3354,37	7062,53	4879,44	0,450
23	8102,40	6754,91	5064,73	2926,90	0,134
24	7850,80	5199,67	5458,73	3367,69	0,145

Tbl. 3-11: Total Power – Anorexia nervosa zirkadiane HRV-Parameter vor und nach Refeeding
P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Um 1 Uhr und um 4 Uhr ist die mittlere pNN50 im Gruppenvergleich signifikant unterschiedlich (s. Tbl. 3-12). Der größte signifikante Unterschied der pNN50 [%] zeigt sich – ähnlich RMSSD – um 10 Uhr mit $25,25 \pm 20,40$ % vs. $11,19 \pm 12,76$ % nach Refeeding mit einem p-Wert von 0,014. Um 11 Uhr ist die mittlere pNN50 der Patienten vor Therapie mit $29,50 \pm 23,55$ % gegenüber nach Therapie ($\bar{x} = 16,10 \pm 16,19$ %) schwach signifikant erhöht ($p = 0,065$).

Uhrzeit	pNN50 [%]				p-Wert
	ANO 1 n = 15		ANO 2 n = 15		
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
1	59,34	14,06	43,15	23,62	0,021
2	59,22	15,45	46,31	25,15	0,107
3	59,43	11,80	52,11	18,80	0,197
4	60,26	11,52	47,13	17,39	0,022
5	57,77	11,26	49,55	20,09	0,136
6	50,35	22,18	39,62	23,66	0,186
7	42,41	24,93	28,94	26,06	0,171
8	25,75	22,80	14,85	20,47	0,213
9	16,71	25,79	14,90	18,10	0,857
10	25,25	20,40	11,19	12,76	0,014
11	29,50	23,55	16,10	16,19	0,065
12	21,52	21,67	18,31	19,09	0,667
13	22,05	22,94	18,79	19,62	0,687
14	32,09	27,57	22,82	20,08	0,332
15	32,35	28,03	17,40	20,13	0,199
16	23,65	23,33	20,58	23,03	0,732
17	22,13	19,52	28,56	24,02	0,501
18	30,82	18,86	23,70	23,02	0,375
19	23,26	18,98	21,86	22,38	0,870
20	28,77	25,92	25,14	21,09	0,704
21	42,50	25,72	32,22	23,12	0,307
22	40,97	25,57	42,37	22,58	0,828
23	55,50	12,67	47,23	23,67	0,214
24	60,65	15,71	51,47	24,87	0,218

Tbl. 3-12: pNN50 – Anorexia nervosa zirkadiane HRV-Parameter vor und nach Refeeding. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Auch die restlichen HRV-Parameter zeigen teilweise um 10 Uhr (HF), 4 Uhr (VLF) und 5 Uhr (VLF, SD, LF) signifikante Unterschiede.

In Zusammenschau kann bei allen HRV-Parametern ein nächtlicher Abfall durch Refeeding beobachtet werden (parasymphatische HRV-Parameter: HF Nacht $\bar{x}_1 = 1835 \pm 640,6 \text{ ms}^2$ vs. $\bar{x}_2 = 1532 \pm 873,2 \text{ ms}^2$; NN Nacht $\bar{x}_1 = 1285 \pm 165,8 \text{ ms}$ vs. $\bar{x}_2 = 1027 \pm 164,1 \text{ ms}$; pNN50 $\bar{x}_1 = 59 \pm 9,2 \%$ vs. $\bar{x}_2 = 46 \pm 19,3 \%$, RMSSD Nacht $\bar{x}_1 = 102 \pm 21,6 \text{ ms}$ vs. $\bar{x}_2 = 85 \pm 37,2 \text{ ms}$; restliche HRV-Parameter: VLF

3 Ergebnisse

Nacht $\bar{x}_1 = 6643 \pm 4198,6 \text{ ms}^2$ vs. $\bar{x}_2 = 4713 \pm 4261,4 \text{ ms}^2$; LF Nacht $\bar{x}_1 = 2447 \pm 974,1 \text{ ms}^2$ vs. $\bar{x}_2 = 2042 \pm 941,6 \text{ ms}^2$).

Der Anschaulichkeit wegen werden im Folgenden nur die zum Verständnis wichtigsten Parameter (Herzfrequenz, RMSSD) zusätzlich graphisch dargestellt. Die vollständige Auswertung aller Parameter ist im Anhang zu finden (s. Abbildung A-1 bis Abbildung A-11).

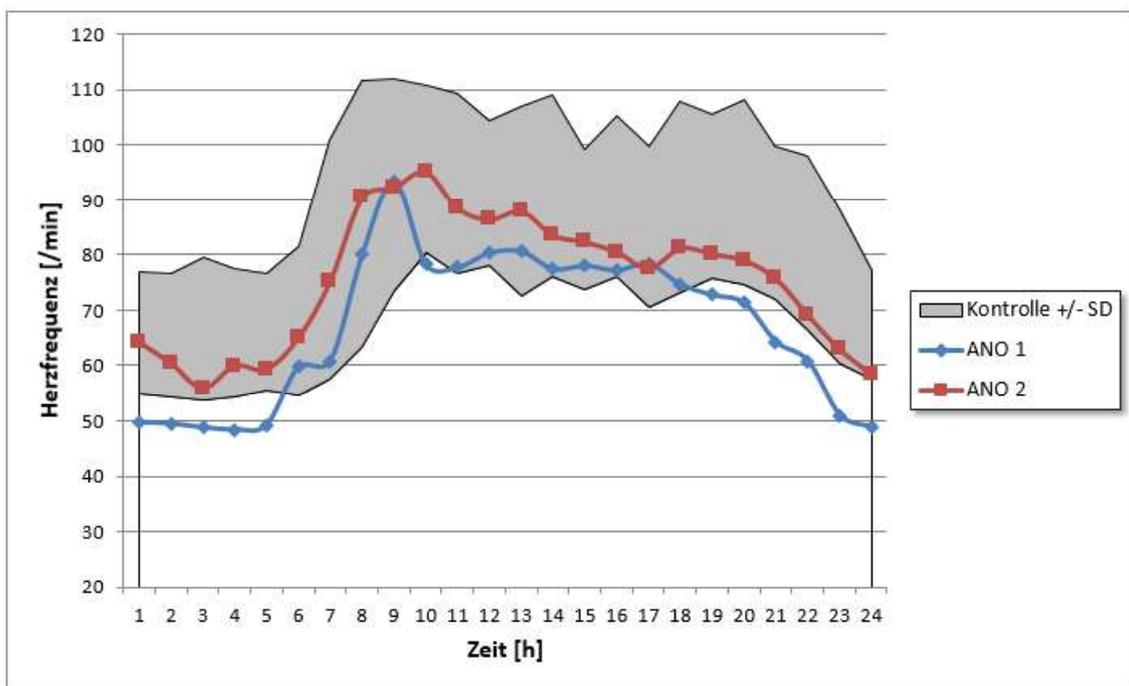


Abbildung 3-2: Herzfrequenz im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (rote Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

Der gesunde Verlauf der Herzfrequenz in den Nachtstunden ist abfallend. Auch bei Anorexia nervosa kann dieser Verlauf beobachtet werden, nähert sich durch Therapie jedoch dem Normwertbereich der gesunden Kontrollgruppe durch generellen Anstieg bei Tag und bei Nacht an.

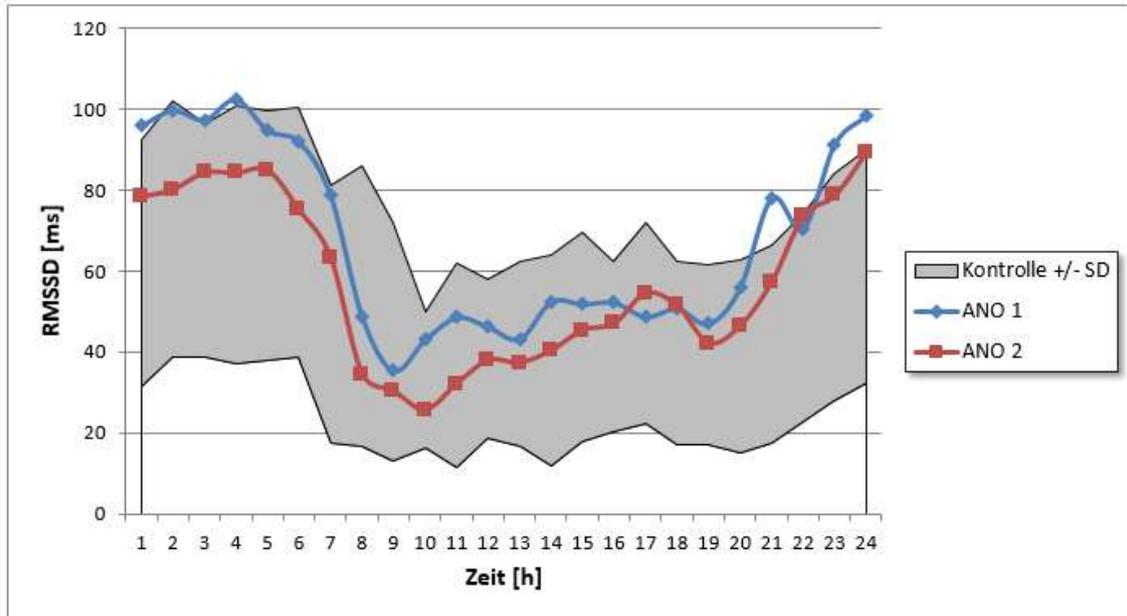


Abbildung 3-3: RMSSD im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (rote Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

AN-Patienten weisen einen RMSSD-Verlauf am oberen Rand des Normalbereiches auf. Die physiologische Tendenz zu niedrigeren Werten bei Tag ist dabei erhalten. Unter Therapie normalisiert sich der RMSSD-Kurvenverlauf sichtbar.

3.2 Adipositas

Es wurden Daten von 50 adipösen Kindern im Alter von 6,88 bis 17,12 Jahren als Grundgesamtheit im Bereich Adipositas erhoben. Bei 38 Kindern konnten zwei LZ-EKG-Messungen mit anschließender HRV-Analyse durchgeführt werden. Bei allen Kindern erfolgte zudem eine Blutentnahme, deren Ergebnis der Zuteilung in die drei verschiedenen Gruppen des Metabolischen Syndroms, wie in Kap. 2.1 erläutert, diente.

3.2.1 Grundgesamtheit Adipositas

Zunächst wurden die Daten der Grundgesamtheit Adipositas mit $N = 50$ Kindern gegen die gesunde Kontrollgruppe getestet.

3.2.1.1 Labor Adipositas im Vergleich zur Kontrolle

In Tbl. 3-13 sind die Ergebnisse des t-Tests bezüglich metabolischer Daten des Adipositas Gesamtkollektivs im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($n = 84$, Alter: $\bar{x} = 11,2 \pm 2,8$ Jahre) abgebildet. Es wurden keine Blutabnahmen bei den gesunden Kindern durchgeführt, so dass für diese Parameter der altersentsprechende Referenzbereich angenommen wurde (s. Tbl. 3-13). Ebenso wurde stets das 50. Perzentil ($P 50$) verwendet. Für die anthropometrischen Daten wie Körpergröße, Körpergewicht, daraus berechneter BMI, sowie jeweils daraus ableitbarem Perzentil, konnten Originaldaten der gesunden Kontrollen verwendet werden. Die durchschnittlichen Werte für das Gewicht liegen bei $39,4 \pm 13,6$ kg, für die Körpergröße bei $147,4 \pm 18$ cm und für den daraus berechneten BMI bei $17,5 \pm 2,4$ kg/m². Die mittlere SD des BMI liegt bei $-0,2 \pm 0,7$ und das BMI-Perzentil bei $43,3 \pm 3,1$. Der Vitalparameter Herzfrequenz wurde bei allen 84 gesunden Kontrollen gemessen und liegt im Mittel bei $83,2 \pm 8,8$ Schlägen pro Minute. Daten von Taillen- bzw. Bauchumfang finden sich nur vereinzelt, so dass lediglich der altersentsprechende Referenzbereich (bzw. -mittelwert mit Konfidenzintervall [290]) und $P 50$ angegeben ist. Von 84 Kindern standen 55 Ergebnisse aus einer Blutdruckmessung zur Verfügung. Der mittlere systolische Blutdruck liegt in der

gesunden Kontrollgruppe bei $114,3 \pm 12,6$ mmHg, diastolisch bei $61,5 \pm 8,3$ mmHg.

Es ist kein Unterschied für das mittlere Alter in beiden Gruppen nachweisbar ($p < 0,283$). In der Adipositas-Gruppe (OBESE) sind die Kinder $\bar{x} = 11,7 \pm 2,3$ Jahre alt. Das Durchschnittsalter in der Kontrollgruppe (NORM) liegt bei $11,2 \pm 2,8$ Jahren. Vergleicht man den Taillenumfang, besteht ein offensichtlich großer absoluter Unterschied (ca. $64,4$ cm bzw. $66,3$ cm je nach Geschlecht als Referenzmittelwert vs. $95,7 \pm 13,3$ cm in der Adipositas-Gruppe). Auf das Taillenumfangsperzentil wirkt sich dieser Unterschied scheinbar sehr stark zwischen den Gruppen aus (P 50 vs. P $95,8 \pm 12,5$). Bei t-Testung von Körpergröße und -gewicht sowie deren Perzentile sind jeweils hoch signifikante Ergebnisse zwischen Adipösen und Gesunden nachweisbar (Körpergröße NORM $147,4 \pm 18,0$ cm vs. OBESE $154,5 \pm 13,7$ cm, $p < 0,012$; Körpergewicht NORM $39,4 \pm 13,6$ kg vs. OBESE $69,4 \pm 20,5$ kg, $p < 0,001$). Der BMI beträgt bei den Gesunden im Schnitt $17,5 \pm 2,4$ kg/m² und im Adipositas Gesamtkollektiv $28,5 \pm 4,5$ kg/m². Sowohl BMI als auch BMI-SDS und -Perzentil sind im t-Test-Vergleich signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). Die Blutdruckwerte liegen systolisch im Mittel bei $114,3 \pm 12,6$ mmHg in der gesunden Normalgruppe und $125,5 \pm 14,7$ mmHg in der adipösen Gruppe. Der t-Test zwischen den Gruppen fällt hoch signifikant ($p < 0,001$) aus. Der mittlere diastolische Blutdruck ist mit $61,5 \pm 8,3$ mmHg in der gesunden Normalgruppe und $67,0 \pm 11,3$ mmHg in der adipösen Gruppe auch hoch signifikant ($p < 0,009$) verschieden.

Bei den Blutergebnissen fällt ein im oberen Referenzbereich liegender mittlerer Gesamtcholesterin-Wert bei den Adipösen auf ($160,6 \pm 31$ [0–170] mg/dl). Das durchschnittliche High-Density-Lipoprotein (HDL) liegt bei den Adipösen im unteren Referenzbereich ($51 \pm 11,1$ [35–145] mg/dl). Für die restlichen Blutfettwerte und Glukosestoffwechselfparameter lässt sich rein deskriptiv kein wesentlicher Unterschied zwischen Kontrolle und Adipösen eruieren (vgl. Abbildung 3-4). Lediglich der HOMA-Index liegt mit durchschnittlich $2,9 \pm 2,1$ oberhalb des Solls $< 2,5$.

	Gesunde Kontrolle		Adipositas-Gruppe		p-Wert
	n* = 82		n* = 50		
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
Alter [Jahre]	11,2	2,8	11,7	2,3	0,283
Taillenumfang [cm]	♂ 66,3 ♀ 64,4	-	95,7	13,3	-
Taillenumfangsperzentil [%]	50,0	-	95,8	12,5	-
Körpergröße [cm]	147,4	18,0	154,5	13,7	0,012
Größenperzentil [%]	47,0	27,4	68,8	25,0	0,000
Körpergewicht [kg]	39,4	13,6	69,4	20,5	0,000
Gewichtsperzentil [%]	43,3	23,4	97,6	3,2	0,000
BMI [kg/m ²]	17,5	2,4	28,5	4,5	0,000
BMI-SDS	-0,2	0,7	2,3	0,5	0,000
BMI-Perzentil [%]	43,3	23,1	98,2	2,7	0,000
Systolischer Blutdruck [mmHg]	114,3	12,6	125,5	14,7	0,000
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	61,5	8,3	67,0	11,3	0,009
Triglyzeride [mg/dl]	[35–180]	-	93,0	39,1	-
Triglyzerid-Perzentil [%]	50,0	-	72,5	25,5	-
Gesamtcholesterin [mg/dl]	[0–170]	-	160,6	31,0	-
High Density Lipoprotein [mg/dl]	[35–145]	-	51,0	11,1	-
HDL-Perzentil [%]	50,0	-	30,9	29,6	-
Low Density Lipoprotein [mg/dl]	[0–150]	-	90,5	28,5	-
LDL/HDL	♂ < 2,35 ♀ < 1,94 **	-	1,9	0,7	-
Nüchternblutzucker [mg/dl]	[70–115]	-	85,0	6,9	-
Nüchternblutzucker-Perzentil [%]	50,0	-	52,7	30,3	-
Insulin [mU/l]	[2,6–25]	-	13,2	9,0	-
Insulin-Perzentil [%]	50,0	-	70,8	26,5	-
HOMA	< 2,5	-	2,9	2,1	-
HOMA-Perzentil [%]	50,0	-	72,2	28,5	-

Tbl. 3-13: Labor und metabolische Daten der Grundgesamtheit Adipositas (Gesamtkollektiv Adipositas = OBESSE) gegen gesunde Kontrolle (NORM). P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant. * max. Fallzahl. ** Idealbereich nach Buddecke und Fischer 1992. [42, S. 133]

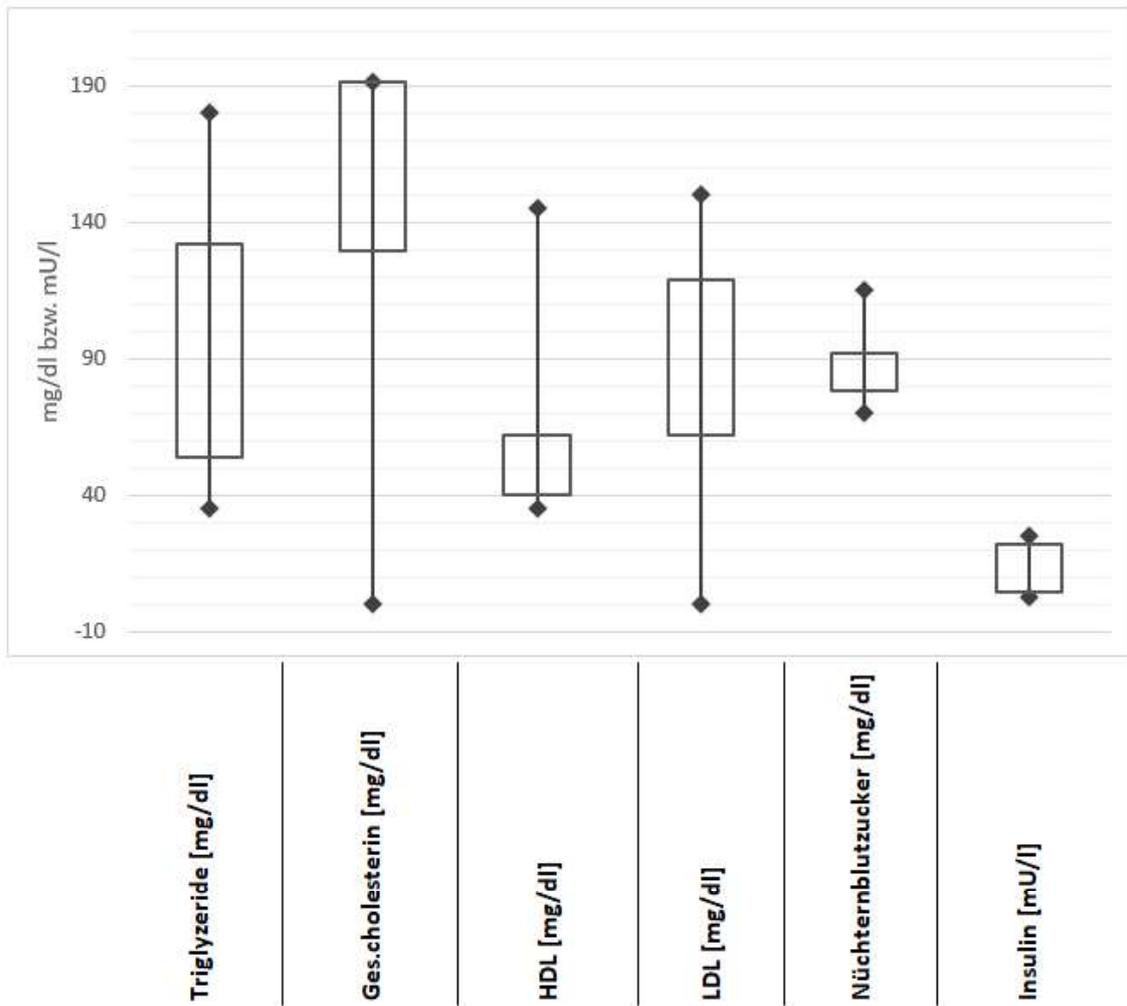


Abbildung 3-4: Referenzbereich für einige Stoffwechselfparameter (als Linie, min. und max. Endpunkte), im Vergleich zu MW ± SD der Adipositas Grundgesamtheit (als Balken dargestellt). Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Nüchternblutzucker in mg/dl, Insulin in mU/l angegeben.

3.2.1.2 HRV-Daten Adipositas gegen Kontrolle

Die Ergebnisse des t-Tests aus den HRV-Daten der Adipösen gegen jene der gesunden Kontrollgruppe sind in Tbl. 3-14 dargestellt. Schon bei erster Durchsicht fällt eine Vielzahl an signifikanten p-Werten auf. In der time domain Analyse ergibt sich für die 24 h-Herzfrequenz bei der gesunden Kontrollgruppe ein Durchschnittswert von $81,6 \pm 8,96$ vs. $88,3 \pm 7,59$ Schlägen pro Minute (/min) bei der Adipositas-Gruppe ($p < 0,001$). Die minimale Herzfrequenz liegt bei der gesunden Kontrollgruppe im Mittel bei $55,2 \pm 6,98$ /min, während die der Adipösen mit $61,08 \pm 6,5$ /min um knapp 6 Schläge höher liegt ($p < 0,001$). Die

durchschnittliche, maximale Herzfrequenz unterscheidet sich mit zwei Schlägen nicht signifikant zwischen den Gruppen. In der Nacht liegt die durchschnittliche Herzfrequenz bei den Gesunden bei $69,8 \pm 9,07$ Schlägen pro Minute, während sie bei den Adipösen mit $76,5 \pm 7,62$ /min signifikant höher ist ($p < 0,001$). Auch tagsüber kann ein signifikanter Unterschied der mittleren Herzfrequenz nachgewiesen werden (Kontrolle: $\bar{x} = 93,5 \pm 9,92$ /min vs. Adipositas: $\bar{x} = 100,1 \pm 9,76$ /min; $p < 0,001$). Für die Gesamtanzahl an RR-Intervallen ist kein signifikanter Unterschied vorhanden ($p < 0,300$).

Der globale HRV-Parameter SDNN unterscheidet sich signifikant ($p < 0,001$) zwischen gesunder Kontrollgruppe ($\bar{x} = 69,2 \pm 45,7$ ms) und Adipositas-Gruppe ($\bar{x} = 133,8 \pm 33,42$ ms). Für die überwiegend parasympathisch beeinflussten Parameter RMSSD, sNN50 und pNN50 können hoch signifikante Ergebnisse gewonnen werden ($p < 0,001$). Ein Unterschied von knapp 9 ms findet sich beim Vergleich von RMSSD in der Kontrollgruppe ($\bar{x} = 46,2 \pm 11,81$ ms) bzw. RMSSD 24 h ($\bar{x} = 51,7 \pm 16,57$ ms) mit der Adipositas-Gruppe ($\bar{x} = 35,3 \pm 11,82$ ms bzw. RMSSD 24 h $38,6 \pm 15,51$ ms). Hinsichtlich zirkadianer Unterschiede ergibt sich für RMSSD bei Tag im Mittel $39,0 \pm 13,91$ ms in der Kontrolle und $27,6 \pm 9,6$ ms in der Adipositas-Gruppe ($p < 0,010$). Nachts wird für RMSSD in der Kontrollgruppe ein mittlerer Wert von $68,5 \pm 24,11$ ms und in der Adipositas-Gruppe ein Wert von $52,9 \pm 24,63$ ms aufgezeichnet ($p < 0,010$).

Die Total Power ist sowohl über 24 Stunden, als auch differenziert bei Tag und Nacht betrachtet, hoch signifikant verschieden ($p < 0,01$). Ähnlich verhält es sich mit den einzelnen Frequenzspektren HF, LF und VLF (vgl. Tbl. 3-15).

Für das Verhältnis aus HF zu LF kann in der 24 h-HRV-Analyse kein Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (HF/LF 24 h: Kontrolle $\bar{x} = 0,6 \pm 0,19$, Adipositas $\bar{x} = 0,6 \pm 0,20$, $p = 0,862$; HF/LF Tag: Kontrolle $\bar{x} = 0,4 \pm 0,14$, Adipositas $\bar{x} = 0,4 \pm 0,16$, $p = 0,953$; HF/LF Nacht: Kontrolle $\bar{x} = 0,7 \pm 0,38$, Adipositas $\bar{x} = 0,7 \pm 0,29$, $p = 0,427$).

	Gesunde Kontrolle		Adipositas-Gruppe		p-Wert
	n = 82		n = 50		
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
Herzfrequenz [/min]	81,6	8,96	88,3	7,59	0,000
SDNN [ms]	169,2	45,70	133,8	33,42	0,000
pNN50 [%]	26,1	10,33	17,3	10,21	0,000
RMSSD [ms]	51,7	16,57	38,6	15,51	0,000
TP [ms ²]	6020,6	2924,31	3858,6	2024,94	0,000
VLF [ms ²]	3514,9	2344,84	2057,7	1133,25	0,000
LF [ms ²]	1582,5	619,39	1027,9	539,79	0,000
HF [ms ²]	839,6	319,72	549,6	285,65	0,000
HF/LF	0,56	0,19	0,55	0,20	0,862

Tbl. 3-14: Wichtige HRV-Daten Grundgesamtheit Adipositas (Gesamtkollektiv) gegen Kontrolle (gesunde Normalkontrolle) im Überblick. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

		Gesunde Kontrolle		Adipositas-Gruppe		p-Wert
		n = 82		n = 50		
		\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
Herzfrequenz [/min]	24 h	81,6	8,96	88,3	7,59	0,000
	Tag	93,5	9,92	100,1	9,76	0,000
	Nacht	69,8	9,07	76,5	7,62	0,000
SDNN [ms]	-	169,2	45,70	133,8	33,42	0,000
pNN50 [%]	24 h	26,1	10,33	17,3	10,21	0,000
	Tag	17,2	9,25	9,9	6,71	0,000
	Nacht	38,3	14,74	27,4	16,62	0,000
RMSSD [ms]	24 h	51,7	16,57	38,6	15,51	0,000
	Tag	39,0	13,91	27,6	9,60	0,000
	Nacht	68,5	24,11	52,9	24,63	0,000
TP [ms ²]	24 h	6020,6	2924,31	3858,6	2024,94	0,000
	Tag	4878,0	2766,63	2756,2	1233,61	0,000
	Nacht	7478,2	3780,69	5072,1	2901,14	0,000
VLF [ms ²]	24 h	3514,9	2344,84	2057,7	1133,25	0,000
	Tag	2851,1	2189,49	1573,7	793,02	0,000
	Nacht	4309,0	3008,17	2725,1	1697,85	0,000
LF [ms ²]	24 h	1582,5	619,39	1027,9	539,79	0,000
	Tag	1363,8	572,69	800,7	388,32	0,000
	Nacht	1859,1	863,85	1345,6	853,70	0,001
HF [ms ²]	24 h	839,6	319,72	549,6	285,65	0,000
	Tag	555,5	255,19	327,5	178,65	0,000
	Nacht	1233,3	517,57	851,1	478,66	0,000
HF/LF	24 h	0,56	0,19	0,55	0,20	0,862
	Tag	0,42	0,14	0,42	0,16	0,953
	Nacht	0,74	0,38	0,69	0,29	0,427

Tbl. 3-15: HRV-Daten Grundgesamtheit Adipositas (Gesamtkollektiv) gegen Kontrolle (gesunde Normalkontrolle) mit Durchschnittswerten für 24 Stunden, Tag- und Nacht. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

3.2.2 Metabolisches Syndrom

Die Serumparameter des Fett-/ (Triglyceride, HDL) und Glukosestoffwechsels (HOMA-Index, Insulin, BZ, HbA1c) sowie anthropometrische Daten und Blutdruckmessergebnisse von allen Kindern wurden zur Zuordnung in die drei verschiedenen Gruppen des Metabolischen Syndroms (wie in Kap. 2.1 erläutert) verwendet. Hierfür waren im Detail die Perzentile für BMI oder Bauchumfang, für Triglyceride oder HDL sowie der HOMA-Index (absolut), Perzentile für Insulin oder Glukose bzw. HbA1c und für systolischen oder diastolischen Blutdruck relevant.

Demzufolge wurden 15 Kinder der Gruppe *Non* zugeteilt, wobei 5 darunter Teilnehmer des KIDS-Projektes waren. 12 Kinder wurden der Gruppe *Monitor* zugeordnet, wiederum inklusive 5 KIDS-Teilnehmern. Die restlichen 23 Kinder, von denen zwei KIDS-Kinder waren, erfüllten die Kriterien für die *Action*-Gruppe. Somit waren 46 % aller adipösen Kinder gemäß ihrer Körperkonstitution, Vitalzeichen und Laborwerte als hoch gefährdet für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms einzustufen und hatten gemäß Ahrens et al. 2014 Interventionsbedarf. [8] Je ca. 30 % waren hinsichtlich dieses Risikos zu beobachten (mit gegebenem Risiko für ein metabolisches Syndrom) oder nicht als gefährdet (metabolisch gesund) einzustufen.

3.2.2.1 Labor Metabolisches Syndrom gegen Kontrolle

In Tbl. 3-16 sind die Ergebnisse des t-Tests zwischen den einzelnen Gruppen des Metabolischen Syndroms im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe dargestellt. Die gesunde Kontrollgruppe setzt sich aus 82 Kindern im Alter von $11,2 \pm 2,8$ Jahren zusammen. Es wurden keine Blutabnahmen bei den gesunden Kindern durchgeführt, so dass für diese Parameter der altersentsprechende Referenzbereich angegeben wurde (s. Tbl. 3-16). Ebenso wurde stets P 50 verwendet. Für die anthropometrischen Daten wie Körpergröße, Körpergewicht, daraus berechneter BMI, sowie jeweils daraus ableitbarem Perzentil konnten Originaldaten der gesunden Kontrollen verwendet werden. Die durchschnittlichen Werte liegen für das Gewicht bei $39,4 \pm 13,6$ kg, für die Körpergröße bei $147,4 \pm 18$ cm und für den daraus berechneten BMI bei $17,5 \pm 2,4$ kg/m². Die mittlere SD

des BMI liegt bei $-0,2 \pm 0,7$ und das durchschnittliche BMI-Perzentil bei $43,3 \pm 3,1$. Der Vitalparameter Herzfrequenz wurde bei allen 82 gesunden Kontrollen gemessen und liegt im Mittel bei $83,2 \pm 8,8$ Schlägen pro Minute. Der mittlere systolische Blutdruck liegt in der gesunden Kontrollgruppe (reduzierte Stichprobengröße auf $n^* = 55$) bei $114,3 \pm 12,6$ mmHg, der diastolische bei $61,5 \pm 8,3$ mmHg.

Die Altersdurchschnittswerte in den drei Gruppen des Metabolischen Syndroms steigen tendenziell in der Reihenfolge Non über Monitor bis Action an. Dies zeigt einen gewissen Zusammenhang zwischen höherem Alter und höherem Risiko für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms in der Gruppenzuteilung (bei gleichzeitig höherer Stückzahl) in der Action-Gruppe an. Im t-Test-Vergleich kann für das Alter kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Der absolute Taillenumfang (in cm) erhöht sich im Mittel von Non über Monitor bis zu Action, während das zugehörige Perzentil tendenziell in dieser Richtung abfällt. Der mittlere Taillenumfang liegt in jeder MS-Gruppe über dem Referenzwert für dieses Alter. Für die absolute Körpergröße in cm ist der t-Test Kontrolle gegen Action-Gruppe signifikant ($p < 0,010$). Das absolute Körpergewicht und der BMI sowie BMI-SDS und alle dazugehörigen Perzentile sind in allen t-Test-Vergleichen signifikant verschieden.

Der systolische Blutdruck liegt in der Non-Gruppe durchschnittlich bei $115,1 \pm 10,2$ mmHg, in der Monitor-Gruppe $123,7 \pm 14,7$ mmHg und in der Action Gruppe $132,0 \pm 13,6$ mmHg. Im t-Test der Gruppen Non vs. Kontrolle kann kein signifikanter Unterschied gesichert werden, während ein signifikantes Ergebnis mit $p < 0,032$ zwischen Monitor und Kontrolle sowie mit $p < 0,001$ zwischen Action und Kontrolle resultiert. Der diastolische Blutdruck liegt durchschnittlich bei $63,2 \pm 9,7$ mmHg in der Non-Gruppe, $65,5 \pm 8,8$ mmHg in der Monitor-Gruppe und $69,8 \pm 12,8$ mmHg in der Action-Gruppe. Der t-Test zwischen Gruppe Action und Kontrolle fällt signifikant aus ($p < 0,009$), die t-Tests der anderen Gruppenvergleiche erbringen jedoch keine signifikanten Ergebnisse.

Im Bereich der Blutfettwerte fallen jeweils im deskriptiven Vergleich mit der Kontrolle Unterschiede zwischen allen Gruppen, bezüglich Gesamtcholesterin (in

mg/dl) und High-Density-Lipoprotein (HDL, in mg/dl) auf. Dabei sind die Unterschiede von Non über Monitor bis Action bei Gesamtcholesterin jedoch an Stärke abnehmend, da der Durchschnittswert tendenziell von Non über Monitor bis Action fällt. Die Durchschnittswerte der MS-Gruppen für Gesamtcholesterin (in mg/dl) liegen jedoch stets im oberen Referenzbereich [0-170]. Auch das HDL weist eine abfallende Tendenz im Mittel auf (Non: $\bar{x} = 59,1 \pm 8,7$ mg/dl, Monitor: $\bar{x} = 53,1 \pm 9,1$ mg/dl und Action: $\bar{x} = 45,1 \pm 10,1$ mg/dl), die sich auch im HDL-Perzentil widerspiegelt (Action P 17). Der durchschnittliche Triglycerid-Wert steigt von Non ($77,2 \pm 24,1$ mg/dl) über Monitor ($90,3 \pm 36,2$ mg/dl) bis zu Action ($103,3 \pm 45,1$ mg/dl) etwas an. Im Vergleich mit den Gesunden liegen jedoch alle Durchschnittswerte knapp unterhalb der Mitte des Referenzbereichs (35–180 mg/dl). Im Vergleich zu den Referenzbereichen für Low-Density-Lipoprotein (LDL) sowie das Verhältnis LDL zu HDL – jeweils gegenüber den einzelnen MS-Gruppen – sind keine wesentlichen Unterschiede erkennbar.

Betrachtet man die Parameter des Glukosestoffwechsels, so findet sich absolut kein wesentlicher Unterschied zwischen der Monitor-Gruppe und der Kontrolle. Der Nüchternblutzucker aller Gruppen liegt durchschnittlich im unteren Referenzbereich der Kontrollgruppe (Kontrolle $\bar{x} = 92,5$ mg/dl, Non $\bar{x} = 81,9 \pm 4,5$ mg/dl, Monitor $\bar{x} = 83,7 \pm 6,5$ mg/dl, Action $\bar{x} = 87,3 \pm 7,5$ mg/dl). Damit bestehen offensichtlich deskriptiv keine wesentlichen Unterschiede. Insulin (in mU/l) liegt im Schnitt bei allen MS-Gruppen im Referenzbereich, wobei jedoch eine Zunahme innerhalb der Gruppen mit Zunahme von Non ($\bar{x} = 7,7 \pm 2,6$) über Monitor ($\bar{x} = 9,7 \pm 6,4$) bis hin zu Action ($\bar{x} = 19,1 \pm 10,0$) auffällt. Der HOMA-Index überschreitet in der Action-Gruppe durchschnittlich klar den Cut-Off-Wert $< 2,5$ ($\bar{x} = 4,1 \pm 2,2$), während die anderen Gruppen relativ ähnliche Mittelwerte im empfohlenen Bereich aufweisen. Ein großer deskriptiver Unterschied zeigt sich zwischen Kontrolle und Action-Gruppe in Bezug auf das Insulin-Perzentil ($93,2 \pm 11,4$ %) und HOMA-Perzentil ($91,3 \pm 8,2$ %) bei ansonsten unerheblichen Unterschieden.

	Gesunde Kontrolle			Adipositas metabolisch gesund			Adipositas mit metabolischem Syndrom					
	n* = 82			NON n* = 15			MONITOR n* = 12			ACTION n* = 23		
	\bar{x}	\pm SD		\bar{x}	\pm SD	p-Wert	\bar{x}	\pm SD	p-Wert	\bar{x}	\pm SD	p-Wert
Alter [Jahre]	11,2	2,8		10,9	2,0	0,753	11,5	2,4	0,674	12,2	2,4	0,112
Taillenumfang [cm]	♂ 66,3 ♀ 64,4			93,8	6,1	-	94,3	16,4	-	97,6	14,9	-
Taillenumfang-Perzentil [%]	50,0	-		98,3	1,2	-	97,0	3,5	-	93,7	18,2	-
Körpergröße [cm]	147,4	18,0		150,2	13,7	0,581	153,1	11,5	0,158	158,1	14,4	0,010
Größenperzentil [%]	47,0	27,4		65,3	27,3	0,020	67,8	26,9	0,016	71,6	23,2	0,000
Körpergewicht [kg]	39,4	13,6		59,1	14,3	0,000	64,7	17,9	0,000	78,6	21,8	0,000
Gewichtspozentil [%]	43,3	23,4		95,7	4,2	0,000	97,2	3,1	0,000	99,1	1,2	0,000
Body Mass Index [kg/m ²]	17,5	2,4		25,8	2,4	0,000	27,1	4,5	0,000	31,0	4,3	0,000
BMI-SDS	-0,2	0,7		2,1	0,4	0,000	2,2	0,5	0,000	2,6	0,5	0,000
BMI-Perzentil [%]	43,3	23,1		97,5	2,0	0,000	97,3	4,6	0,000	99,2	1,3	0,000
SBP [mmHg]	114,3	12,6		115,1	10,2	0,850	123,7	14,7	0,032	132,0	13,6	0,000
DBP [mmHg]	61,5	8,3		63,2	9,7	0,549	65,5	8,8	0,151	69,8	12,8	0,009
Triglyzeride [mg/dl]	[35-180]			77,2	24,1	-	90,3	36,2	-	103,3	45,1	-
Triglyzerid-Perzentil [%]	50,0	-		62,3	31,8	-	78,1	21,0	-	76,3	23,0	-
Gesamtcholesterin [mg/dl]	[0-170]			169,7	27,5	-	159,8	26,0	-	156,0	35,1	-
HDL [mg/dl]	[35-145]			59,1	8,7	-	53,1	9,1	-	45,1	10,1	-
HDL-Perzentil [%]	50,0	-		53,5	26,3	-	31,7	33,2	-	17,0	20,8	-
LDL [mg/dl]	[0-150]			95,1	31,6	-	88,5	20,5	-	88,9	31,1	-
LDL/HDL	♂ < 2,35 ♀ < 1,94**			1,7	0,8	-	1,7	0,5	-	2,0	0,7	-
Nüchtern-BZ [mg/dl]	[70-115]			81,9	4,5	-	83,7	6,5	-	87,3	7,5	-
Nüchtern-BZ-Perzentil [%]	50,0	-		39,0	20,0	-	54,3	41,2	-	59,1	28,1	-
Insulin [mU/l]	[2,6-25]			7,7	2,6	-	9,7	6,4	-	19,1	10,0	-
Insulin-Perzentil [%]	50,0	-		46,7	20,6	-	61,5	20,8	-	93,2	11,4	-
HOMA	< 2,5	-		1,6	0,5	-	2,1	1,6	-	4,1	2,2	-
HOMA-Perzentil [%]	50,0	-		52,5	24,0	-	59,5	36,2	-	91,3	8,2	-

Tbl. 3-16: Anthropometrische Daten u. Labor bei MS (Non, Monitor, Action) im Vgl. zur Kontrolle. P-Werte rot signifikant. * z. T. reduzierte Stichprobe. ** Idealbereich nach Buddecke und Fischer. [42, S. 133]

3.2.2.2 HRV-Daten Metabolisches Syndrom gegen Kontrolle

In einer differenzierten Betrachtung des HRV-Profiles der Adipösen, nach Einteilung in die verschiedenen Gruppen des metabolischen Syndroms gemäß IDEFICS-Kriterien, wurden die in Tbl. 3-17 präsentierten Ergebnisse durch Anwendung des statistischen t-Tests im Vergleich zur gesunden Kontrolle gewonnen. Während unter den als metabolisch eingestuften Adipösen wenige signifikante Unterschiede nachweisbar sind, kommen in der Monitor- und Action-Gruppe eine Vielzahl an Signifikanzen hervor. Je größer das Risikoprofil eines adipösen Kindes, desto größer sind tendenziell auch die Unterschiede bei den HRV-Parametern. Allerdings ist auch der Altersdurchschnitt in dieser Reihenfolge leicht ansteigend (Kontrolle: $11,2 \pm 2,8$ Jahre, Non: $10,9 \pm 2,0$, Monitor: $11,5 \pm 2,4$, Action: $12,2 \pm 2,4$ Jahre). Die mittlere Herzfrequenz [Schläge pro Minute, /min] ist bei allen Adipositas-Gruppen im Vergleich zum Kontrollkollektiv ($\bar{x} = 81,6 \pm 8,96$) erhöht (Non: $87,2 \pm 6,77$; $p = 0,038$; Monitor: $86,5 \pm 7,29$ und Action $90,0 \pm 8,22$; $p < 0,010$ bzw. für Non $p = 0,024$). Auffällig ist, dass die 24 h-Werte für TP, LF, HF und VLF sowie mittlerer NN, pNN50, RMSSD, SD und TI in der Monitor- und Action-Gruppe hoch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den Gesunden sind. Dagegen können für HF/LF (bzw. LF/HF) sowie LFn und HFn keine Signifikanzen nachgewiesen werden (vgl. Tbl. 3-17 bis Tbl. 3-20).

	Gesunde Kontrolle		Adipositas metabolisch gesund		Adipositas mit metabolischem Syndrom			
			NON		MONITOR		ACTION	
	n = 82		n = 15		n = 12		n = 23	
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD
Herzfrequenz [/min]	81,6	8,96	87,2	6,77	86,5	7,29	90,0	8,22
SDNN [ms]	169,2	45,70	140,6	31,59	139,0	39,57	126,6	31,14
pNN50 [%]	26,1	10,33	20,4	9,20	19,1	10,99	14,3	10,03
RMSSD [ms]	51,7	16,57	44,6	16,28	40,2	15,14	33,9	14,26
TP [ms ²]	6020,6	2924,31	4833,7	2366,61	3882,4	1755,71	3210,3	1714,38
VLF [ms ²]	3514,9	2344,84	2382,6	1172,00	2114,8	1124,66	1830,1	1111,24
LF [ms ²]	1582,5	619,39	1232,9	655,34	1074,3	398,70	870,0	490,21
HF [ms ²]	839,6	319,72	678,5	270,90	607,7	325,94	440,9	238,28
HF/LF	0,56	0,19	0,58	0,21	0,55	0,22	0,53	0,20

Tbl. 3-17: HRV-Analyse gesunde Kontrolle und Adipositas-Gruppe aus Non- (metabolisch gesund), Monitor- und Action-Einzelgruppe.

	Gesunde Kontrolle		Adipositas		
			metabolisch gesund	mit Metabolischem Syndrom	
			NON	MONITOR	ACTION
	n = 82		n = 15	n = 12	n = 23
	\bar{x}	\pm SD	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Herzfrequenz [/min]	81,6	8,96	0,024	0,000	0,000
SDNN [ms]	169,2	45,70	0,022	0,000	0,000
pNN50 [%]	26,1	10,33	0,047	0,000	0,000
RMSSD [ms]	51,7	16,57	0,133	0,000	0,000
TP [ms ²]	6020,6	2924,31	0,141	0,000	0,000
VLF [ms ²]	3514,9	2344,84	0,081	0,000	0,000
LF [ms ²]	1582,5	619,39	0,049	0,000	0,000
HF [ms ²]	839,6	319,72	0,079	0,000	0,000
HF/LF	0,56	0,19	0,658	0,862	0,582

Tbl. 3-18: Ergebnisse aus t-Test gegen gesunde Kontrolle von Non- (metabolisch gesund), Monitor- und Action-Gruppe. P-Werte rot signifikant.

		Gesunde Kontrolle		Adipositas metabolisch gesund		Adipositas mit metabolischem Syndrom			
				NON		MONITOR		ACTION	
		n = 82		n = 15		n = 12		n = 23	
		\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD
Herzf. [1/min]	24 h	81,6	8,96	87,2	6,77	86,5	7,29	90,0	8,22
	Tag	93,5	9,92	98,4	8,45	98,1	9,07	102,2	10,81
	Nacht	69,8	9,07	75,8	5,72	74,9	9,14	77,9	7,95
SDNN [ms]	-	169,2	45,70	140,6	31,59	139,0	39,57	126,6	31,14
pNN50 [%]	24 h	26,1	10,33	20,4	9,20	19,1	10,99	14,3	10,03
	Tag	17,2	9,25	11,5	6,23	10,8	6,14	8,3	7,20
	Nacht	38,3	14,74	31,6	13,49	30,7	20,51	23,0	15,84
RMSSD [ms]	24 h	51,7	16,57	44,6	16,28	40,2	15,14	33,9	14,26
	Tag	39,0	13,91	29,3	8,11	29,0	7,89	25,8	11,17
	Nacht	68,5	24,11	61,6	24,08	56,0	28,97	45,7	21,24
TP [ms ²]	24 h	6020,6	2924,31	4833,7	2366,61	3882,4	1755,71	3210,3	1714,38
	Tag	4878,0	2766,63	3034,2	1244,30	2995,2	1007,17	2462,3	1314,37
	Nacht	7478,2	3780,69	6251,9	2874,44	5101,8	3262,79	4338,6	2590,28
VLF [ms ²]	24 h	3514,9	2344,84	2382,6	1172,00	2114,8	1124,66	1830,1	1111,24
	Tag	2851,1	2189,49	1764,6	841,51	1694,7	706,65	1394,3	799,48
	Nacht	4309,0	3008,17	3118,9	1292,97	2696,9	1992,22	2500,2	1779,10
LF [ms ²]	24 h	1582,5	619,39	1232,9	655,34	1074,3	398,70	870,0	490,21
	Tag	1363,8	572,69	860,8	402,99	860,9	308,43	730,0	418,67
	Nacht	1859,1	863,85	1732,2	1036,85	1362,2	782,93	1084,9	677,88
HF [ms ²]	24 h	839,6	319,72	678,5	270,90	607,7	325,94	440,9	238,28
	Tag	555,5	255,19	385,6	160,65	358,4	186,41	273,5	177,26
	Nacht	1233,3	517,57	1048,7	426,31	952,4	620,41	678,0	371,82
HF/LF	24 h	0,6	0,19	0,6	0,21	0,6	0,22	0,5	0,20
	Tag	0,4	0,14	0,5	0,15	0,4	0,17	0,4	0,17
	Nacht	0,7	0,38	0,7	0,31	0,7	0,29	0,7	0,30

Tbl. 3-19: HRV-Analyse gesunde Kontrolle und Adipositas-Gruppe aus Non- (metabolisch gesund), Monitor- und Action-Einzelgruppen mit Durchschnittswerten für 24 Stunden/Tag/Nacht.

		Gesunde Kontrolle		Adipositas metabolisch gesund	Adipositas mit metabolischem Syndrom	
				NON vs NORM	MONITOR vs NORM	ACTION vs NORM
		n = 82		n = 15	n = 12	n = 23
		\bar{x}	\pm SD	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Herzf. [min]	24 h	81,6	8,96	0,024	0,000	0,000
	Tag	93,5	9,92	0,073	0,000	0,000
	Nacht	69,8	9,07	0,015	0,000	0,000
SDNN [ms]	-	169,2	45,70	0,022	0,000	0,000
pNN50 [%]	24 h	26,1	10,33	0,047	0,000	0,000
	Tag	17,2	9,25	0,006	0,000	0,000
	Nacht	38,3	14,74	0,103	0,000	0,000
RMSSD [ms]	24 h	51,7	16,57	0,133	0,000	0,000
	Tag	39,0	13,91	0,013	0,000	0,000
	Nacht	68,5	24,11	0,307	0,000	0,000
TP [ms ²]	24 h	6020,6	2924,31	0,141	0,000	0,000
	Tag	4878,0	2766,63	0,016	0,000	0,000
	Nacht	7478,2	3780,69	0,251	0,000	0,000
VLF [ms ²]	24 h	3514,9	2344,84	0,081	0,000	0,000
	Tag	2851,1	2189,49	0,071	0,002	0,000
	Nacht	4309,0	3008,17	0,017	0,007	0,000
LF [ms ²]	24 h	1582,5	619,39	0,049	0,000	0,000
	Tag	1363,8	572,69	0,002	0,000	0,000
	Nacht	1859,1	863,85	0,613	0,000	0,001
HF [ms ²]	24 h	839,6	319,72	0,079	0,000	0,000
	Tag	555,5	255,19	0,015	0,000	0,000
	Nacht	1233,3	517,57	0,210	0,000	0,000
HF/LF	24 h	0,6	0,19	0,658	0,862	0,582
	Tag	0,4	0,14	0,285	0,953	0,381
	Nacht	0,7	0,38	0,650	0,427	0,591

Tbl. 3-20: Ergebnisse t-Test HRV-Daten gesunde Kontrolle gegen Adipositas-Gruppe aus Non- (metabolisch gesund), Monitor- und Action-Einzelgruppen mit Durchschnittswerten für 24 Stunden/Tag/Nacht. P-Werte rot signifikant.

3.2.2.3 Metabolisch gesunde, adipöse Kinder im Vergleich zu adipösen Kindern mit Metabolischem Syndrom – Labor und HRV

Im direkten Vergleich zwischen den metabolisch gesunden, adipösen Kindern und denjenigen Kindern mit MS (vgl. Tbl. 3-21) sind die metabolisch gesunden Kinder signifikant dünner (BMI: $\bar{x} = 25,81 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$ vs. $29,66 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,001$; Gewichtspersentil: $\bar{x} = 95,7 \pm 4,2 \%$ vs. $98,4 \pm 2,2 \%$, $p = 0,029$). Der systolische Blutdruck der Kinder mit MS liegt ca. 14 mmHg höher ($p = 0,003$). HDL ist bei den Kindern mit MS signifikant erniedrigt (HDL-Perzentil: P 22 vs. P 54, $p = 0,001$; HDL: $59,1 \pm 8,7 \text{ mg/dl}$ vs. $47,9 \pm 10,4 \text{ mg/dl}$, $p = 0,001$). Ein schwach signifikanter Unterschied kann für Nüchternblutzucker ($p = 0,066$) und Glucose-Perzentil ($p = 0,067$) nachgewiesen werden. Die absoluten Insulin- und HOMA-Werte sowie deren Perzentile sind ebenfalls signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$, HOMA-Perz.: $p = 0,003$). Unter den HRV-Parametern kann ein signifikanter Unterschied für die Total Power nachgewiesen werden ($\bar{x} = 4833,7 \pm 2366,6 \text{ ms}^2$ vs. $3440,7 \pm 1733,2 \text{ ms}^2$, $p = 0,024$), nicht jedoch für SDNN ($p = 0,350$). Auch die HF-Werte über 24 h unterscheiden sich signifikant ($\bar{x} = 678,5 \pm 270,9 \text{ ms}^2$ vs. $498,1 \pm 278,5 \text{ ms}^2$, $p = 0,045$).

	Non		Metabolisches Syndrom		p-Wert
	n* = 15		n* = 35		
BMI [kg/m ²]	25,81	2,41	29,66	4,68	0,000
Gewichtsporz. [%]	95,67	4,24	98,43	2,23	0,029
BMI-Perz. [%]	97,53	1,96	98,51	2,96	0,247
BMI-SDS	2,11	0,40	2,45	0,53	0,032
SBP [mmHg]	115,08	10,22	129,24	14,33	0,003
SBP-Perz. [%]	66,83	27,44	87,97	21,84	0,010
DBP [mmHg]	63,17	9,71	68,36	11,66	0,176
DBP-Perz. [%]	49,17	28,67	59,48	31,82	0,330
TGC [mg/dl]	77,15	24,15	98,83	42,14	0,088
TGC-Perz. [%]	62,31	31,81	76,30	22,04	0,091
Ges.Cholesterin [mg/dl]	169,69	27,50	157,29	31,93	0,222
HDL [mg/dl]	59,08	8,74	47,94	10,35	0,001
HDL-Perz. [%]	53,46	26,25	22,21	26,31	0,001
LDL [mg/dl]	95,08	31,60	88,74	27,47	0,500
BZ nü [mg/dl]	81,92	4,54	86,18	7,31	0,066
Glucose-Perz. [%]	38,96	20,04	57,65	32,06	0,067
Insulin [mU/l]	7,74	2,61	15,38	9,79	0,000
Insulin-Perz. [%]	46,67	20,60	80,50	22,15	0,000
HOMA	1,56	0,54	3,41	2,22	0,000
HOMA-Perz. [%]	52,50	23,98	80,31	26,47	0,003
Herzf. 24 h [/min]	87,17	6,77	88,75	7,97	0,510
Herzf. Tag [/min]	98,41	8,45	100,81	10,31	0,430
Herzf. Nacht [/min]	75,81	5,72	76,83	8,37	0,671
RMSSD [ms]	44,65	16,28	36,07	14,66	0,073
SDNN [ms]	140,60	31,59	130,86	34,20	0,350
TP 24 h [ms ²]	4833,73	2366,61	3440,71	1733,16	0,024
VLF 24 h [ms ²]	2382,57	1172,00	1927,71	1107,71	0,208
LF 24 h [ms ²]	1232,87	655,34	940,09	465,40	0,079
HF 24 h [ms ²]	678,50	270,90	498,06	278,50	0,045
HF/LF 24 h	0,58	0,21	0,54	0,20	0,509

Tbl. 3-21: BMI, Blutdruck, Fett- und Glukosestoffwechselfparameter der metabolisch gesunden, adipösen Kinder gegen Adipositas mit MS. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant. * max. Fallzahl.

3.2.2.4 Metabolisches Syndrom – zirkadiane HRV-Parameter

Bis auf zwei technical drop outs (keine Daten vorhanden) in der Action Gruppe konnten die zirkadianen HRV-Werte der Adipösen verwendet werden.

	Gesunde Kontrolle		Adipositas metabolisch gesund		Adipositas mit metabolischem Syndrom			
			NON		MONITOR		ACTION	
	n = 82 ♂ 44, ♀ 38		n = 15 ♂ 11, ♀ 4		n = 12 ♂ 6, ♀ 6		n = 21 ♂ 14 ♀ 7	
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD
Alter [J]	11,2	2,74	10,9	2,0	11,5	2,4	12,2	2,4

Tbl. 3-22: Alters- und Geschlechtsverteilung gesunde Kontrolle und Einzelgruppen des MS für zirkadiane Werte.

In Abbildung 3-5 ist der zirkadiane Verlauf der mittleren Herzfrequenz der Einzelgruppen des MS sowie der gesunden Kontrolle abgebildet. Die drei Kurven des MS liegen im oberen Normbereich, definiert als Mittelwert der Kontrollgruppe \pm SD. Die Action Level Kurve liegt am nächsten zum oberen Randbereich, während sich die Monitor Level Kurve eher Richtung Normbereich orientiert. Am deutlichsten differieren die Kurven zwischen 11–17 Uhr. Auffallend ist jedoch eine Annäherung der Kurve der metabolisch Gesunden an den Action-Level-Verlauf, insbesondere in den Nachtstunden.

Ähnliche Verläufe sind für TP, HF, pNN50 und RMSSD in Abbildung 3-6–Abbildung 3-9 sichtbar. Insbesondere fällt ein Anstieg der HF in den Nachtstunden (ca. 23–7 Uhr) auf. Dabei hält sich die Action-Level-Kurve im oberen Normbereich auf, während sich die Non- und Monitor-Level-Kurven im mittleren bis unteren Bereich der Kontrolle bewegen. Es zeigt sich graphisch ein prägnant steiler Abfall von HF mit Beginn des Vormittags für die Action-Gruppe (vgl. Abbildung 3-7). Ähnlich verhält es sich in den pNN50- und RMSSD-Abbildungen (vgl. Abbildung 3-8 und Abbildung 3-9), wobei sich die Action-Gruppe auch nachts eher im unteren Bereich der Gesunden bewegt.

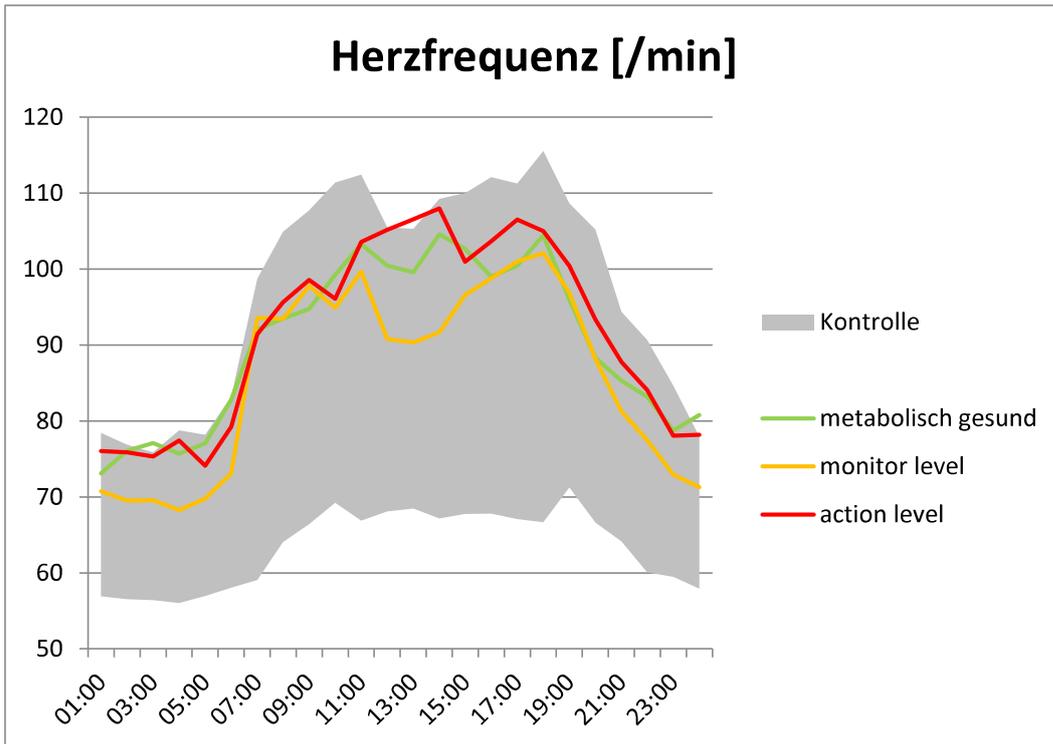


Abbildung 3-5: Herzfrequenz über 24 Stunden im Vergleich von den Einzelgruppen des MS sowie Normbereich (grau hinterlegt) der Kontrollgruppe.

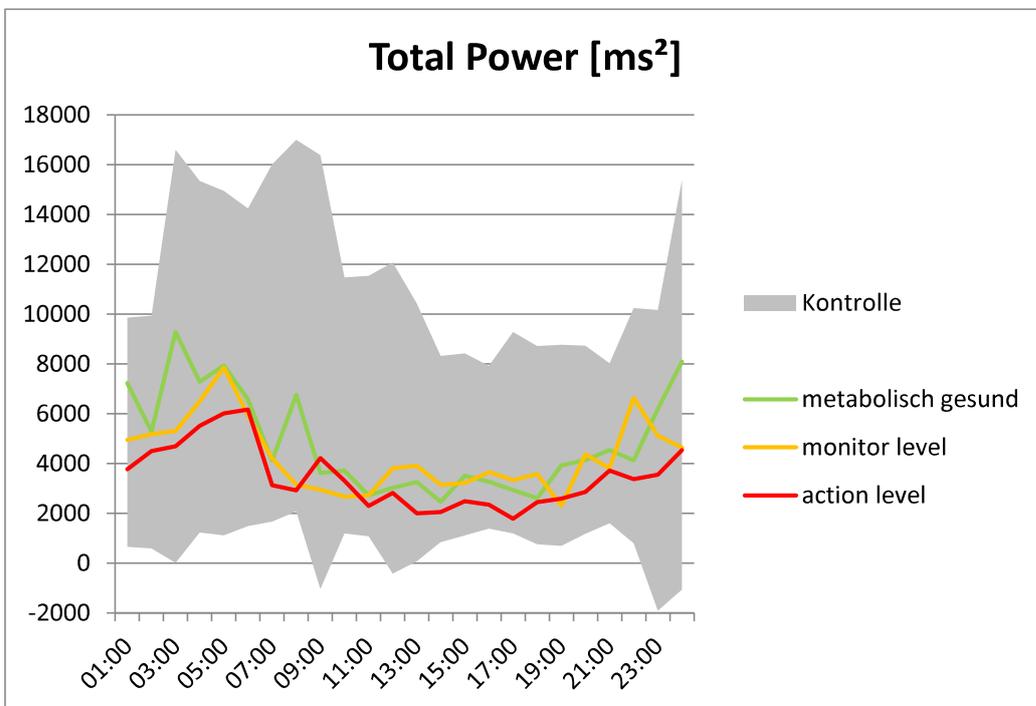


Abbildung 3-6: TP über 24 Stunden im Vergleich von den Einzelgruppen des MS sowie Normbereich (grau hinterlegt) der Kontrollgruppe.

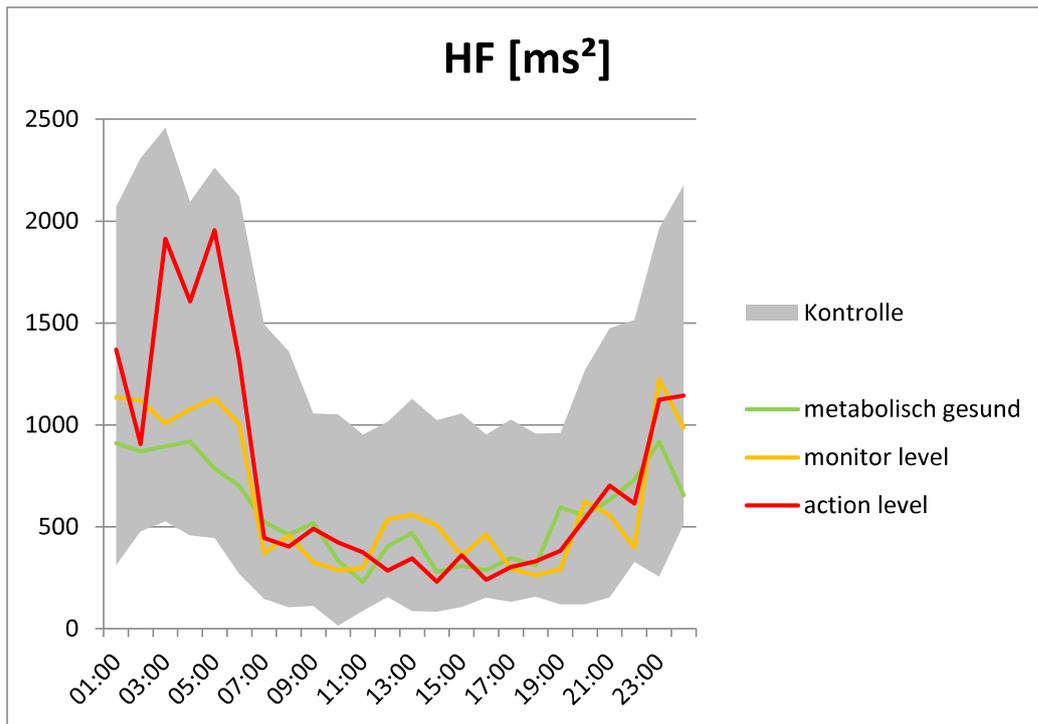


Abbildung 3-7: HF über 24 Stunden im Vergleich von den Einzelgruppen des MS sowie Normbereich (grau hinterlegt) der Kontrollgruppe.

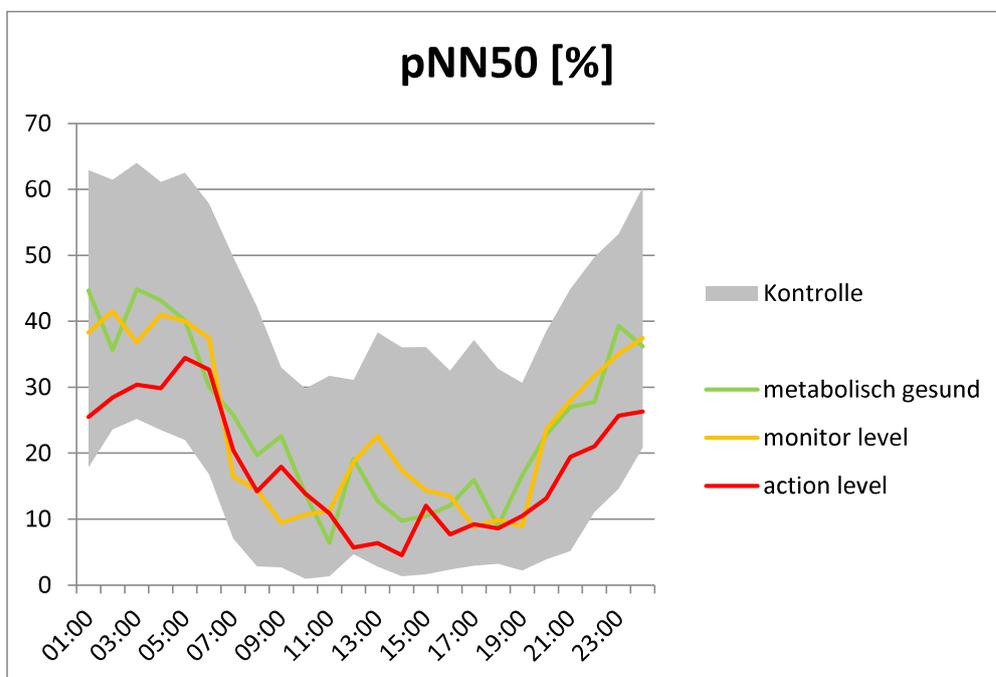


Abbildung 3-8: pNN50 über 24 Stunden im Vergleich von den Einzelgruppen des MS sowie Normbereich (grau hinterlegt) der Kontrollgruppe.

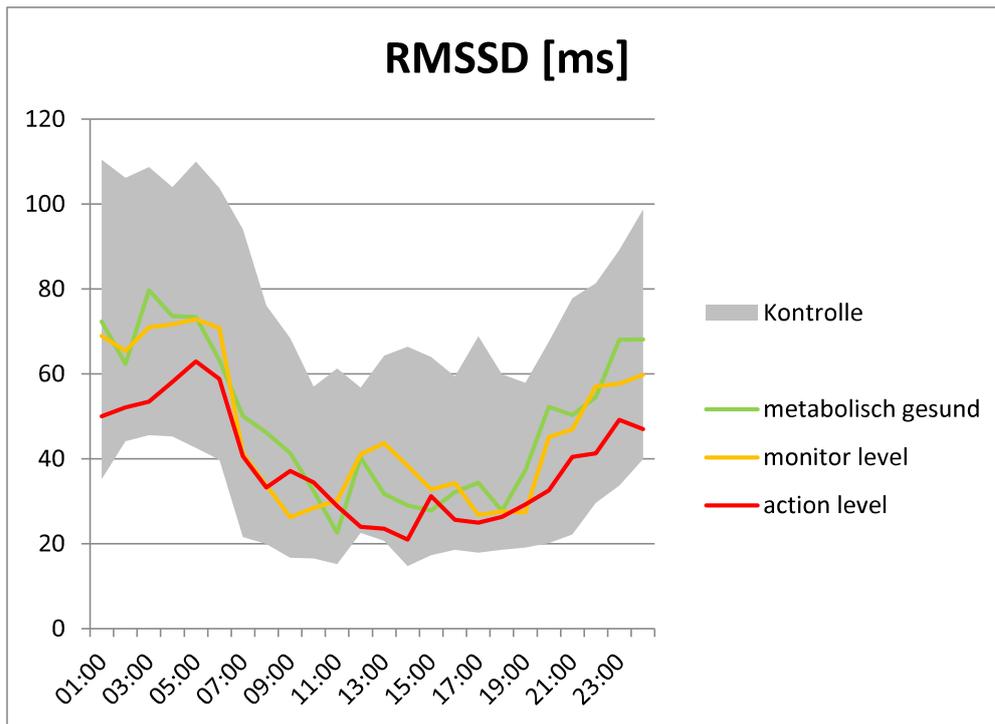


Abbildung 3-9: RMSSD über 24 Stunden im Vergleich von den Einzelgruppen des MS sowie Normbereich (grau hinterlegt) der Kontrollgruppe.

3.2.3 KIDS

Als kleine Untergruppe aus der Adipositas Grundgesamtheit konnten 12 Kinder im Alter von 8 1/12 bis 12 4/12 Jahren rekrutiert werden, die Teilnehmer des ersten KIDS-Projektes waren. Aufgrund des gleichzeitigen Beginns mit KIDS und einer gemeinsamen Nachbeobachtungszeit von mind. 12 Monaten, konnten anhand der Daten dieser 12 KIDS-Kinder die Effekte der verschiedenen Interventionen als Längsschnittstudie untersucht werden. Es wurden Vergleiche mit der gesunden Kontrollgruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten durchgeführt sowie statistische Tests der HRV-Daten bei verbundenen Stichproben, d. h. Daten eines Patienten zu verschiedenen Zeiten gegeneinander. Auch konnten bei allen 12 Kindern zirkadiane Werte ausgewertet werden (vgl. Kap. 2.1).

3.2.3.1 KIDS – 24-Stunden-HRV

Die KIDS-Teilnehmer wurden zu unterschiedlichen Messzeitpunkten mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Kids 1 entspricht dem Messzeitpunkt 1, d.h. der Eingangsuntersuchung zu Beginn der Teilnahme am KIDS-Projekt. Kids 2 entspricht der Zwischenuntersuchung nach einer Projektdauer von 6 Monaten. Die Abschlussuntersuchung, Kids 3, entspricht 12 Monaten nach Projektbeginn. Im Vergleich der HRV-Mittelwerte von Kids 1 mit der gesunden Kontrollgruppe können deutliche Unterschiede bei Größenperzentil, Gewichtsperzentil und BMI-Perzentil nachgewiesen werden (jeweils $p < 0,001$, s. Tbl. 3-23). Die Herzfrequenz am Tag unterscheidet sich schwach signifikant ($p < 0,078$, Herzfrequenz Kontrolle: $\bar{x} = 93,39 \pm 10,98$ /min vs. Kids 1: $\bar{x} = 99,62 \pm 8,87$ /min). Ebenso fällt ein schwach signifikanter Unterschied der durchschnittlichen RMSSD (Kontrolle: $47,5 \pm 13,12$ vs. Kids 1: $39,67 \pm 9,83$ ms, $p < 0,061$), Total Power über 24 h (Kontrolle: $6411,62 \pm 3560,95$ vs. Kids 1: $4281,25 \pm 1596,51$ ms, $p < 0,05$) und LF über 24 h (Kontrolle: $1543,38 \pm 660,89$ vs. Kids 1: $1140,08 \pm 551,13$ ms, $p < 0,059$) auf.

		Kontrolle		Kids 1		Kids 2			
		n = 42		n = 12		n = 12			
		20 ♀ : 22 ♂		3 ♀ : 9 ♂		3 ♀ : 9 ♂			
		\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	p-Wert	\bar{x}	\pm SD	p-Wert
Alter		10,57	1,41	10,74	1,25	0,712	11,30	1,26	0,111
Größen- perzentil [%]		44,86	25,40	77,08	18,06	0,000	80,25	15,88	0,000
Gewichts- perzentil [%]		41,48	23,87	98,25	2,60	0,000	96,42	3,18	0,000
BMI- Perzentil [%]		41,55	25,09	98,75	1,66	0,000	96,42	4,52	0,000
Herz- f. [min^{-1}]	24 h	81,56	9,69	86,51	8,06	0,113	80,62	6,39	0,755
	Tag	93,39	10,98	99,62	8,87	0,078	92,90	5,68	0,881
	Nacht	70,79	8,70	74,56	8,80	0,193	68,23	6,31	0,349
SDNN [ms]		168,69	48,39	150,08	33,63	0,219	170,58	40,92	0,902
RMSSD [ms]		47,50	13,12	39,67	9,83	0,061	47,17	9,46	0,935
TP 24 h [ms^2]		6411, 62	3560, 95	4281, 25	1596, 51	0,050	6368, 75	2350, 15	0,969
VLF 24 h [ms^2]		3912, 24	2939, 68	2350, 08	923,8 1	0,077	3696, 83	1790, 02	0,811
LF 24 h [ms^2]		1543, 38	660,89	1140, 08	551, 13	0,059	1640, 08	635, 55	0,654
HF 24 h [ms^2]		880,05	364,11	699,33	267, 32	0,117	933,17	319, 76	0,650
HF/LF 24 h		0,61	0,22	0,66	0,23	0,450	0,64	0,27	0,659

Tbl. 3-23: Adipöse KIDS-Kinder vs. Kontrollgruppe zu vers. Messzeitpunkten. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Nach 6-monatiger Intervention mittels Ernährungsberatung und -umstellung kombiniert mit Sport wurden erneut die HRV-Mittelwerte über 24 Stunden mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Das BMI-Perzentil ist ca. 2 Perzentilschritte kleiner (Kids 1: $\bar{x} = P 98,75 \pm 1,66$ vs. Kids 2: $\bar{x} = P 96,42 \pm 4,52$). Insgesamt fällt der t-Test hierzu immer noch stark signifikant aus im Vergleich von Kontrolle und Kids 2 ($p < 0,001$). Bis auf signifikant gebliebene Unterschiede in den Gewichts- und Größenperzentilen können keine weiteren signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Die Kids 2-Teilnehmer können ihre HRV-Mittelwerte über den Zeitraum von 6 Monaten leicht normalisieren. Nicht signifikante

Ergebnisse sagen statistisch lediglich aus, dass ein Unterschied zwischen den Gruppen nicht nachweisbar ist. Die absoluten p-Werte von Kids 2 sind alle angestiegen, d.h. ein entsprechend schmaler werdender Unterschied zum Normalkollektiv ist zu vermuten. Dies gibt indirekt Hinweise auf eine HRV-Verbesserung in Richtung gesunde Kontrolle. Statistisch messbar wird ein schwindend signifikanter Unterschied nur durch direkten Vergleich der Ausgangs- und Zwischenwerte (vgl. gepaarter t-Test im Folgenden).

Im Vergleich der Kontrollgruppe mit den adipösen Kindern zum Abschluss von KIDS (Kids 3), ist lediglich ein schwach signifikantes Ergebnis für die Herzfrequenz am Tag (Kontrolle: $\bar{x} = 93,1 \pm 10,1$ /min vs. Kids 3: $\bar{x} = 99,5 \pm 12,7$ /min, $p = 0,062$) nachweisbar. Für die restlichen HRV-Mittelwerte sind im Vergleich keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Größe- und Gewichtsperzentile sowie BMI-Perzentile sind hoch signifikant verschieden (je $p < 0,001$). Zu erwähnen ist die an Kids 3 altersangepasste Kontrollgruppe (vgl. Tbl. 3-24), da nach Ablauf eines Jahres das Durchschnittsalter der 12 KIDS-Kinder entsprechend ansteigt (Kontrolle: $11,1 \pm 1,7$ vs. Kids 3: $11,8 \pm 1,3$ Jahre, $p = 0,176$). Für den Vergleich zwischen Kids 1 bzw. Kids 2 und gesunden Kindern und Jugendlichen wurde eine gemeinsame Kontrollgruppe im durchschnittlichen Alter von $10,6 \pm 1,4$ Jahren verwendet (Kids 1: $10,7 \pm 1,25$ Jahre; Kids 2: $11,3 \pm 1,3$ Jahre). Für die Altersmittelwerte zwischen KIDS und Kontrolle ergibt sich statistisch kein Anhalt eines signifikanten Unterschieds (Kontrolle vs. Kids 1: $p = 0,712$; Kontrolle vs. Kids 2: $p = 0,111$).

		Kontrolle		Kids 3		
		n = 51		n = 12		
		23 ♀ : 28 ♂		3 ♀ : 9 ♂		
		\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	p-Wert
Alter		11,07	1,69	11,79	1,29	0,176
Größenperzentil [%]		48,92	27,87	77,33	17,43	0,000
Gewichtsperzentil [%]		44,12	23,92	96,42	3,34	0,000
BMI-Perzentil [%]		42,24	24,75	96,25	5,29	0,000
Herzf. [/min]	24 h	80,83	8,95	85,41	11,51	0,136
	Tag	93,06	10,09	99,52	12,66	0,062
	Nacht	69,06	8,74	73,04	11,23	0,185
SDNN [ms]		172,25	47,06	159,50	45,21	0,398
RMSSD [ms]		53,0	17,4	43,0	19,2	0,082
TP 24 h [ms²]		6343,84	3288,04	4900,25	2813,30	0,166
VLF 24 h [ms²]		3825,45	2708,15	2783,33	1689,87	0,208
LF 24 h [ms²]		1588,59	651,33	1292,50	814,89	0,182
HF 24 h [ms²]		856,80	339,94	735,67	412,92	0,291
HF/LF 24 h		0,57	0,21	0,63	0,25	0,397

Tbl. 3-24: Vergleich HRV-Mittelwerte Kontrollgruppe vs. Kids 3. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Im Vergleich der KIDS-Teilnehmer untereinander zu verschiedenen Messzeitpunkten (Abkürzungen vgl. Kap. 2.1: Kids 1 (K1), Kids 2 (K2), Kids 3 (K3)) können nach 6 Monaten Schulungsdauer durchweg signifikante Unterschiede aller HRV-Parameter, bis auf das stets konstante HF/LF-Verhältnis (K1: $\bar{x} = 0,66 \pm 0,2$, K2: $\bar{x} = 0,64 \pm 0,3$, K3: $\bar{x} = 0,63 \pm 0,3$; K1K2: $p = 0,756$; K2K3: $p = 0,541$), nachgewiesen werden. Auch das Gewichtsperzentil (K1K2: $-1,83$ Perzentilschritte, $p = 0,014$), nicht jedoch das BMI-Perzentil (K1K2: $-2,33$ Perzentilschritte, $p = 0,099$), ist signifikant verschieden (vgl. Tbl. 3-25).

Nach 12 Monaten Schulungsdauer ergibt sich lediglich für das Gewichtsperzentil ein schwach signifikanter Unterschied im Vergleich zum Einstiegszeitpunkt ins Programm (K1K3: $p = 0,056$).

	Kids 1		Kids 2		Kids 3			
	n = 12 (3 ♀: 9 ♂)						K1K2	K1K3
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	p-Wert	p-Wert
Alter [J]	10,74	1,25	11,30	1,26	11,79	1,40	0,000	0,000
Größen- perzentil [%]	77,08	18,06	80,25	15,88	77,33	17,43	0,175	0,877
Gewichts- perzentil [%]	98,25	2,6	96,42	3,18	96,42	3,34	0,014	0,056
BMI-Perzentil [%]	98,75	1,66	96,42	4,52	96,25	5,29	0,099	0,135
Herzf. [/min]	86,51	8,06	80,62	6,39	85,41	11,51	0,011	0,612
Herzf. Tag [/min]	99,62	8,87	92,90	5,68	99,52	12,66	0,038	0,968
Herzf. Nacht [/min]	74,56	8,8	68,23	6,31	73,04	11,23	0,003	0,396
SDNN [ms]	150,08	33,63	170,58	40,92	159,5	45,21	0,033	0,324
RMSSD [ms]	39,67	9,83	47,17	9,46	40,42	15,93	0,013	0,827
TP 24 h [ms²]	4281,25	1596,51	6368,75	2350,15	4900,25	2813,3	0,002	0,293
VLF 24 h [ms²]	2350,08	923,81	3696,83	1790,02	2783,33	1689,87	0,011	0,218
LF 24 h [ms²]	1140,08	551,13	1640,08	635,55	1292,5	814,89	0,016	0,379
HF 24 h [ms²]	699,33	267,32	933,17	319,76	735,67	412,92	0,013	0,692
HF/LF 24 h	0,66	0,23	0,64	0,27	0,63	0,25	0,756	0,541

Tbl. 3-25: Adipöse KIDS-Teilnehmer vor und nach Intervention. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Beim t-Test zum Messzeitpunkt 1 gegen 3 werden die einzelnen Signifikanzen wieder schwächer im Vergleich zu K1 vs. K2. Die Kinder haben nach der Zwischenuntersuchung offensichtlich wieder Gewicht zugenommen (vgl. Tbl. 3-24). Auf die Darstellung und Vergleiche der zirkadianen Werte zum Messzeitpunkt 3 wird daher verzichtet (vgl. Kap. 3.2.3.2).

3.2.3.2 KIDS – zirkadiane HRV-Parameter

Im zirkadianen Verlauf der Herzfrequenz zeigt sich sowohl bei den adipösen Kindern, als auch bei den gesunden Kindern und Jugendlichen ein Abfall in den Abend- und Nachstunden (ca. 19–7 Uhr). Während sich die Kurve von Kids 1 am oberen Rande des Normbereiches befindet, zeigt sich eine in Richtung gesunde Vergleichsgruppe normalisierte Kurve von Kids 2. Hierbei lässt sich vor allem ein deutlicher Unterschied in der Nacht feststellen (vgl. Abbildung 3-10).

In Abbildung 3-11 ist der altersentsprechende, physiologische RMSSD-Verlauf im Vergleich zu Kids 1 und Kids 2 abgebildet. Dabei bewegen sich die nächtlichen RMSSD-Werte von Kids 1 zwischen 23–7 Uhr am unteren Rand des Normbereiches, während sich diese bei Kids 2 auch tagsüber an den Normbereich angenähert haben.

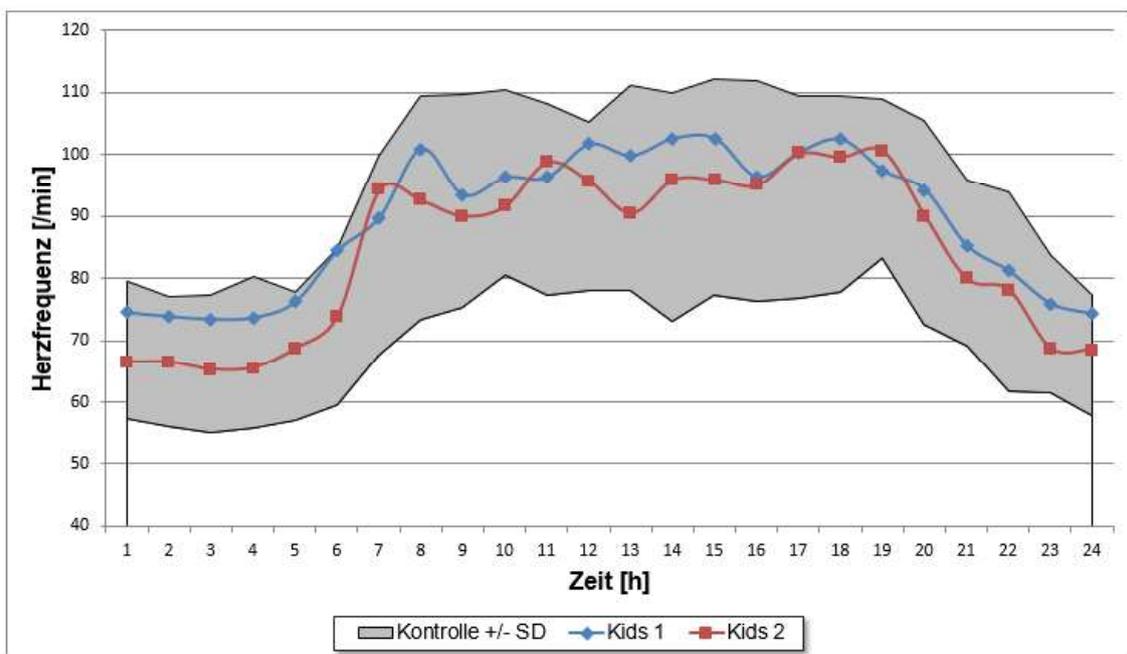


Abbildung 3-10: Herzfrequenz über 24 Stunden im Vergleich von Kids 1, Kids 2 und gesunder Kontrollgruppe (grauer Bereich).

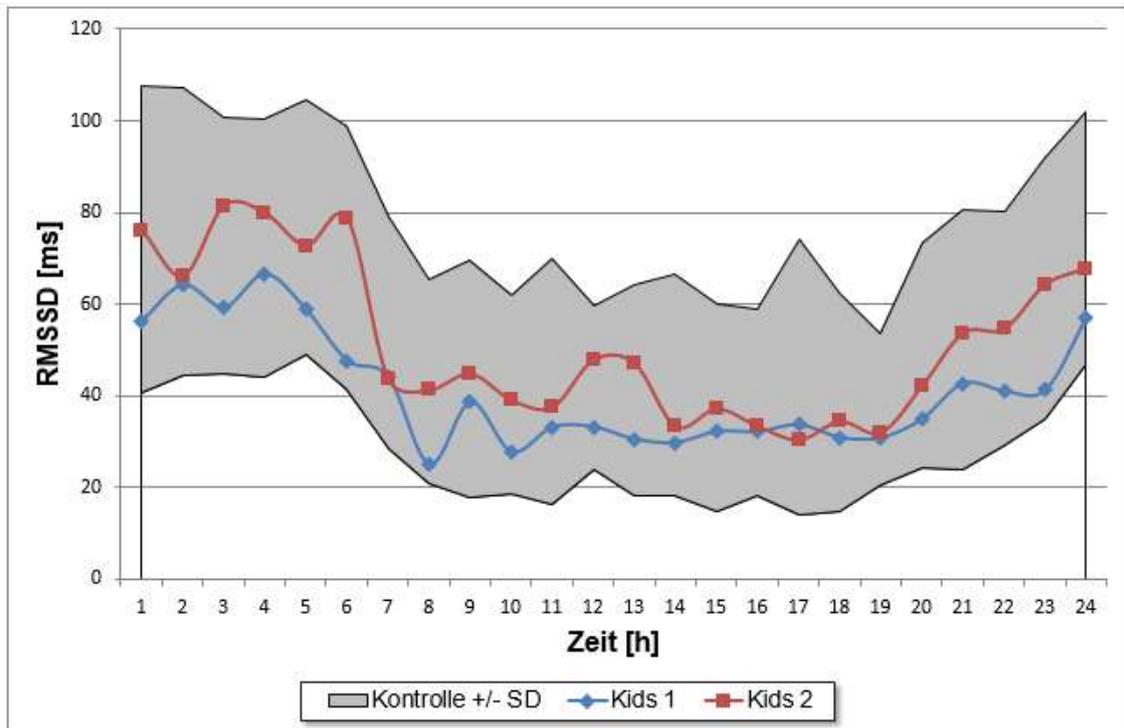


Abbildung 3-11: RMSSD über 24 Stunden im Vergleich von Kids 1, Kids 2 und gesunder Kontrollgruppe (grauer Bereich).

Abbildung 3-12 zeigt den Verlauf der Gesamt-Power der HRV über 24 Stunden im Vergleich zwischen Kids 1 und Kids 2. Nach 6-monatiger Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität nähert sich die Kurve der adipösen Kinder an die MW der Gesunden an. Die TP verzeichnet insbesondere nachts zwischen ca. 3–6 Uhr einen starken Anstieg unter Intervention und bildet sich daher tendenziell im oberen Referenzbereich ab.

In den Abbildungen von Herzfrequenz, RMSSD und Total Power (vgl. Abbildung 3-12) sind die unterschiedlichen Verläufe zwischen KIDS und Kontrolle sowie die Annäherung der Kids 2-Gruppe an den Normbereich am besten nachvollziehbar. Auf die Darstellung der übrigen zirkadianen Parameter, die diese Entwicklung in weniger starker Ausprägung ebenfalls zeigen, wird verzichtet.

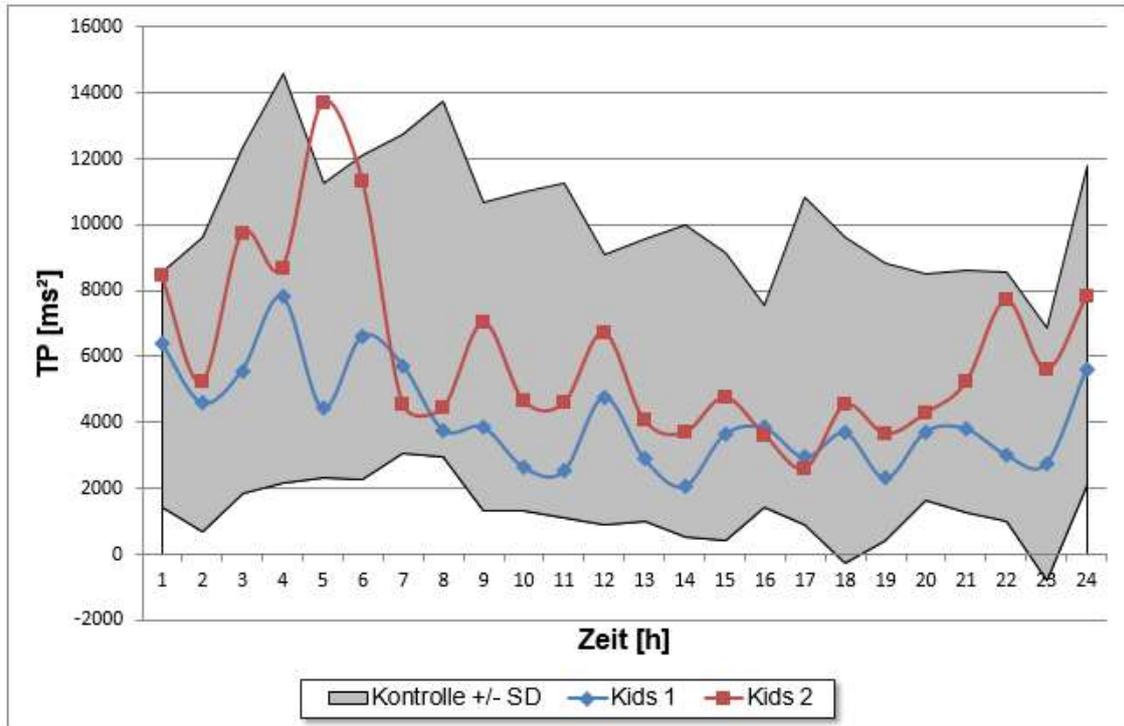


Abbildung 3-12: Total Power über 24 Stunden im Vergleich von Kids 1, Kids 2 und gesunder Kontrollgruppe (grauer Bereich).

Exemplarisch sind im Folgenden die Ergebnisse aus SPSS für Herzfrequenz tabellarisch aufgeführt (vgl. Tbl. 3-26, Tbl. 3-27, Tbl. 3-28). Diese bestätigen die bereits aus den Abbildungen ersichtlichen Veränderungen zwischen Kids 1 und Kids 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe über 24 Stunden. Auf die Abbildung weiterer Datenmengen wird aufgrund des Umfangs aus o. g. Gründen verzichtet.

CIR Kids 1 gegen Kontrolle

Uhrzeit	Herzfrequenz [/min]				p-Wert
	Kontrolle		Kids 1		
	n = 42		n = 12		
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
1	68,49	11,15	74,52	11,67	0,108
2	66,62	10,54	73,89	11,93	0,046
3	66,16	11,05	73,45	10,30	0,054
4	68,12	12,25	73,71	11,69	0,180
5	67,43	10,41	76,27	12,75	0,017
6	72,12	12,53	84,46	19,18	0,011
7	83,75	16,05	89,79	16,13	0,256
8	91,44	18,05	100,91	18,64	0,119
9	92,61	17,14	93,38	11,83	0,894
10	95,51	14,93	96,28	12,19	0,886
11	92,82	15,53	96,34	13,77	0,504
12	91,67	13,55	101,69	19,74	0,056
13	94,69	16,53	99,84	17,23	0,371
14	91,53	18,38	102,63	28,46	0,292
15	94,85	17,46	102,62	21,94	0,228
16	94,05	17,82	96,38	16,82	0,711
17	93,21	16,38	100,37	24,54	0,250
18	93,75	15,84	102,49	22,93	0,151
19	96,12	12,84	97,43	20,66	0,798
20	89,04	16,44	94,24	14,66	0,327
21	82,46	13,40	85,27	11,49	0,514
22	77,79	16,04	81,20	13,39	0,505
23	72,58	11,11	75,95	10,41	0,370
24	67,58	9,69	74,32	10,41	0,041

Tbl. 3-26: Herzfrequenz – zirkadiane HRV-Parameter Kids 1 gegen gesunde Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Signifikante Unterschiede der Herzfrequenz zwischen Kids 1 und gesunder Kontrolle können überwiegend nachts um Mitternacht, 2 Uhr, 5–6 Uhr sowie schwach um 3 Uhr festgestellt werden (vgl. Tbl. 3-26).

CIR Kids 2 gegen Kontrolle

Uhrzeit	Herzfrequenz [/min]				p-Wert
	Kontrolle		Kids 2		
	n = 42		n = 12		
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
1	68,49	11,15	66,46	6,88	0,554
2	66,62	10,54	66,43	7,92	0,956
3	66,16	11,05	65,24	8,78	0,792
4	68,12	12,25	65,53	8,29	0,496
5	67,43	10,41	68,69	7,53	0,700
6	72,12	12,53	73,88	11,49	0,664
7	83,75	16,05	94,28	23,34	0,077
8	91,44	18,05	92,54	13,22	0,852
9	92,61	17,14	90,00	11,32	0,652
10	95,51	14,93	91,63	9,05	0,417
11	92,82	15,53	98,82	17,96	0,321
12	91,67	13,55	95,70	21,73	0,451
13	94,69	16,53	90,48	17,77	0,466
14	91,53	18,38	95,96	10,06	0,470
15	94,85	17,46	95,94	17,10	0,856
16	94,05	17,82	95,05	10,70	0,867
17	93,21	16,38	100,22	13,65	0,221
18	93,75	15,84	99,66	16,36	0,283
19	96,12	12,84	100,67	16,60	0,345
20	89,04	16,44	90,04	12,05	0,851
21	82,46	13,40	79,94	11,48	0,556
22	77,79	16,04	78,14	10,50	0,944
23	72,58	11,11	68,69	8,52	0,268
24	67,58	9,69	68,51	9,10	0,769

Tbl. 3-27: Herzfrequenz – zirkadiane HRV-Parameter Kids 2 gegen gesunde Kontrolle. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Für den Vergleich von gesunder Kontrolle und Kids 2 kann kein Unterschied in der stündlichen mittleren Herzfrequenz gesichert werden (vgl. Tbl. 3-27), während Kids 1 im entsprechenden Vergleich nachts Signifikanzen aufweist (vgl. Tbl. 3-26).

CIR Kids 1 gegen Kids 2

Beim direkten Vergleich der durchschnittlichen Stundenwerte der Herzfrequenz von Kids 1 und Kids 2 fallen ausschließlich signifikante Unterschiede in der Nacht (23–5 Uhr) auf (vgl. Tbl. 3-28).

Herzfrequenz [/min]					
Uhrzeit	Kontrolle n = 42		Kids 2 n = 12		\bar{x}
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	Uhrzeit	
1	74,52	11,67	66,46	6,88	0,021
2	73,89	11,93	66,43	7,92	0,006
3	73,45	10,30	65,24	8,78	0,021
4	73,71	11,69	65,53	8,29	0,012
5	76,27	12,75	68,69	7,53	0,021
6	84,46	19,18	73,88	11,49	0,119
7	89,79	16,13	94,28	23,34	0,507
8	100,91	18,64	92,54	13,22	0,264
9	93,38	11,83	90,00	11,32	0,500
10	96,28	12,19	91,63	9,05	0,467
11	96,34	13,77	98,82	17,96	0,687
12	101,69	19,74	95,70	21,73	0,739
13	99,84	17,23	90,48	17,77	0,308
14	102,63	28,46	95,96	10,06	0,285
15	102,62	21,94	95,94	17,10	0,322
16	96,38	16,82	95,05	10,70	0,981
17	100,37	24,54	100,22	13,65	0,941
18	102,49	22,93	99,66	16,36	0,715
19	97,43	20,66	100,67	16,60	0,917
20	94,24	14,66	90,04	12,05	0,484
21	85,27	11,49	79,94	11,48	0,102
22	81,20	13,39	78,14	10,50	0,536
23	75,95	10,41	68,69	8,52	0,004
24	74,32	10,41	68,51	9,10	0,067

Tbl. 3-28: Herzfrequenz über 24 Stunden im Vergleich von Kids 1 und Kids 2 mit Ergebnis aus t-Test. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

3.2.4 Omega-3-Fettsäuren und Ernährungsberatung

Kinder der Adipositas-Gruppe, die beispielsweise aus örtlichen und/oder zeitlichen Gründen nicht am Adipositas-Schulungsprogramm KIDS teilnehmen konnten, erhielten eine mindestens einmalige Ernährungsberatung (n = 14) oder nahmen freiwillig O-3-FS ein (n = 12). Einzelne Kinder aus der O-3-FS-Gruppe waren gleichzeitig Teilnehmer des KIDS-Schulungsprogramms (n = 4), teilweise mit späterem Einstieg.

Es wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt, in der jeweils eine HRV-Analyse vor Substitutionsbeginn und danach verglichen wurde. Die Ergebnisse können aus o. g. Gründen nur rein deskriptiv bewertet werden (vgl. Tbl. 3-29 und Tbl. 3-30).

	Vor O-3-FS		Nach O-3-FS		p-Wert
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
n = 12 (6 ♀ : 6 ♂)					
Alter [J]	11,96	3,33	12,66	3,52	0,000
Größe [cm]	157,47	19,89	160,52	20,24	0,002
Größenperzentil [%]	74,25	23,89	71,58	25,80	0,131
Gewicht [kg]	78,35	25,72	80,88	22,81	0,428
Gewichtspersentil [%]	99,50	0,90	99,42	1,00	0,586
BMI [kg/m²]	30,65	3,25	30,66	3,30	0,995
BMI-SDS [kg/m²]	2,68	0,36	2,62	0,32	0,679
BMI-Perzentil [%]	99,50	0,90	99,50	0,90	1,000

Tbl. 3-29: Alter, Größe, Gewicht, BMI und -Perzentile vor und nach O-3-FS-Substitution. P-Werte rot signifikant.

Das Körpergewicht steigt in der Gruppe nach O-3-FS-Substitution sogar leicht an, jedoch ohne Signifikanznachweis ($\bar{x}_1 = 78,4 \pm 25,7$ kg, $\bar{x}_2 = 80,9 \pm 22,8$ kg). Die Perzentile für Gewicht und BMI bleiben weitgehend unverändert (vgl. Tbl. 3-29).

n = 12 (6 ♀ : 6 ♂)		Vor O-3-FS		Nach O-3-FS		p-Wert
		\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
Herzf. [min]	24 h	92,09	11,83	85,48	8,34	0,031
	Tag	100,16	11,46	95,24	9,46	0,079
	Nacht	82,89	12,89	74,84	9,24	0,017
SDNN [ms]	-	111,08	31,92	129,75	31,20	0,042
RMSSD [ms]	24 h	30,15	11,49	40,01	16,90	0,106
	Tag	25,09	9,13	30,73	13,12	0,207
	Nacht	36,90	15,86	52,08	23,79	0,054
TP [ms ²]	24 h	2906,08	1732,86	4396,08	2226,42	0,023
	Tag	2423,92	1415,15	3348,75	1663,97	0,093
	Nacht	3637,17	2418,95	6016,33	4198,37	0,026
VLF [ms ²]	24 h	1609,92	1114,77	2542,58	1287,80	0,020
	Tag	1377,42	910,08	1896,33	924,66	0,117
	Nacht	1984,92	1573,62	3604,50	2665,94	0,024
LF [ms ²]	24 h	855,25	548,66	1116,08	702,67	0,091
	Tag	735,92	463,36	957,00	526,91	0,137
	Nacht	1037,25	738,08	57,08	11,10	0,001
HF [ms ²]	24 h	377,25	229,22	611,25	386,56	0,039
	Tag	252,92	132,05	398,42	301,85	0,058
	Nacht	543,67	373,14	886,33	625,22	0,062
HF/LF	24 h	0,457	0,190	0,563	0,271	0,233
	Tag	0,372	0,186	0,396	0,175	0,545
	Nacht	0,565	0,259	0,686	0,308	0,292

Tbl. 3-30: HRV-Analyse vor und nach O-3-FS-Substitution bei adipösen Kindern, Ergebnis t-Test vorher – nachher. P-Werte rot signifikant, grün schwach signifikant.

Die Ergebnisse aus dem Vergleich der HRV-Parameter vor und nach Einnahme von O-3-FS (vgl. Tbl. 3-30) zeigen dagegen deutliche Veränderungen: insbesondere die nächtlichen Stundenmittelwerte für Herzfrequenz ($p = 0,017$), TP ($p = 0,026$), VLF ($p = 0,024$), LF ($p = 0,001$) sind signifikant verschieden. Überdies können schwach signifikante Änderungen von RMSSD ($p = 0,054$) und

HF ($p = 0,062$) nachgewiesen werden. Keine signifikanten Resultate, auch nicht während den Nachtstunden, ergeben sich für das HF/LF-Ratio. Die 24 h-Werte von Herzfrequenz ($p = 0,031$), TP ($p = 0,023$), VLF ($p = 0,020$) und HF ($p = 0,039$) sind signifikant unterschiedlich. Die SDNN als globaler HRV-Parameter ist ebenfalls signifikant verschieden nach O-3-FS-Einnahme ($p = 0,042$). Die Herzfrequenz fällt im Mittel um 6,2 Schläge (nachts $-8,0$ Schläge, tagsüber $-4,9$ Schläge) pro Minute ab. Bei den Zeitbereichsparametern SDNN (+18,7 ms), RMSSD (+9,9 ms) sowie den Frequenzbereichsparametern TP (+1490 ms^2), VLF (+932,7 ms^2), LF (+260,8 ms^2), HF (+234 ms^2) und dem HF/LF-Verhältnis (+0,11) kann eine Zunahme beobachtet werden.

14 adipöse Kinder und Jugendliche erhielten eine mindestens einmalige Ernährungsberatung (Durchschnittsalter 12,1 Jahre). Viele davon sind im Verlauf Teilnehmer des KIDS-Schulungsprogramms geworden, so dass aufgrund unterschiedlicher Einstiegszeiten in das Projekt kein einheitlicher Vergleich möglich ist. Der Abstand zur zweiten LZ-EKG-Aufzeichnung und damit Altersunterschied zwischen Erst- und Zweitmessung beträgt ca. 12 Monate (vgl. Tbl. 3-31).

	Ausgangszustand		nach Intervention		p-Wert
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
n = 14 (6 ♀ : 8 ♂)					
Alter [J]	11,51	1,89	12,51	1,95	0,000
Größe [cm]	153,63	13,06	157,49	15,05	0,000
Größenperzentil [%]	68,57	19,11	69,71	16,14	0,000
Gewicht [kg]	65,80	19,30	68,73	19,21	0,000
Gewichtspersentil [%]	96,86	3,88	94,14	11,08	0,000
BMI [kg/m²]	27,28	3,80	27,22	4,08	0,003
BMI-SDS [kg/m²]	2,22	0,41	2,02	0,65	0,001
BMI-Perzentil [%]	98,21	1,58	95,07	10,28	0,006

Tbl. 3-31: Alter, Größe, Gewicht, BMI und -Perzentile zum Ausgangszustand und nach Intervention adipöser Kinder, Intervention als Ernährungsberatung oder späterer Einstieg ins Schulungsprogramm KIDS, P-Werte signifikant rot.

Insgesamt können in dieser Gruppe auch signifikante Änderungen statistisch nachgewiesen werden, allerdings kann aufgrund der Gruppeninhomogenität kein kausaler Zusammenhang mehr zur alleinigen Ernährungsberatung hergestellt werden. (vgl. Tbl. 3-32). Durch Intervention profitieren die Kinder und Jugendlichen von einer Zunahme der HRV-Mittelwerte, insbesondere repräsentiert durch RMSSD (vorher $44,63 \pm 19,53$ ms, nachher $52,36 \pm 23,75$ ms, $p < 0,001$), TP (vorher 4594 ± 2636 ms², nachher 5760 ± 3658 ms², $p < 0,001$), LF (vorher 1208 ± 652 ms², nachher 1462 ± 883 ms², $p < 0,001$) und HF (vorher 646 ± 297 ms², nachher 1571 ± 1574 ms², $p = 0,002$) über 24 Stunden. Für Herzfrequenz, SDNN und HF/LF-Ratio sind keine signifikanten Änderungen nachweisbar.

Zusammenfassend ist durch eine O-3-FS-Substitution keine signifikante Änderung des BMI, jedoch sind deutliche Unterschiede vieler HRV-Parameter erzielt worden. In der Gruppe aus Ernährungsberatung und Adipositas-Schulungsprogramm (mit späterem Einstieg) erzielen alle Kinder kleinere oder größere Erfolge bei der Gewichtsabnahme, angesichts des durchschnittlich großen Altersunterschiedes muss jedoch ein geringer Alterseinfluss auf die HRV berücksichtigt werden. Die Reduktion der mittleren BMI-Perzentile von $P 98,2 \pm 1,6$ auf $P 95,1 \pm 10,3$, entsprechend knapp 3 Perzentilschritten, ist signifikant ($p = 0,006$). Damit einhergehend verbessern sich viele HRV-Parameter hoch signifikant.

n = 14 (6 ♀ : 8 ♂)		Ausgangszustand		Nach Intervention		p-Wert
		\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
Herzf. [min^{-1}]	24 h	86,24	5,11	82,93	7,52	0,144
	Tag	97,47	6,26	93,77	8,02	0,284
	Nacht	73,74	4,96	71,07	8,98	0,147
SDNN [ms]	-	146,43	29,42	144,71	25,66	0,079
RMSSD [ms]	24 h	44,63	19,53	52,36	23,75	0,000
	Tag	31,76	14,36	37,61	18,35	0,009
	Nacht	34,63	19,06	37,34	18,75	0,001
TP [ms^2]	24 h	4593,93	2636,45	5759,93	3658,27	0,000
	Tag	3224,29	1835,00	4398,36	2944,22	0,018
	Nacht	6695,64	3826,89	7505,21	5483,72	0,015
VLF [ms^2]	24 h	2659,86	1774,90	2539,79	1428,86	0,022
	Tag	1861,29	1268,11	2204,93	1293,50	0,229
	Nacht	3907,43	2585,95	2939,79	2083,51	0,078
LF [ms^2]	24 h	1207,64	651,84	1462,36	882,88	0,000
	Tag	890,50	471,66	1214,00	796,88	0,087
	Nacht	1682,64	993,76	46,25	14,22	0,265
HF [ms^2]	24 h	645,93	296,54	1571,36	1573,85	0,002
	Tag	388,64	211,45	791,43	917,00	0,026
	Nacht	1029,21	469,58	2566,21	2673,31	0,007
HF/LF	24 h	0,571	0,159	0,942	0,600	0,355
	Tag	0,446	0,171	0,547	0,269	0,187
	Nacht	0,677	0,205	1,293	0,819	0,691

Tbl. 3-32: HRV-Parameter im Grundzustand adipöser Kinder im Vergleich nach Intervention, Intervention als Ernährungsberatung oder späterer Einstieg ins Schulungsprogramm KIDS. P-Werte signifikant rot, schwach signifikant grün.

3.3 Delta

Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest wurde zur Prüfung auf Zusammenhänge von Änderungen des BMI (delta BMI) und der verschiedenen HRV-Parametern (delta HRV) angewendet (s. Kap. 2.3.2). Es wurde eine Stichprobe von 64 Patienten, davon 38 adipöse und 26 anorektische, untersucht. Die Stichprobe wurde bei fehlenden Werten reduziert, so dass stets alle Testvoraussetzungen erfüllt waren. Die einzelnen Stichprobenumfänge bzw. gültigen Fälle (n) und prozentualen Fallzahlverluste sind im Anhang vgl. Tbl. A-6 dargestellt.

Der Test des Chi-Quadrats nach Pearson liefert auch noch nach Yates-Kontinuitätskorrektur (χ^2 korr) überwiegend signifikante, asymptotische, zweiseitige Signifikanzen (alle Ergebnisse s. Tbl. A-5, Übersicht vgl. Tbl. 3-33). Die Änderungen der anthropometrischen Werte Gewicht, Gewichtspersentil, BMI-SDS und BMI-Perzentil sind erwartungsgemäß hoch signifikant zusammenhängend mit der Änderung des BMI. Die deutlichsten Signifikanzen zeigen sich bei delta Herzfrequenz (χ^2 korr = 18,737, $p < 0,0001$, $n = 60$) und minimale Herzfrequenz (χ^2 korr = 16,295, $p = 0,0001$, $n = 60$). Ein hoch signifikanter Zusammenhang besteht ebenso zwischen delta BMI und delta SNN50 gesamt (χ^2 korr = 7,624, $p = 0,006$), SDNN gesamt (χ^2 korr = 6,770, $p = 0,009$), SDANN gesamt (χ^2 korr = 6,770, $p = 0,009$), RMSSD (χ^2 korr = 11,530, $p = 0,001$), SD (χ^2 korr = 6,635, $p = 0,010$) und TI (χ^2 korr = 5,240, $p = 0,022$). Die abnehmenden 24 h-Vagusparameter (in Tbl. 3-33 blau unterlegt), HF (χ^2 korr = 6,516, $p = 0,011$), pNN50 (χ^2 korr = 9,594, $p = 0,002$) und RMSSD (χ^2 korr = 11,530, $p = 0,001$), korrelieren hoch signifikant mit der Änderung des BMI.

BMI * ...	Einheit	Chi ²	Sig	Yates-Korrektur	Sig
Herzfrequenz 24 h	/min	20,464	0,000	18,098	0,000
Herzfrequenz Tag	/min	10,976	0,001	9,284	0,002
Herzfrequenz Nacht	/min	16,021	0,000	13,946	0,000
Min. Herzf.	/min	18,529	0,000	16,295	0,000
Max. Herzf.	/min	6,927	0,009	5,627	0,018
sNN50 gesamt	ms	9,165	0,003	7,624	0,006
SDNN	ms	8,195	0,004	6,770	0,009
TP 24 h	ms ²	11,509	0,001	9,808	0,002
VLF 24 h	ms ²	7,724	0,005	6,350	0,012
LF 24 h	ms ²	8,982	0,003	7,497	0,006
HF 24 h	ms ²	7,950	0,005	6,516	0,011
HF/LF 24 h	-	0,010	0,921	0,000	1,000
pNN50 24 h	ms	11,315	0,001	9,594	0,002
RMSSD	ms	13,414	0,000	11,530	0,001
SD 24 h	ms	8,148	0,004	6,635	0,010
TI 24 h	ms	6,557	0,010	5,240	0,022
TP Tag	ms ²	15,743	0,000	13,688	0,000
VLF Tag	ms ²	11,062	0,001	9,335	0,002
LF Tag	ms ²	13,231	0,000	11,324	0,001
HF Tag	ms ²	7,787	0,005	6,351	0,012
HF/LF Tag	-	0,249	0,618	0,053	0,818
TP Nacht	ms ²	4,026	0,045	3,029	0,082
VLF Nacht	ms ²	5,916	0,015	4,683	0,031
LF Nacht	ms ²	0,888	0,346	0,458	0,499
HF Nacht	ms ²	0,638	0,425	0,275	0,600
HF/LF Nacht	-	0,246	0,620	0,050	0,823

Tbl. 3-33: Effekte einer Veränderung des Body Mass Index (BMI) auf die autonome Regulation im Chi-Square-Test (38 Adipositas- und 26 Anorexia nervosa-Patienten, insges. n = 64). Vagusparameter sind blau unterlegt. Signifikante P-Werte (Sig) sind fett gedruckt.

	BMI		
	Yates Kontinuitätskorrektur Chi Quadrat	Pearson R	Signifikanz
Herzfrequenz 24 h	0,000	0,298*	0,026
Herzfrequenz Nacht	0,000	0,332*	0,012
Herzfrequenz Tag	0,002	0,242	0,070
HF Power 24 h	0,011	-0,244	0,067
HF Power Tag	0,012	-0,161	0,237
LF Power 24 h	0,006	-0,248	0,054
LF Power Tag	0,001	-0,221	0,102
Max. Herzfrequenz	0,018	0,222	0,085
Min. Herzfrequenz	0,000	0,288*	0,025
pNN50 24 h	0,002	-0,248	0,062
pNN50 Nacht	0,002	-0,283*	0,033
RMSSD	0,012	-0,25	0,054
SDNN	0,009	-0,327*	0,010
SD Tag	0,000	-0,226	0,091
Triangle Index Tag	0,001	-0,201	0,133
Total Power 24 h	0,002	-0,25	0,052
Total Power Tag	0,000	-0,24	0,072
VLf Power 24 h	0,012	-0,211	0,103
VLf Power Nacht	0,030	-0,155	0,254

Tbl. 3-34: Signifikanzen der Korrelation von Delta HRV-Parameter mit Delta BMI im Yates kontinuieritätskorrigierten Chi-Quadrat- und Pearson-Test. Pearson R = Korrelationskoeffizient r, */rot Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant bzw. */grün auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) schwach signifikant

Bei der bivariaten Korrelationsanalyse werden Korrelationskoeffizienten nach Pearson und ein p-Wert für die zweiseitige Signifikanz herausgegeben (vgl. Tbl. 3-34 und Tbl. A-7). Mit einem p-Wert kleiner als das Signifikanzniveau von 0,05 kann ein Zusammenhang zwischen der Änderung des BMI und der Änderung der HRV-Parameter minimale Herzfrequenz ($p = 0,025$, $n = 60$, $r = 0,288$), SDNN ($p = 0,01$, $n = 61$, $r = -0,327$), pNN50 Nacht ($p = 0,033$, $n = 57$, $r = -0,283$), NN 24 Stunden ($p = 0,014$, $n = 56$, $r = -0,328$), Herzfrequenz Nacht ($p = 0,012$, $n = 56$, $r = 0,332$) und Herzfrequenz 24 Stunden ($p = 0,026$, $n = 56$, $r = 0,298$) nachgewiesen werden. Für die HRV-Parameter SDANN ($p = 0,009$, $n = 60$, $r = -0,333$) und NN Nacht ($p = 0,004$, $n = 56$, $r = -0,375$) im Vergleich zu delta BMI

sind die Korrelationen auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant (vgl. Tbl. A-7). Hingegen ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Δ BMI und Δ Herzfrequenz am Tag oder der Total Power bzw. deren einzelne Frequenzbereiche. Die größten Effektstärken für Korrelationen mit Δ BMI können für die Änderung des globalen HRV-Parameters SDNN (Δ SDNN: $r = -0,327$, $p = 0,010$) und Δ nächtliche Herzfrequenz ($r = +0,332$, $p = 0,012$) als mittelstark¹ ermittelt werden.

Anhand der Punktediagramme Abbildung 3-13 und Abbildung 3-14 lassen sich optisch lineare Zusammenhänge zwischen Δ Herzfrequenz (24 h bzw. nachts) und Δ BMI vermuten. Allerdings fallen viele Ausreißer auf, so dass die Anfertigung einer Regressionsgerade, um die Hypothese eines linearen Zshg. von Δ Herzfrequenz abhängig von Δ BMI näher zu untersuchen, nicht möglich ist (s. Kap. 2.3.2). Für Δ nächtliche Herzfrequenz errechnet sich beispielsweise anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ($r = 0,332$) durch Quadrierung das Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0,110$. Mögliche Gründe für diese statistische Schwäche sind Ausreißer in den Rohdaten (vgl. Abbildung 3-16) sowie die kleine Stichprobengröße aus zwei unterschiedlichen Untergruppen (AN $n = 26$, Adipositas $n = 38$) mit gegenläufigen Veränderungen. Zur statistischen Überprüfung der Hypothese, dass die Änderung des BMI (als unabhängige Variable) Einfluss auf die HRV (als abhängige Variable) übt, bedarf es einer größeren Studienpopulation mit vergleichbar großen Untergruppen und äquivalenten Untersuchungsabständen (vgl. Kap. 4.5).

Das tendenzielle Cluster in gegensätzlichen Quadranten kann auch anhand der Abbildung 3-15 (Δ RMSSD) und Abbildung 3-16 (Δ SDNN) für Anorexia nervosa und Adipositas erkannt werden: der BMI der Magersüchtigen steigt, während die HRV fällt. Umgekehrt fallen die Adipösen auf ein niedrigeres BMI-Niveau und steigern ihre HRV-Werte.

¹ nach Cohen 1992. [49]

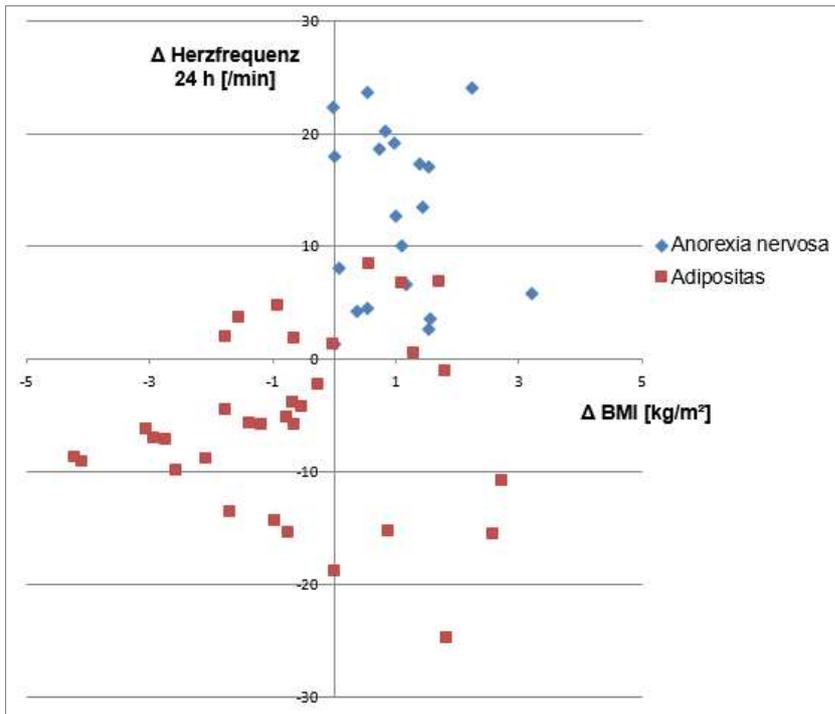


Abbildung 3-13: Punktediagramm aus den Veränderungen von BMI und der mittleren Herzfrequenz in 24 h von Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot).

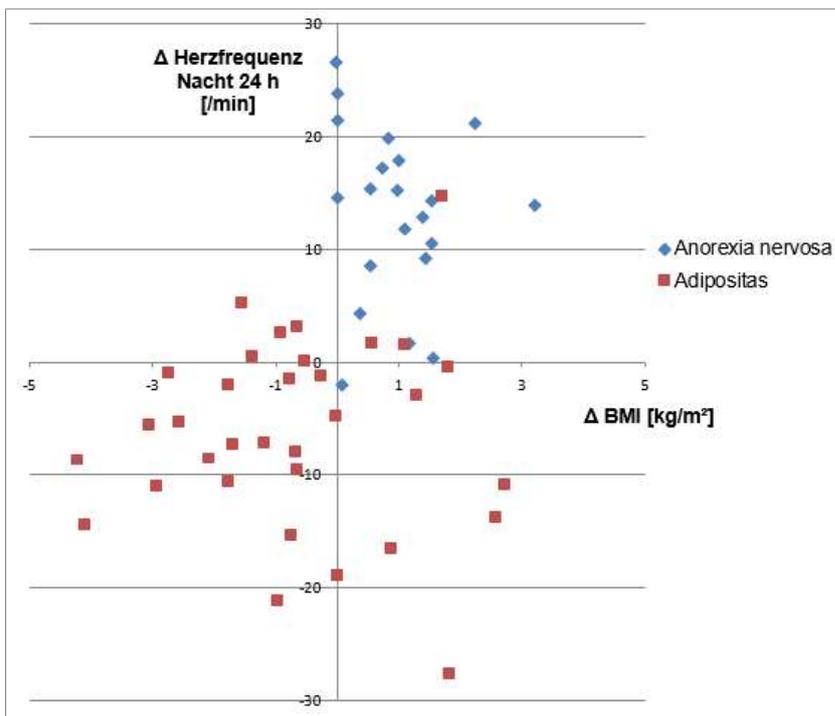


Abbildung 3-14: Punktediagramm aus den Veränderungen von BMI und der nächtlichen Herzfrequenz in 24 h von Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot).

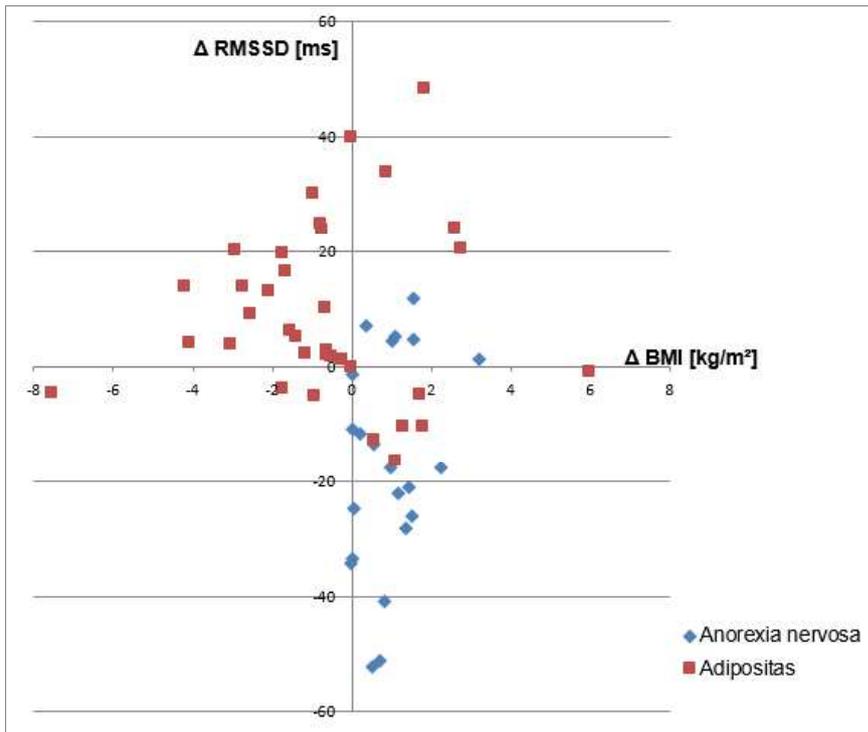


Abbildung 3-15: Punktediagramm aus den Veränderungen von BMI und RMSSD der Gruppen Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot).

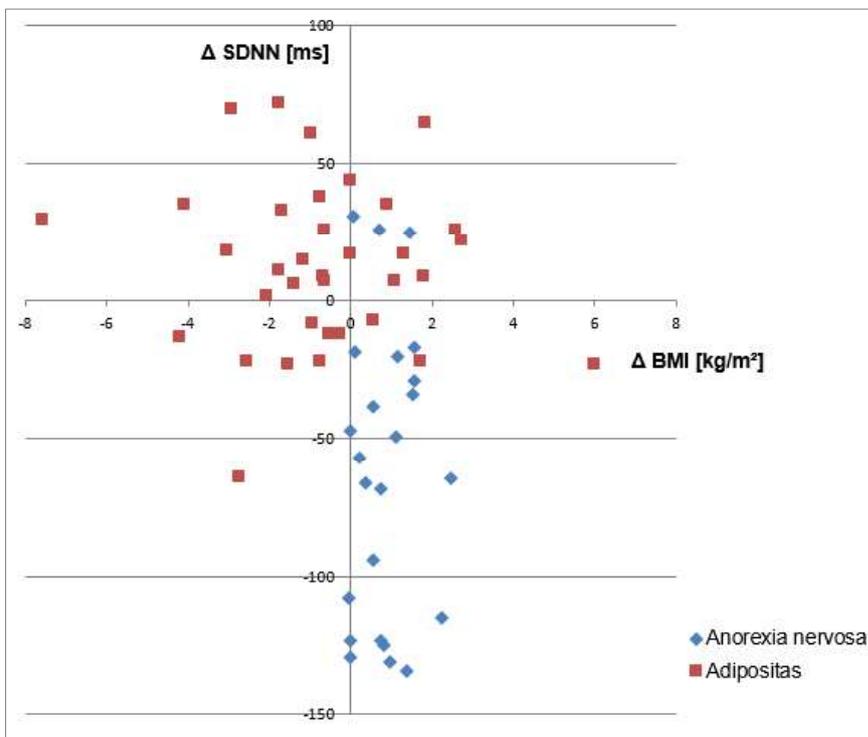


Abbildung 3-16: Punktediagramm aus den Veränderungen von BMI und SDNN der Gruppen Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot).

Neben den o. g. Ergebnissen der bivariaten Korrelationsanalyse mit Δ BMI wurden auch die Änderungen aller HRV-Parameter untereinander sowie zu metabolischen Parametern auf Korrelation getestet (s. Anhang Tbl. A-8 und Tbl. A-9).

Es kann eine hohe Korrelation zwischen Δ nächtlicher Herzfrequenz und Δ SDNN in der Delta-Verlaufsuntersuchung ($r = -0,832$, $r^2 = 0,69$, $p < 0.001$) nachgewiesen werden². Eine HRV-Abnahme durch therapeutische Kalorienzufuhr geht mit einer Herzfrequenzzunahme einher und umgekehrt.

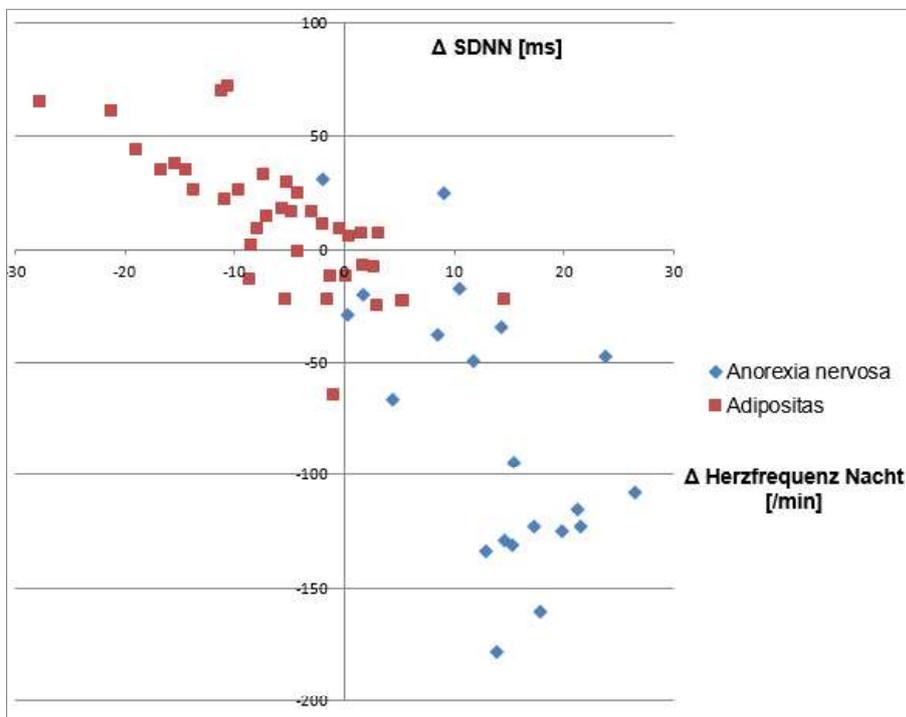


Abbildung 3-17: Punktediagramm aus den Veränderungen von Herzfrequenz Nacht und SDNN der Gruppen Anorexia nervosa (blau) und Adipositas (rot)

Hohe Korrelationen ergeben sich u. a. auch für Δ TP 24 h und Δ VLF 24 h ($r = 0,889$ **, $p < 0,000001$) sowie für Δ Insulin und einige HRV-Parameter (vgl. Tbl. A-8 und Tbl. A-9).

² vgl. Dippacher et al. 2014. [62]

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Von Interesse ist zudem der physiologische Alterseffekt auf die HRV (vgl. Kap. 1.2.1.1, S. 19). Anhand der Untersuchung gesunder Kinder und Jugendliche³ kann für das mittlere Alter von $7,59 \pm 0,78$ Jahren (Altersgruppe 6–10 Jahre) eine Zunahme der globalen HRV (SDNN) von $6,46$ ms jährlich im mittleren Zeitraum von fünf Jahren angenommen werden. Bis zum mittleren Alter von $12,6 \pm 1,8$ Jahren (Altersgruppe 10–16 Jahre) entspricht dies einem HRV-Zuwachs von $4,6$ % pro Jahr. Näherungsweise lässt sich diese prozentuale, statistisch zu erwartende HRV-Erhöhung aus den Daten eines Normkollektivs auf die in dieser Arbeit untersuchten Delta-Gruppen übertragen. Für den Zeitraum von $24,4$ Tagen, korrespondierend zur AN-Subgruppe, macht dieser Alterseffekt ca. $0,4$ % aus. In den Ergebnissen vor und nach Intervention der vorliegenden Untergruppen lag eine HRV-Erniedrigung von absolut $259,8$ auf $188,8$ ms ($27,3$ %) für AN vor. Für die Adipositas-Subgruppe konnte eine HRV-Erhöhung um ca. $8,6$ % (vorher $136,4$ ms, nachher $148,2$ ms) in ca. $8,5$ Monaten nachgewiesen werden (vgl. Abbildung 3-18).

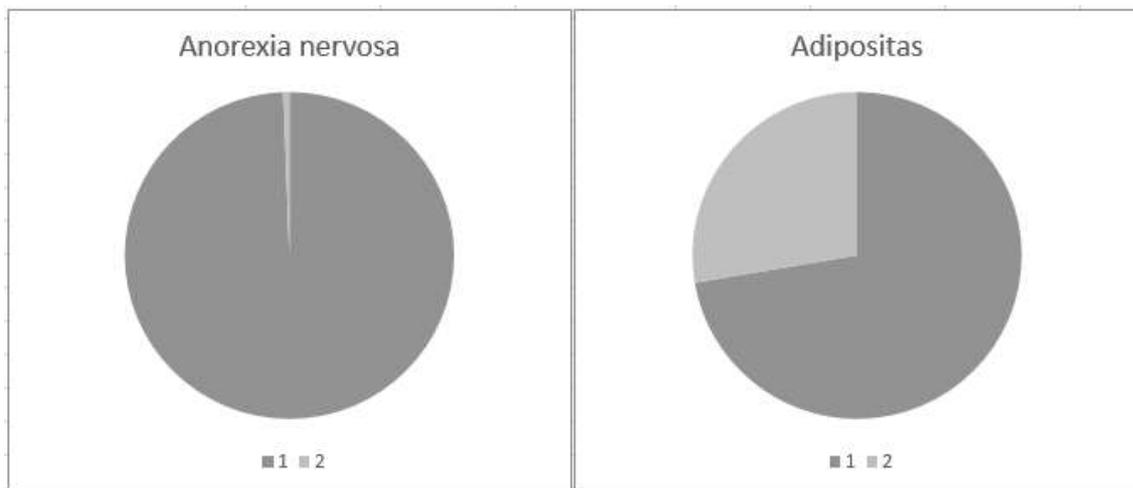


Abbildung 3-18: Absolute SDNN-Änderung im Kreisdiagramm: Anteil des physiologisch zu erwartenden Alterseffekts (hellgrau, 2) am aus einer Intervention gewonnenen Therapieeffekt auf die HRV-Änderung (dunkelgrau, 1) bei Anorexia nervosa und Adipositas.

³ Nach Bock et al. 2013. [32]

Für die untersuchte Adipositas-Gruppe resultiert demnach auch unter Berücksichtigung des zu erwartenden Alterseffektes auf die HRV (3,26 %) eine HRV-Zunahme (7,3 ms versus 11,8 ms absolut). Bei AN nimmt die HRV ab (absolut -71 ms). Ein für den geringen Untersuchungszeitraum zu erwartender Alterseffekt über + 0,4 % würde die erzielte HRV-Abnahme verhältnismäßig sogar geringfügig steigern. Dieser Sachverhalt ist jedoch grafisch in Abbildung 3-18 nicht dargestellt.

Die Korrelation zu Δ Alter war für die Mehrzahl der Δ HRV-Parameter hoch signifikant (vgl. Tbl. A-7), wobei positive Korrelationen aufgrund des physiologischen Alterseinflusses plausibel sind. Es fallen negative Korrelationen zwischen Δ Alter und Δ BMI, Δ BMI-Perzentile und den Änderungen der Herzfrequenzvariabilitäts-Parameter auf (s. Kap. 4.1.1).

4 Diskussion

4.1 Körpergewichtsregulation und autonomes Nervensystem

Anorexia nervosa (AN) und Adipositas sind durch autonome Regulationsstörungen gekennzeichnet, die im Kontext eines großen Einflusses der Ernährung auf das autonome Nervensystem (ANS) stehen. Bei der Untersuchung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter (HRV-Parameter) von Kindern mit AN fielen hoch signifikant erniedrigte Herzfrequenzen ($p < 0,001$), bei adipösen Kindern hoch signifikant erhöhte Herzfrequenzen ($p < 0,001$) im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe auf. Diese Unterschiede gingen einher mit einer Erhöhung der globalen HRV bei Anorexia nervosa ($p < 0,001$) und signifikant erniedrigter HRV bei adipösen Kindern ($p < 0,001$). Insbesondere in der Nacht waren die Herzfrequenzen bei Adipositas erhöht, wodurch eine Erniedrigung der SDNN resultierte. Die SDNN wird als einfach zu errechnender HRV-Parameter von allen LZ-EKG-Systemen angegeben. Sie repräsentiert die Gesamtvariabilität der HRV in der Time Domain Analyse und entspricht der Total Power in der Fast Fourier Analyse. Zudem korreliert die globale HRV (SDNN) mit der nächtlichen Herzfrequenz [62].

Diese international publizierten Arbeiten über den Zusammenhang der Ernährung mit dem autonomen Nervensystem wurden grafisch in Abbildung 4-1 (vgl. auch Abbildung A-12) zusammengefasst. Das mittels Fast Fourier Analyse ermittelte Powerspektrum der HRV zeigt, dass sich mit zunehmender Kalorienzufuhr die Gesamtvariabilität (Total Power) und parallel dazu die einzelnen Frequenzbereiche (Very Low-, Low- und High Frequency Power), beginnend bei Kindern mit AN und endend bei adipösen Kindern mit metabolischem Syndrom, halbieren und die Herzfrequenzen um ca. 50 % ansteigen. Die Tbl. unter der Abbildung zeigt, dass das Verhältnis HF zu LF – gewöhnlich als Parameter der autonomen Balance gewertet – sich überwiegend nicht signifikant verändert⁴. Der Abfall der totalen HRV (TP) bei Adipositas bzw. deren Zunahme bei AN betrifft vor allem die very low frequency (VLF). Die

⁴ Ausnahme: Anorexia nervosa HF/LF $\bar{x} = 0,71 \pm 0,28$ vs. gesunde Kontrolle $\bar{x} = 0,56 \pm 0,19$, $p = 0,025$.

Befunde stützen die bestehende Uneinigkeit bei der Zuordnung einzelner HRV-Parameter zu sympathischen oder parasympathischen Einflüssen. [30] VLF scheint am ehesten unabhängig von Einflüssen des Sympathikus und Parasympathikus zu sein. Eine Verbindung des VLF-Bereiches zum metabolischen Zustand ist demzufolge zu erwarten (vgl. Abbildung 2-2). Es bleibt fraglich, ob der Anstieg der Herzfrequenz ausschließlich durch den Verlust der Vagusaktivität verursacht wird. Vielmehr ist der Abfall der Total Power durch den Abfall der Very Low Frequency Power (ΔTP 24 h und ΔVLF 24 h: $r = 0,889^{**}$, $p < 0,000001$) bedingt, die sich umgekehrt proportional zur Thermogenese (vgl. Kap. 4.3.1, 2.2.1.2 und 1.1) verhält.

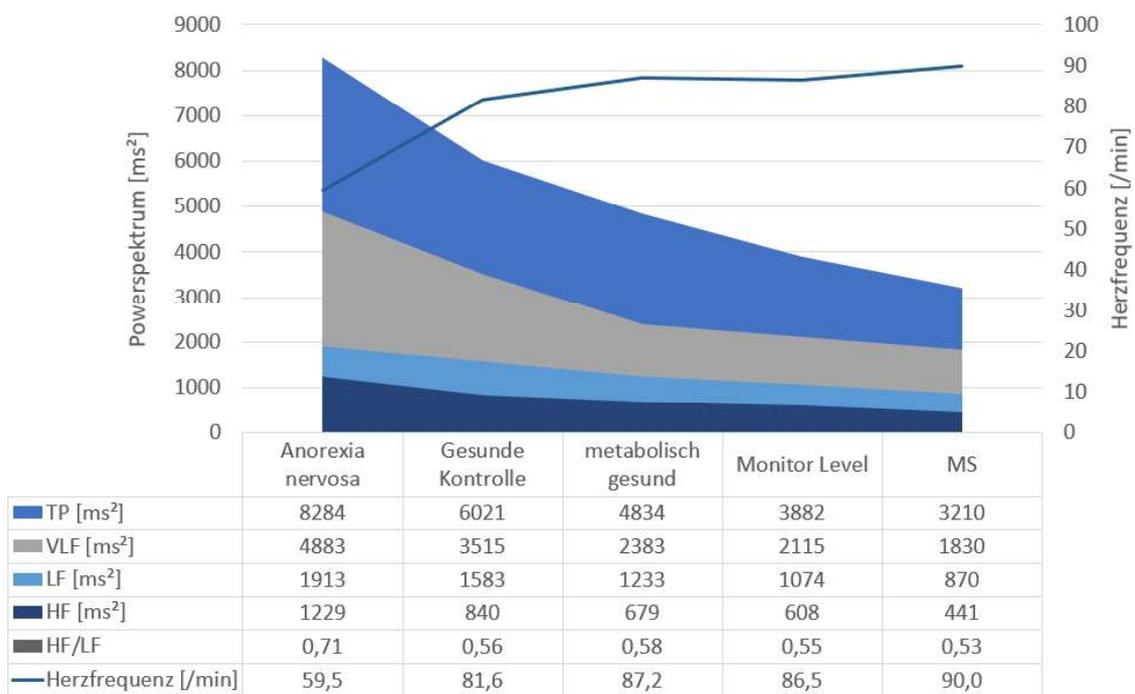


Abbildung 4-1: Powerspektrum und Herzfrequenz von Anorexia nervosa, gesunder Kontrolle (n = 82), Übergewicht/Adipositas (metabolisch gesund, Monitor-Level, Metabolisches Syndrom) mit tendenziellem Abfall der HRV und Zunahme der Herzfrequenz von links (Anorexia nervosa) nach rechts (Adipositas mit Metabolischem Syndrom) bei konstantem HF/LF-Verhältnis. Modifiziert nach Buchhorn 2016⁵, vgl. Abbildung A-12.

⁵ Buchhorn, R. (2016): Powerspektrum, eigene Originalabbildung, unveröffentlicht. Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin.

4.1.1 Effekte von Körpergewichtsveränderungen auf das autonome Nervensystem

Durch die Analysen von Ernährungsinterventionen bei adipösen und anorektischen Kindern und Jugendlichen lässt sich ein pathophysiologisches Modell über die Veränderungen des Körpergewichts im Zshg. mit dem autonomen Nervensystem ableiten. Es konnte gezeigt werden, dass nicht das absolute Körpergewicht bzw. BMI (respektive BMI-Perzentil) per se, sondern die Änderung der Kalorienzufuhr Einfluss auf das ANS hat. [62] Die Darstellung der zwei Gruppen Adipositas und Anorexia Nervosa jeweils vor und nach Ernährungsintervention bildet ein Cluster-artiges Muster hinsichtlich der HRV-Veränderungen ab (s. Abbildung 3-13–Abbildung 3-16).

In der Adipositas-Gruppe wurden adipöse Kinder im Rahmen des KIDS-Schulungsprogramms verfolgt, die über 6 Monate Ernährungsberatung, Sportinterventionen und/oder Omega-3-Fettsäuren erhielten. Die AN-Gruppe setzte sich aus 26 Patienten zusammen, die ca. vier Wochen stationär ernährt wurden und durchschnittlich 2,4 kg Gewicht (initial $\bar{x} = 38,4 \pm 7,2$ kg, dann $\bar{x} = 40,8 \pm 6,4$ kg) zugenommen haben. Entsprechend war für diese Gruppe ein Sprung auf der Perzentilenkurve für Gewicht (von P 9 auf P 12) zu verzeichnen. Es wurden die Veränderungen der HRV-Parameter mittels zweier LZ-EKG-Aufzeichnungen vor und nach der jeweiligen Ernährungsintervention untersucht. Gleichzeitig zur Gewichtszunahme bei AN konnte ein signifikanter Wandel der Herzfrequenz, die im Mittel um $13,5 \pm 8,5$ Schläge pro Minute anstieg, beobachtet werden – als Ausdruck der veränderten autonomen Regulation (SDNN $\bar{x}_1 = 260 \pm 69,4$ ms vs. $\bar{x}_2 = 189 \pm 59,9$ ms; TP $\bar{x}_1 = 8284 \pm 2992,3$ ms² vs. $\bar{x}_2 = 6220 \pm 2948,5$ ms²). Im zirkadianen Verlauf betrachtet fällt ein Abfall der HRV-Werte in der Nacht auf, während die Herzfrequenz nachts ansteigt (Herzfrequenz Nacht von $\bar{x} = 47 \pm 6,3$ /min auf $\bar{x} = 60 \pm 9,6$ /min). Der Abfall der nächtlichen Herzfrequenzvariabilität beruht demnach auf einer Reduktion der nächtlichen Vagusaktivität (HF Nacht $-303,5$ ms²; NN Nacht $-257,8$ ms; pNN50 $-13,1$ Prozentpunkte; RMSSD Nacht $-16,1$ ms). Gegensätzliche Veränderungen konnten bei der Adipositas-Gruppe beobachtet werden, welche einen generellen, jedoch nicht signifikanten Rückgang des BMI erzielten (BMI Perz. p = 0,099).

Für die statistische Auswertung von Verlaufsmessungen der 24 h-HRV vor und nach unterschiedlichen Ernährungsinterventionen wurden die Änderungen der HRV-Messwerte verglichen und auf Korrelation getestet. Das Ergebnis erbrachte einen positiven Zusammenhang der Veränderung des BMI mit der Veränderung der HRV ($r = -0,327$ für SDNN, $r = 0,332$ für Herzfrequenz). Eine Änderung der Kalorienzufuhr ging mit einer gegensätzlichen Änderung der HRV einher.

In diesen Untersuchungen zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen Δ HRV und Δ nächtlicher Herzfrequenz ($r = -0,832$, $r^2 = 0,69$, $p < 0,001$). Adipöse Kinder streben während einer Gewichtsreduktionsmaßnahme in Richtung einer höheren HRV und niedrigerem Ruhepuls. Die Gruppe der Magersüchtigen befindet sich anfangs am entgegengesetzten Pol, nämlich ausgeprägter HRV und Bradykardie, und nähert sich unter Kalorienzufuhr der Ausgangsposition der Übergewichtigen an. Die gegenläufigen Therapiewege von Anorexia nervosa auf der einen und Adipositas auf der anderen Seite verfolgen die gleiche Zielrichtung: das Erreichen einer ausgewogenen HRV (vereinfacht dargestellt in Abbildung 4-2).

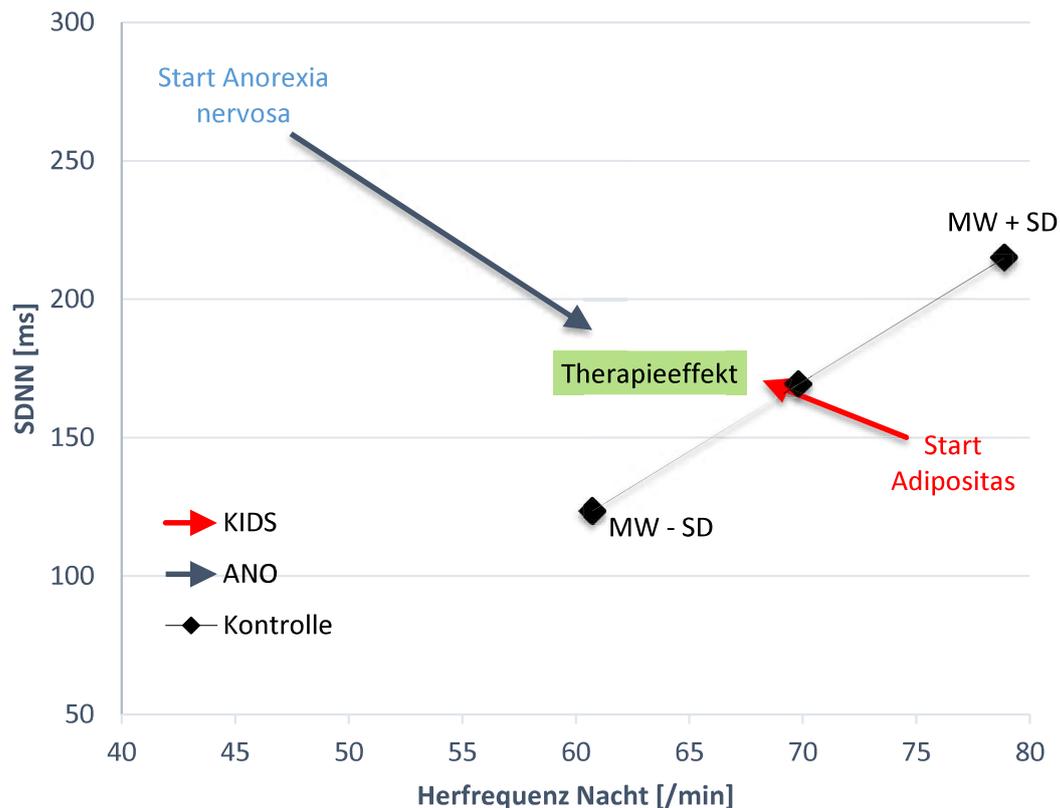


Abbildung 4-2: Therapieeffekt durch Kalorienzufuhr oder -reduktion auf die nächtliche Herzfrequenz (x-Achse) und die SDNN (y-Achse) am Beispiel von Anorexia nervosa (ANO) und Adipositas (exemplarisch KIDS). Die schwarzen Punkte repräsentieren den Normbereich der gesunden Kontrolle als $MW \pm SD$ ohne zeitlichen Aspekt. Die Startpunkte (vor Therapiebeginn) und die Richtung der Veränderung von SDNN und nächtlicher Herzfrequenz sind für Adipositas nach 6 Monaten Kalorienreduktion (rot) und ANO nach ca. 4 Wochen Kalorienzufuhr (blau) in Pfeilform dargestellt. Der Therapieeffekt (grüner Bereich) betont die Verbesserung der HRV-Parameter in Richtung Kontrolle. Die Länge des Pfeils spiegelt die Stärke der Veränderung wider, nicht den zeitlichen Verlauf.

Die signifikanten Ergebnisse des Chi²-Tests zusammen mit den Korrelationsergebnissen lassen folgende Interpretation zu: zwischen Δ BMI und Δ HRV gibt es einen Kausalzusammenhang. Offen bleibt, ob Δ BMI die Δ HRV beeinflusst oder umgekehrt, ob eine wechselseitige Beeinflussung vorliegt oder andere kausale Einflussvariablen existieren. [51] Die Hypothese, dass Δ BMI kausal Δ HRV beeinflusst im Sinne einer Ursache-Wirkungs-Beziehung wurde statistisch nicht untersucht. [51] Insgesamt scheint plausibel, dass die Dynamik

des BMI eine Änderung der HRV-Parameter, insbesondere der Herzfrequenz, bewirkt und nicht umgekehrt.

Der Alterseffekt auf die HRV, die bekanntermaßen vom Alter abhängt, ist dabei offensichtlich weniger bedeutend als der BMI-Effekt (vgl. Kap. 1.2.1.1, S.19 und Abbildung 3-18). Im Verhältnis des BMI- zum Alterseffekt lässt sich ein höherer Einfluss der BMI-Änderung auf die HRV ableiten. Im Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Messung ist demnach der Anstieg der HRV nicht rein altersbedingt, u. a. auch aufgrund des kurzen Untersuchungszeitraums. Die in Kap. 3.3 (S. 142) genannten teilweise negativen Korrelationen zwischen Δ Alter und einigen Δ HRV-Parametern sowie Δ BMI und Δ BMI-Perzentile lassen sich vermutlich durch die unterschiedlichen Gruppengrößen mit Dominanz der adipösen Kinder und Jugendliche erklären ($n = 38 > n = 26$). Durch den Einfluss der Ernährungsumstellung mit Körpergewichtsreduktion, bei gleichzeitiger physiologischer Zunahme der Körpergröße, konnte ein Abfall des BMI und der BMI-Perzentile beobachtet werden. Diese Tendenz zur Gewichtsabnahme, mit Abfall der Herzfrequenz und Erhöhung der Gesamt-HRV, spiegelt sich somit in den Ergebnissen wider. Die konträren Veränderungen der kleineren AN-Untergruppe bilden sich hingegen nicht ab.

Bisher haben alle Autoren nur den hochsignifikanten inversen Zusammenhang des BMI mit der Herzfrequenzvariabilität beschrieben, da sie entweder übergewichtige mit normalgewichtigen Personen oder Magersüchtige mit normalgewichtigen Personen verglichen haben. Diese „Pseudokorrelationen“ gehen verloren, wenn man untergewichtige, gesunde Kinder mit einem BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ bzw. unter P3 – sog. Konstitutionelles Untergewicht, engl. constitutional Thinness [277, 74] – in die Analyse miteinbezieht. Der durchschnittliche BMI dieser dünnen, gesunden Kinder ($\bar{x} = 14,6 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$) [40] ist mit jenem der AN-Kinder vergleichbar ($\bar{x} = 14,38 \pm 1,57 \text{ kg/m}^2$). Diese dünnen, gesunden Kinder haben offensichtlich einen genetisch oder epigenetisch verursachten erhöhten Kalorienbedarf, da sie trotz des gleichen BMI eine niedrignormale HRV im 24 h-LZ-EKG haben. Bei normaler Kalorienzufuhr investieren sie inadäquat viel Energie in Thermogenese und Herzfrequenz.

4.1.2 Kernaussage des pathophysiologischen Modells: Der Einfluss der Ernährung auf das autonome Nervensystem

Aus einer Ernährungsumstellung resultierte ein autonomer Effekt in allen untersuchten Gruppen: eine Erhöhung des BMI führte zu einer Reduktion der HRV, während eine BMI-Erniedrigung zu einer Zunahme der HRV führte. Bei AN-Patienten wurde die vagotone Ausgangslage (HRV hoch und Herzfrequenz niedrig) durch Refeeding positiv beeinflusst. Durch die Kaloriensubstitution konnte eine Abnahme der HRV bzw. Zunahme der Herzfrequenz erzielt werden. Adipöse Kinder und Jugendliche erzielten spiegelbildlich durch Gewichtsabnahme eine Herzfrequenzreduktion. Nach Kalorienrestriktion war eine Zunahme der HRV erkennbar mit Abfall der Herzfrequenz.

Die Ernährung hatte einen normalisierenden Einfluss auf die HRV-Parameter. Dieser Effekt ist am ehesten auf eine Anpassung der intrinsischen Herzfrequenz an die veränderte Kalorienzufuhr zurückzuführen. Auch Raccach et al. beobachteten eine Herzfrequenzminimierung während einer niedrigkalorischen Diät von (adipösen) Kindern und Jugendlichen als Anpassungsreaktion an hypometabole Zustände. [249] Es kann angenommen werden, dass für jedes Individuum ein bestimmter Bereich der normokalorischen Ernährung physiologisch determiniert ist, bei dessen Über- oder Unterschreiten eine Anpassungsreaktion erfolgt, die eine Änderung der HRV bedingt.

In der Zusammenschau wird der biologische Sinn der Anpassung des autonomen Nervensystems an das Nahrungsangebot deutlich: Um das Körpergewicht soweit wie möglich vom Nahrungsangebot abzukoppeln, wird bei reduziertem Kalorienangebot (Hunger, Anorexia Nervosa) die Thermogenese und die Herzfrequenz reduziert, um eine übermäßige Gewichtsabnahme zu verhindern. Bei einem Nahrungsüberangebot (Adipositas) wird die Thermogenese und Herzfrequenz erhöht, um eine übermäßige Gewichtszunahme zu verhindern. Zur Deckung des erhöhten zellulären Energiebedarfs durch Thermogenese und den hyperdynamen Kreislauf bei metabolischen Syndrom wird vermehrt Insulin ausgeschüttet, was die signifikanten Korrelationen der Herzfrequenzvariabilität mit den Nüchtern Insulinwerten erklärt (TP 24 h: $r = -0,375^*$, $p = 0,013$; VLF 24 h: $r = -0,296$; $p = 0,057$; LF 24 h: $r = -0,362^*$; $p = 0,017$).

Zusammenfassend ist in Abbildung 4-3 (physiologisch) und Abbildung 4-4 (pathophysiologisch) das Zusammenwirken der Gegenspieler Sympathikus und Parasympathikus in unterschiedlichen metabolen Ausgangslagen dargestellt.

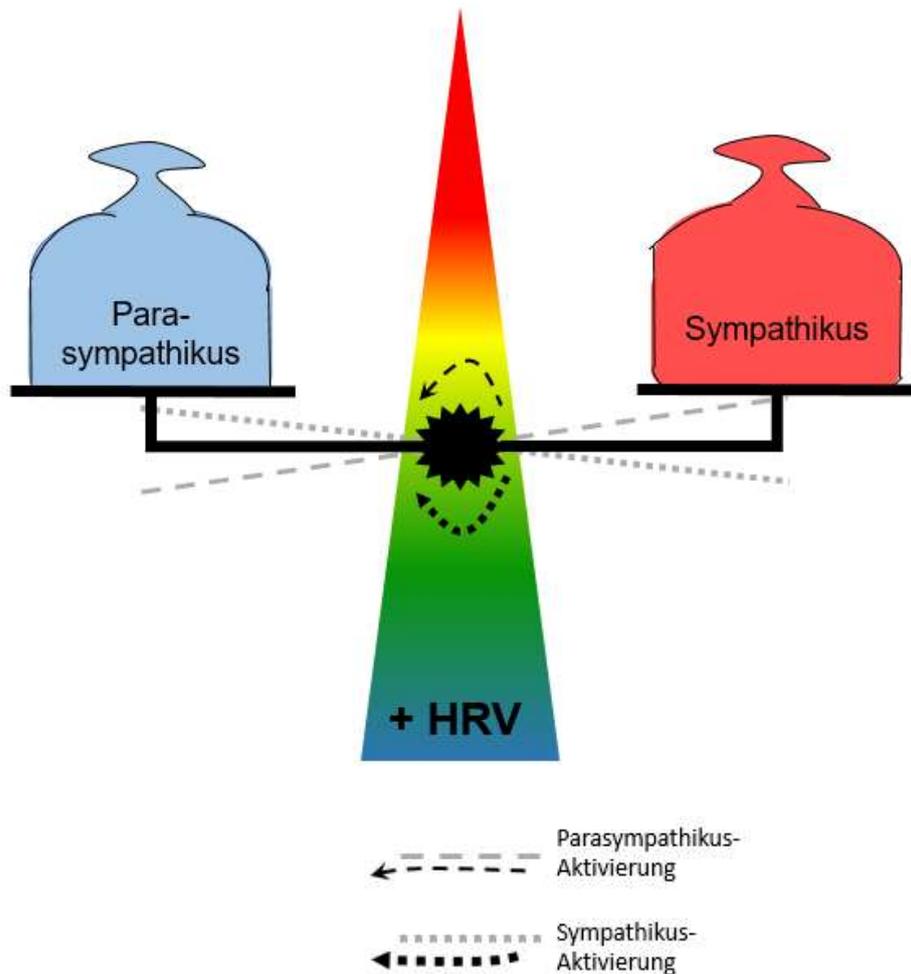


Abbildung 4-3: Physiologisches Modell der autonomen Regulation, illustriert als Waage. Im metabolen Normalzustand (Normalgewicht, adäquater Grundumsatz) kann das autonome Nervensystem nach Bedarf reguliert werden: es liegt eine gesunde Herzfrequenzvariabilität (HRV) vor. Ernährungseinflüsse bewirken eine vertikale Verschiebung (HRV als Farbverlauf – ausgewogen, gelbgrün) und Kippung der Waage horizontal (autonome Regulation – im Gleichgewicht, schwarz).

Im metabolen Normalzustand (vgl. Abbildung 4-3, Waage befindet sich vertikal in der gelbgrünen Mitte) kann das ANS nach Bedarf adäquat reguliert werden (Waage im Gleichgewicht). Die Steuerung von Sympathikus und Parasympathikus erfolgt durch Änderung der Masse der Gewichtssäcke und

konsekutiver Kippung der Waage. Körpergewicht und Grundumsatz als metabolische Parameter liegen im Normbereich (nicht abgebildet). Abgelesen werden kann dieser physiologische Zustand anhand der HRV.

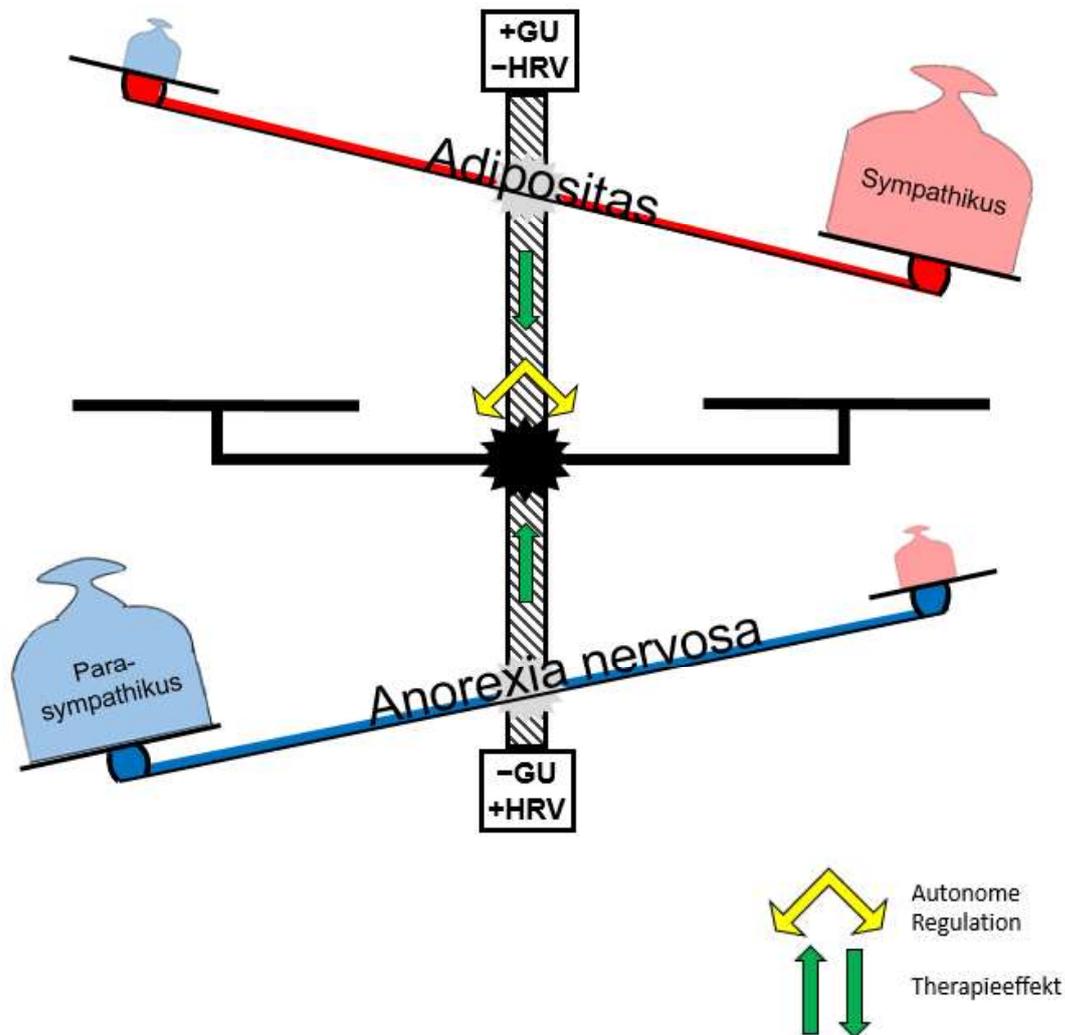


Abbildung 4-4: Pathophysiologisches Modell autonomer Regulationsstörungen bei Anorexia nervosa und Adipositas, sympatho-vagale Imbalance illustriert als Waage. Metaboler Zustand ist auf vertikaler Achse verschoben (Kalorienzufuhr bedingt Änderungen von Grundumsatz und Körpergewicht). GU = Grundumsatz, HRV = Herzfrequenzvariabilität.

Das sympatho-vagale Ungleichgewicht (vgl. Abbildung 4-4) bei Adipositas und Anorexia nervosa ist als schiefe, gekippte Waage in der Horizontalen illustriert. Die hyperkalorische Ausgangslage (metaboler Ausgangszustand nach oben auf Vertikalachse verschoben) bei Adipositas ist sympathoton dysreguliert (rot),

während spiegelbildlich Anorexia nervosa als aus dem Gleichgewicht geratene Waage mit Parasympathikusdominanz (blau) im unteren metabolen Bereich dargestellt ist.

Eine Intervention (grüne Pfeile) mit hochkalorischer Ernährung bewirkt neben der Zunahme von Körpergewicht und Grundumsatz (+GU) einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz (HRV-Abnahme) bei Anorexia nervosa. Durch Nahrungsreduktion hingegen fallen sowohl Grundumsatz als auch Herzfrequenz (HRV-Zunahme) bei Adipositas ab. Der Therapieeffekt aus einer Ernährungsumstellung wird durch Verschiebung auf der Vertikalen verdeutlicht und bewirkt gleichzeitig eine Normalisierung der autonomen Balance (waagrecht).

4.2 Beispiel Adipositas: Die autonome Regulationsstörung als Ursache kardiovaskulärer Erkrankungen im Langzeitverlauf

Durch dieses pathophysiologische Verständnis der Anpassung des autonomen Nervensystems an das Nahrungsangebot werden Folgeerkrankungen dieses primär sinnvollen biologischen Prinzips verständlich. Dies betrifft insbesondere das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Adipositas.

In der Adipositas-Gruppe konnte im Vergleich zur gesunden Kontrolle eine signifikant reduzierte HRV nachgewiesen werden. Diese Beobachtung deckt sich mit vielen Studien, die darin einen frühen kardiovaskulären Risikofaktor sehen. [24, 260, 303] Tascilar et al. beobachteten 2011 eine HRV-Reduktion bei adipösen Kindern ($n = 30$, $\bar{x} = 11,0\text{--}11,6 \pm 2,0\text{--}2,9$ Jahre) und postulierten einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Adipositas und autonomer Regulationsstörung. [295] Insbesondere der nächtliche Anstieg der Herzfrequenz und der Abfall aller Frequenzen in der HRV-Frequenzanalyse repräsentieren die autonome Regulationsstörung bei adipösen Kindern und Jugendlichen.

Das Adipositas-Schulungsprogramm KIDS hatte einen nicht signifikanten, aber moderaten Effekt auf den Body Mass Index. Nach 6 Monaten war der Body Mass Index von P 99 ($\bar{x} = 98,75 \pm 1,66$) auf P 96 ($\bar{x} = 96,42 \pm 4,52$) nicht signifikant abgefallen ($p = 0,099$). Dagegen hatten sich die HRV-Parameter mittlere Herzfrequenz ($\bar{x}_1 = 86,5 \pm 8,06$, $\bar{x}_2 = 80,6 \pm 6,39$ /min, $p = 0,011$), SDNN ($\bar{x}_1 = 150,0 \pm 33,63$, $\bar{x}_2 = 170,6 \pm 40,9$ ms, $p = 0,033$) und der Vagusparameter RMSSD ($\bar{x}_1 = 39,7 \pm 9,83$, $\bar{x}_2 = 47,2 \pm 9,46$ ms, $p = 0,013$) zum Teil hochsignifikant verbessert. Durch Ernährungsintervention kann ein Trend zu einer HRV-Zunahme in der HRV-Frequenzanalyse abgeleitet werden. Dabei zeigte sich eine Verbesserung aller HRV-Parameter mit Ausnahme des HF/LF-Quotienten, welcher unverändert blieb.

Das Maximum des HRV-Verlustes fand bei allen adipösen Kindern – auch mit metabolischem Syndrom – über die Nachtstunden statt. Obschon tagsüber körperliche Bewegung und Aktivität erfolgt, scheint dies keine prompte HRV-Änderung zu bewirken. Vielmehr könnten neuroendokrine Veränderungen eine Rolle spielen. [266]

Es ist davon auszugehen, dass bei kalorischer Überversorgung unabhängig von der sympatho-vagalen Balance die intrinsische Herzfrequenz im Rahmen der metabolischen Anpassung erhöht ist. Diese hypermetabole Regulation wird durch Normalisierung der Kalorienzufuhr unabhängig vom Body Mass Index aufgehoben und normalisiert. Diese Beobachtung steht im Konsens mit Ergebnissen eines Gewichtsreduzierungsprogramms von Mazurak et al. 2016, in dem eine Veränderung der autonomen Aktivität adipöser Kinder in Richtung parasympathischer Dominanz induziert wurde, ohne jedoch die vegetative Antwort auf Stresssituationen zu beeinflussen. Die Hypothese, dass Übergewicht und eine massive Gewichtszunahme durch eine gestörte parasympathische Regulation gefördert wird, wurde dadurch unterstützt. [192]

4.2.1 Das autonome Nervensystem beim Metabolischen Syndrom

Die metabolischen Parameter der Adipositas Gesamtgruppe wurden zur Einteilung in die drei Gruppen des Metabolischen Syndroms erhoben, um die Kinder und Jugendliche in Bezug auf die Entwicklung bzw. Manifestation eines Metabolischen Syndroms, definiert nach der IDEFICS-Studie [8], in metabolisch gesund, gefährdet oder interventionsbedürftig aufzuteilen. Die Zugehörigkeit zu den Risikogruppen Monitor- und Action-Level war demnach gleichbedeutend mit einem metabolischen Syndrom. [8] Weder Taillenumfangs- oder Größenperzentile, Blutdruck, Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL oder HOMA-Index stellten sich als isoliert betrachteten Parameter mit prädiktivem Charakter heraus. Die HRV-Analyse ließ eine Abfolge unter den Gruppen erkennen, wobei von metabolisch gesund über Monitor-Level bis hin zu Action-Level sukzessiv schlechtere HRV-Werte gemessen wurden. In der Action-Level-Gruppe konnte analog der Einstufung als interventionsbedürftig anhand der metabolischen Parameter auch ein hoch signifikanter Abfall aller Frequenzparameter der HRV im 24 h-LZ-EKG gesichert werden.

Dies bestätigt die Ergebnisse der prospektiven Studie von Rodríguez-Colón et al. 2015 in der Penn-State-Children-Kohorte. [261] Es wurden die HRV-Daten und Stoffwechselfparameter von 421 Adoleszenten über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 7,7 Jahren untersucht. Gesunde Jugendliche mit

höherem Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms (definiert nach einem bestimmten Score-System) wiesen bereits eine reduzierte HRV und höhere mittlere Herzfrequenzraten auf. Dies impliziert eine nachteilige Assoziation zur autonomen Modulation am Herzen, bedingt sowohl durch die allgemeinen, metabolischen Veränderungen bei Adipositas, als auch durch die einzelnen Komponenten des Metabolischen Syndroms. [261] Im Konsens mit der Penn-State-Kohorte sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit für erniedrigte HRV-Raten und erhöhte Herzfrequenzen beim metabolischen Syndrom. Bei vermeintlich gesunden Jugendlichen fanden sich erniedrigte HRV-Werte als Prädiktor eines ungünstigen Einflusses auf die autonome Regulation und Risiko für ein Metabolisches Syndrom. [261]

Mittels sekundärer Analyse prospektiver Daten von 1882 Teilnehmern aus der sog. Offspring-Kohorte aus der epidemiologischen Framingham Heart-Studie [132, 50] wurde das autonome Ungleichgewicht als entscheidender, früher Prädiktor für das metabolische Syndrom, kardiovaskuläre Ereignisse, Diabetes mellitus und die Gesamtmortalität charakterisiert. [330, 331] Die Framingham Offspring-Studie ist eine Longitudinalstudie über kardiovaskuläre Erkrankungen bei den Nachkommen der Originalteilnehmer der Framingham Heart-Studie-Kohorte. 1971 wurden erstmals 5135 Teilnehmer registriert, seither wird die Kohorte alle 3-4 Jahre untersucht. [78, 193] Wulsin et al. identifizierten daraus Teilnehmer ohne MS als Ausgangszeitpunkt der Analyse (1983-1987, 3. Untersuchung) und bewerteten den Zustand hinsichtlich MS nach 4, 8 und 12 Jahren erneut. [331, 330]

Im Vergleich zwischen den metabolisch gesunden, adipösen Kindern (*Non*) und den adipösen Kindern mit MS (*Monitor* und *Action* zusammengefasst) konnten signifikante Unterschiede des SBP ($p = 0,003$) und HOMA-Index ($p < 0,001$) nachgewiesen werden (s. Kap. 3.2.2.3). Es standen ausschließlich Daten von adipösen Kindern mit autonomer Dysfunktion zur Verfügung, daher ließ sich kein signifikanter Unterschied für die meisten HRV-Parameter, insbesondere SDNN, zwischen metabolisch gesund ($n = 12$) und Adipositas mit MS nachweisen. Für TP konnte allerdings bei den adipösen Kindern mit MS ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,024$), entsprechend einer stärker

ausgeprägten autonomen Dysfunktion. Die globale HRV (SDNN) war hingegen generell signifikant reduziert (Kontrolle $\bar{x} = 169,2 \pm 45,7$ ms vs. Adipositas Gruppe $\bar{x} = 133,8 \pm 33,4$ ms, $p < 0,001$), auch in der Gruppe der metabolisch gesunden, adipösen Kinder. Dies ist offensichtlich durch die kleinen Gruppengrößen bedingt.

In einer aktuellen Auswertung der Daten von 110 adipösen Kindern (BMI > 96 %) kann darüber hinaus zwischen autonom gesunden, adipösen Kindern ($n = 74$) und adipösen Kindern mit autonomer Dysfunktion ($n = 46$), d.h. reduzierter globaler HRV (SDNN), unterschieden werden. Im Vergleich zu den 74 autonom gesunden, adipösen Kindern ist die BMI-SDS bei den Kindern mit autonomer Dysfunktion signifikant etwas höher (BMI-SDS $2,6 \pm 0,6$ vs. $2,3 \pm 0,5$ kg/m²; $p = 0,004$). Die adipösen Kinder mit einer autonomen Regulationsstörung haben einen um 6 mmHg signifikant höheren systolischen Blutdruck (SBP 92 ± 11 % vs. 82 ± 24 %, $p = 0,014$). Die mittlere Herzfrequenz liegt signifikant um ca. 10 Schläge /min höher, und die Vagusaktivität ist hoch signifikant erniedrigt (RMSSD: $\bar{x} = 26,1 \pm 9,3$ ms vs. $\bar{x} = 42,4 \pm 11,9$ ms; $p < 0,0001$). Für die Fettstoffwechselfparameter übergewichtiger und adipöser Kinder mit autonomer Dysfunktion können keine signifikanten Unterschiede zu den autonom gesunden Kindern nachgewiesen werden. Der Glukosestoffwechsel ist dagegen nur bei den übergewichtigen/adipösen Kindern mit autonomer Regulationsstörung signifikant verändert. Als Zeichen der Insulinresistenz ist der HOMA-Index signifikant erhöht ($4,4 \pm 3,2$ vs. $2,6 \pm 1,4$; $p = 0,0005$).⁶

Aus der hyperdynamen Kreislaufregulation im Rahmen der autonomen Regulationsstörung resultieren Herz- und Gefäßerkrankungen, die die pathophysiologische Grundlage für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität beim metabolischen Syndrom bedingen. Die vermehrte Insulinausschüttung bei erhöhter Kalorienzufuhr führt offensichtlich zur Insulinresistenz der Rezeptoren. Dies ist anhand eines erhöhten HOMA-Index erkennbar, der fast ausschließlich bei Kindern mit einer autonomen Regulationsstörung signifikant erhöht ist. In der Folge kann ein Diabetes mellitus Typ 2 auftreten.

⁶ Originaldaten von Buchhorn, R. (2017), nicht veröffentlicht, Erweiterung der Datensammlung der Adipositas Gesamtgruppe. Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim.

Damit bestätigen die vorliegenden Untersuchungen im Kindesalter die Ergebnisse der Framingham Heart-Studie, die den prospektiven Voraussagewert einer reduzierten HRV, gemessen als SDNN, sowie einer erhöhten Ruheherzfrequenz für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei Erwachsenen nachgewiesen hat. [331] Jedoch sollte der Rückschluss aus einer HRV-Analyse auf das Risiko für ein MS vorsichtig getroffen werden, denn auch adipöse Kinder mit autonomer Dysfunktion können metabolisch gesund sein (und bleiben).

4.2.2 Therapiemonitoring bei Adipositas mit der 24 h-HRV

Die bislang als erfolgsversprechend eingeschätzten Verlaufsparemeter der Adipositas im Kindesalter, wie BMI [83, 250], Carotis Intima Dicke [236, 246], Blutdruck [126] und metabolische Parameter [127, 255, 60], sind offensichtlich nicht ausreichend aussagekräftig bezüglich der Abschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils. Die 24 h-HRV-Analyse im LZ-EKG leistet, wie bereits bei Erwachsenen, einen zusätzlichen Beitrag zur kardiovaskulären Risikostratifizierung. Mit der kostengünstigen HRV-Messung im LZ-EKG lassen sich Präventions- bzw. Interventionserfolge – wie auch -misserfolge – frühzeitig, d.h. noch vor Änderung des BMI, ableiten. Sehr vorteilhaft im Kindesalter ist, dass die Untersuchung ohne jegliche Schmerzbelastung des Patienten durchgeführt werden kann. Sie wird von Kindern und Jugendlichen u. a. auch deshalb gut angenommen, da moderne Devices zur Fitnessmessung in Form von Pulsuhren und Smartphone-Gesundheitsapps zurzeit sehr populär sind. Angesichts der Kenntnis um die Präsenz einer autonomen Regulationsstörung im Vorfeld vieler kardiovaskulärer Erkrankungen, verspricht die HRV-Analyse zukünftig präventiven Nutzen durch einfache Messbarkeit in der Laienanwendung. Beispielsweise kann vor Manifestation einer arteriellen Hypertonie eine pathologische HRV nachgewiesen werden. [238] Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren zählt u. a. die fehlende Absenkung der nächtlichen Herzfrequenz [86], die gleichzeitig als Gefährdung bei der Gesamtsterblichkeit von Erwachsenen eingestuft wird. [26] Den pathologischen Veränderungen der nächtlichen Herzfrequenz durch Adipositas wirken bereits neue therapeutische

Ansätze, wie medikamentöse Chronotherapie und „Schlank im Schlaf“, entgegen. [140, 287] Die Kalorienreduktion hat einen bedeutend positiven Einfluss auf ein gesundes Leben mit minimiertem kardiovaskulären Risikoprofil. [323] Die HRV-Analyse bietet sich als günstiges, einfach anwendbares, und zugleich valides Messinstrument im Bereich der pädiatrischen Kardiologie zur Einschätzung von Risikoprofilen und Verlaufskontrollen ideal an.

Der positive Effekt des Adipositas Schulungsprogramms KIDS auf die HRV in der 6-monatigen Schulungsphase war in der Nachbeobachtungsphase weitgehend verschwunden, obwohl im Mittel der BMI niedriger geblieben ist als bei Eingang ins Programm (BMI Perz. $98,75 \pm 1,7 \%$ → nach 6 Monaten $96,42 \pm 4,5 \%$ → nach 12 Monaten $96,25 \pm 5,3 \%$). Die positive Entwicklung des BMI stagnierte, während sich der HRV-Effekt über die Zeit verringerte. Vermutlich ist diese Entwicklung durch die Kinder bedingt, die nicht langfristig von dem Programm profitieren. Offensichtlich wurde die Kalorienzufuhr in der zweiten Hälfte des KIDS Programm wieder erhöht, so dass bei niedrigerem BMI die autonome Regulationsstörung bereits wieder im Sinne eines Rezidivs zugenommen hat. Wahrscheinlich spiegelt dieser Sachverhalt das bekannte Problem der erneuten Gewichtszunahme nach Diät wider (vgl. Kap. 4.4 „Jo-Jo-Effekt“ S.167). Unter den adipösen Kindern, sowohl bei KIDS, als auch Ernährungsberatung und O-3-FS-Einnahme, gab es darüber hinaus Therapieversager, die weiter an Gewicht und BMI zugenommen haben. Dies kann anhand von Ausreißern im Punktediagramm nachvollzogen werden (s. Abbildung 3-13 bis Abbildung 3-16). Vermutlich haben diese Kinder die Ernährungstipps nicht ideal umgesetzt, so dass trotz körperlicher Betätigung netto keine negative Energiebilanz vorlag. Es müssen Nachsorgeprojekte entwickelt werden, damit die Kinder und Jugendlichen langfristig von der Gewichtsreduktion, insbesondere hinsichtlich ihres HRV-Profiles und der Assoziation zum kardiovaskulären Risiko, profitieren.

4.3 Beispiel Anorexia Nervosa: Die autonome Regulationsstörung im Zusammenhang mit der dysfunktionalen, emotionalen Regulation bei Magersucht

Im Vergleich zwischen gesunden Kindern und AN-Patienten zeigte sich bei Magersucht eine Dysbalance der HRV zugunsten des Parasympathikus. Eine vagotone Regulation zeichnet sich durch niedrige Herzfrequenzen und eine hohe HRV aus. Diese vagale Hyperaktivität wurde mehrfach in der Literatur beschrieben [147, 85] und festigt die Hypothese einer gestörten autonomen Balance. [62] Auch in der Arbeit von Petretta et al. 1997 wurde sinngemäß ein erhöhter Vagotonus weiblicher AN-Patienten festgestellt. Die HF-Komponente als Messparameter der parasympathischen Modulation der HRV und alle Zeitbereichsparameter waren signifikant erhöht im Vergleich zu dünnen Probanden und Normalgewichtigen. [241] Gesunde Kinder mit einem BMI < 10. Perzentil zeigen keine HRV-Abnormalitäten, obschon sie einen signifikant erniedrigten BMI aufweisen. Dünne, gesunde Kinder und Jugendliche besitzen demnach eine normale vegetative Regulation. Daraus lässt sich ableiten, dass keine direkte Abhängigkeit der HRV vom BMI besteht. [241, 40]

Zu Beginn des Krankenhausaufenthalts von AN-Patienten kann in der Akutphase der Erkrankung typischerweise eine Erniedrigung der durchschnittlichen Herzfrequenz und konsekutiv eine HRV-Erhöhung beobachtet werden (Herzfrequenz $\bar{x} = 59,5 \pm 8,23$ /min vs. Gesunde Kontrolle $\bar{x} = 80,5 \pm 9,34$ /min; SDNN $\bar{x} = 259,83 \pm 69,40$ ms vs. $\bar{x} = 172,43 \pm 48,27$ ms). Eine Erhöhung der globalen HRV (SDNN) [85] und Sinusbradykardie [248, 332, 63, 170] wurde in einer Vielzahl von AN-Studien belegt. Anhand der HRV-Parameter RMSSD, HF und HF/LF-Ratio konnte die autonome Regulationsstörung am deutlichsten wahrgenommen werden.

Unter dem modifizierten Refeeding-Protokoll war während des Refeedings eine Normalisierung der HRV im 24 h-LZ-EKG zu beobachten (Herzfrequenz $\bar{x} = 73,04 \pm 9,88$ /min; SDNN $\bar{x} = 188,81 \pm 59,90$ ms). Während des Refeedings findet ein autonomer Umbruch hin zur sympathischen Dominanz statt (vgl. Abbildung 4-5).

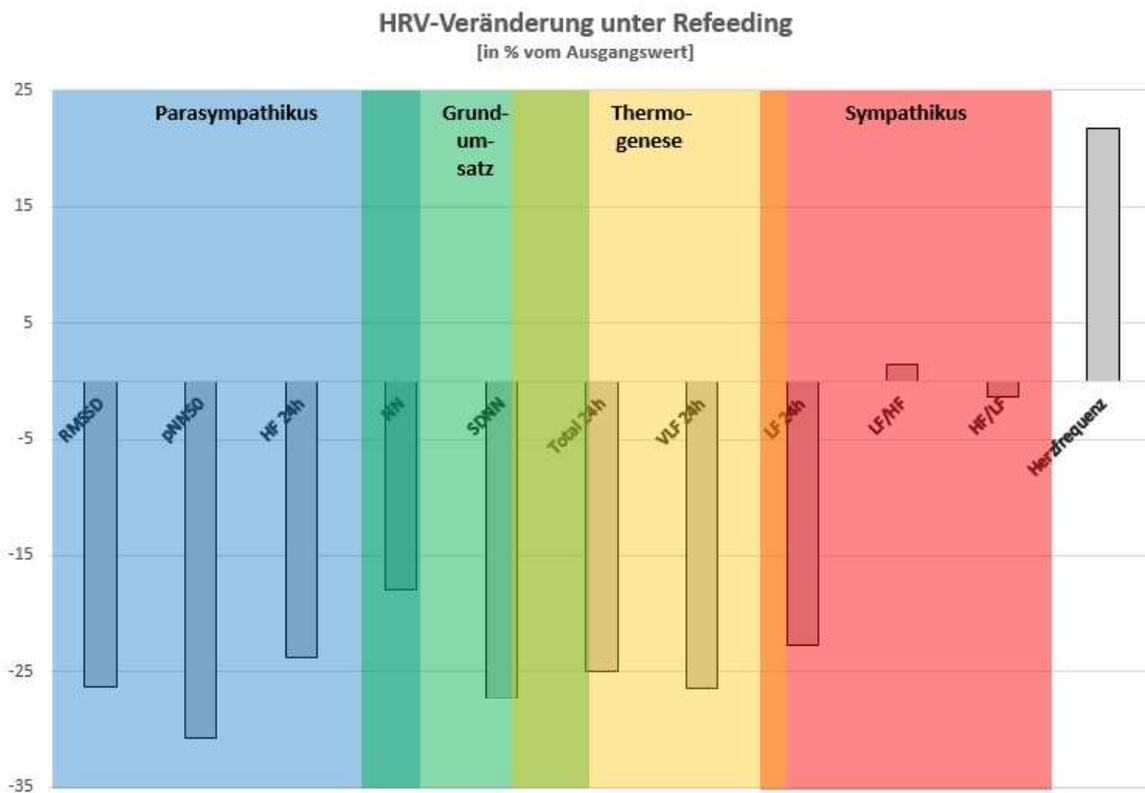


Abbildung 4-5: HRV-Veränderung unter Refeeding in % vom Ausgangswert. Überlappende farbliche Zuordnung der verschiedenen HRV-Parameter zu Parasympathikus, Grundumsatz/Thermogenese und Sympathikus (vereinfacht dargestellt, vgl. Abbildung 2-2).

Sobald eine Kalorienzufuhr nach modifiziertem NICE-Protokoll eingeleitet wurde, veränderte sich die HRV rapide in Richtung Normbereich der Kontrollgruppe. Die initiale autonome Regulationsstörung normalisierte sich somit bereits innerhalb des ersten Monats unter Therapie. Dies erklärt die widersprüchlichen Ergebnisse mancher Studien, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapie Messungen vornahmen. [304, 191] In diesen Arbeiten konnte der bradykarde Zustand von restriktiven AN-Patienten nicht immer nachvollzogen werden, da sich bereits Therapieeffekte auf die autonome Regulation abgebildet hatten. Zwischen akuter Krankheit gegenüber chronischer AN, mit oft langjähriger Krankheitsdauer, können große HRV-Unterschiede gemessen werden. [244] Der Zeitpunkt der Messung, nämlich bei stationärer Aufnahme ausschließlich in der Akutphase, ist daher entscheidend.

Die signifikante Änderung von RMSSD und HF verdeutlicht den Rückgang der autonomen Regulationsstörung durch Refeeding. Die Gesamtvariabilität, respektive TP, fiel in allen Frequenzen, d.h. very low frequency (VLF), low frequency (LF) und high frequency (HF), bei konstantem HF/LF-Verhältnis, ab (s. Abbildung 4-5, Abbildung 3-1, Tbl. 3-7). Die Beständigkeit des HF/LF-Verhältnisses, das auch nach Refeeding erhöht und damit vagoton bleibt, ist interessant. Die anderen HRV-Parameter verhalten sich hingegen rückläufig, so dass die Bradykardie und HRV-Erhöhung bei akuter AN nicht allein als Effekt einer parasympathischen Überstimulation interpretiert werden kann.

Es ist davon auszugehen, dass in der chronischen Hungerphase die intrinsische Herzfrequenz im Rahmen der metabolischen Anpassung reduziert wird. Diese Reduktion der Herzfrequenz scheint unabhängig von Einflüssen des vegetativen Nervensystems stattzufinden und lässt sich nur durch Erhöhung der Kalorienzufuhr durchbrechen. Alle hier beschriebenen Veränderungen des autonomen Nervensystems bei Kalorienreduktion und einem anschließenden Refeeding wurden im Tierversuch reproduziert und waren mit entsprechenden Verhaltensänderungen im Mausmodell assoziiert. [281, 333, 58, 329] Dies betrifft auch den zunehmenden Bewegungsdrang bei Refeeding, der offensichtlich nicht bewusst von den Patienten gesteuert wird, um der Gewichtszunahme entgegen zu wirken.

4.3.1 Hungerverhalten als Stressbewältigung?

Neben den hier untersuchten, abnormen HRV-Parametern ist die AN auch durch Verhaltensauffälligkeiten charakterisiert. Angesichts der hohen Komorbidität zwischen AN und Angststörungen lassen sich möglicherweise pathophysiologische Parallelen ableiten: veränderte Belohnungsmuster und Störungen der neuroendokrinen Regelkreise für Hunger- und Sättigungsgefühl werden als Folgen des Hungerns und exzessiver Bewegung angesehen. Das Konditionierungsverhalten und die beeinträchtigte Loslösung von Ängsten könnte zu der hohen Rezidivrate nach Gewichtsnormalisierung beitragen. [98] Psychopathologisch kann angenommen werden, dass ein Teil des Hungerverhaltens durch die Mangelernährung selbst bedingt ist. Die abnormen

Essgewohnheiten gelten als ursächlich für viele psychologische Symptome der Patienten. Ein Experiment während des Zweiten Weltkriegs mit 36 hungernden, freiwilligen Teilnehmern konnte ähnliche psychopathologische Veränderungen nachweisen. [137] Mit dem Wiedererlernen normalen Essverhaltens gehen auch die psychologischen Auffälligkeiten im Rahmen von Essstörungen zurück. [286] Defizite im Bereich der emotionalen Regulation waren nach Gewichtszunahme weiterhin nachweisbar [110], jedoch weniger ausgeprägt. [264]

Am Beispiel von AN ist zu vermuten, dass ein bestimmter Stressor, beispielsweise ein Trauma [311], z. T. unbeabsichtigt zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme führt. Bei anderen Patienten ist der Erkrankungsbeginn durch eine Diät [102], eine Nahrungsumstellung auf vegetarische Kost [233], oder durch eine unbeabsichtigte Kalorienreduktion, beispielsweise im Rahmen einer schweren somatischen Erkrankung, gekennzeichnet. [158, 76, 36, 179] Der durch diese Hungerphase verursachte Abfall der Herzfrequenz und Anstieg der HRV versetzt den Patienten in einen subjektiv angenehmeren Zustand der Entspannung. Dieser vagotone Zustand kann möglicherweise eine Sucht erzeugende Wirkung entfalten, so dass der/die Betroffene keine Verhaltensänderung anstrebt. Etwaige Parallelen zu Suchtverhalten wurde für AN bereits diskutiert. [92, 20, 143] Kindheitstraumen stellen einen Risikofaktor für Essstörungen im späteren Leben dar, da diese zu funktionalen Veränderungen des endogenen Stressantwort-Systems, der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse), führen. Unter essgestörten Patienten mit erlebtem Kindheitstrauma konnte eine Dysregulation der HPA-Achse nachgewiesen werden. [203] Neben sexuellen und körperlichen Kindheitstraumen zählen auch emotionale Traumatisierungen, jedoch sind diese insbesondere bei AN mit Binge-Eating-Störung oder Erbrechen bzw. Abführmittelmissbrauch von Relevanz. [130] Essgestörte Patientinnen zeigen eine abgestumpfte Reaktivität der HPA-Achse auf Stresserleben bei gleichzeitiger, prinzipieller autonomer Störung i. S. eines reduzierten Sympathikotonus und übersteigerten Vagotonus. [118] Veränderungen sowohl der HPA-Achse als auch des ANS wurden auch für Angststörungen

nachgewiesen und in Verbindung mit einer chronischen Stresshypothese gebracht. [59]

Das Hungern dient möglicherweise als dysfunktionales Verhalten, um unangenehme Emotionen zu regulieren. Je niedriger das Körpergewicht bei akuter AN, desto weniger Schwierigkeiten zeigten sich im Umgang mit Emotionen. [38] Die Betroffenen lernen vermutlich durch Nichtessen Stress abzubauen. Eine rechtzeitige Intervention mittels Refeeding soll unterbinden, dass Nahrungsverweigerung als Mittel gegen emotionales Stresserleben eingesetzt wird. Allerdings konnte diese Hypothese von Haynos et al. anhand der Selbstbewertung weiblicher AN-Probanden in einem zweiwöchigen Zeitraum nicht unterstützt werden. [108] In einer Faktorenanalyse von AN-Patienten stellten sich dagegen negative Gefühle, Emotionen und Erfahrungen als subjektiv relevant heraus. Neben dieser Gruppe vermeidender Faktoren waren intrapsychische (z. B. Selbstkontrolle, Macht), und relationale (z. B. Kommunikation, Anerkennung) Faktoren von Bedeutung für die Erkrankten, und korrelierten mit Persönlichkeit und Therapiemotivation. [184] Bei Patienten in der Akutphase der AN waren die Speichelkonzentrationen von freiem Cortisol und sekretorischem Immunglobulin A erhöht, bei gleichzeitig gestörter Alpha-Amylase-Sekretion, als Surrogatparameter für Stress. [239]

Durch das Refeeding verändert sich die Regulation des ANS im Sinne einer „autonomen Wende“. Diese Phase reaktiviert vermutlich unangenehme Stressmuster und wird daher häufig nicht vom Patienten akzeptiert. So reagierten manche Kinder und Jugendlichen negativ auf das Refeeding und entwickelten einen schwer kontrollierbaren Bewegungsdrang. Eine erhöhte körperliche Betätigung unter AN-Patienten wurde mehrfach beschrieben und war mit Therapieabbruch assoziiert. [72, 3] Das Ziel der Gewichtszunahme konnte unter diesem Aspekt nur durch eine erhöhte Kalorienzufuhr erreicht werden. Große Portionen führten jedoch zur Überlastung des Verdauungssystems und zu Konflikten während der Nahrungsaufnahme. Nach einer langen Hungerphase wurde ein extremer Kalorienbedarf beschrieben. [137] In einem Hungerversuch zuvor gemästeter Ratten konnte eine Erhöhung der Thermogenese durch

veränderte Enzymaktivitäten in braunem Fettgewebe als mögliche Ursache für den erhöhten Energiebedarf nach Fasten nachgewiesen werden. [279]

4.3.2 Nächtliche Vagotonie bleibt bestehen

Im Vergleich zum gesunden Normalkollektiv fehlen bei Anorexia nervosa zirkadiane Schwankungen der HRV. Der wechselseitige Austausch zwischen dem suprachiasmatischen Kern des Hypothalamus als zirkadianer Taktgeber mit dem ANS ist bedeutend für die ausgewogene Balance der physiologischen Körperfunktionen. [44] Nach Refeeding normalisiert sich die HRV der AN-Patienten im Tagesverlauf. Bei Tag kann eine Reduktion der HRV beobachtet werden, während diese nachts hoch bleibt. Diese Beobachtung steht konträr zu anderen autonomen Regulationsstörungen. Das HRV-Muster von ADHS-Patienten ist nachts niedrig, d.h. sympathikoton. [41] Studien im Tiermodell konnten zeigen, dass die Nahrungsaufnahme entscheidend die Rhythmik der HPA-Achsenaktivität synchronisiert. Die zirkadiane Variation der durch die HPA-Achse vermittelten Stressantwort scheint eng mit der Nahrungsaufnahme und der Grundaktivität zusammenzuhängen. [160] Eine Mitwirkung der zirkadianen Störungen und Mangelernährung an der beobachteten Hyperaktivität der HPA-Achse bei AN wird diskutiert. Durch Kalorienzufuhr lassen sich diese Veränderungen der HPA-Achse normalisieren. [164] Werden gewohnte Essenszeiten nach vorne oder hinten verschoben, spiegelt sich dies teilweise in einer veränderten zirkadianen Rhythmik des ANS wider. [335, 336]

Welche Bedeutung das nächtliche Verhalten des ANS bei AN hat bleibt hypothetisch: repräsentiert die nächtliche Vagusdominanz eine residuelle autonome Störung? Oder spiegelt diese ein Rezidiv der für AN (teilweise) ursächlichen Störung des ANS wider?

4.3.3 Therapiemonitoring bei Anorexia Nervosa mit der 24 h-HRV-Analyse

Im Allgemeinen werden Behandlungserfolge durch Ernährungsinterventionen ausschließlich anhand des Gewichtsverlaufs bzw. BMI gemessen. Ein höherer BMI ist mit einer größeren Therapiezuversicht und weniger Symptomatik von AN-Patienten assoziiert. [99] Je niedriger der BMI und die fettfreie Masse, desto

wahrscheinlicher ist tendenziell auch die Notwendigkeit einer notfallmäßigen stationären Aufnahme. [141] Ein höherer Ausgangs-BMI und eine kürzere Krankheitsdauer sind mit einer besseren Prognose assoziiert. [326] Jedoch hat der minimale BMI eines AN-Patienten, gemäß den DSM-5-Kriterien (2013), keine prognostische Aussagekraft. [211] Im Verlauf der hier untersuchten AN-Patienten war der absolute BMI nicht primär ausschlaggebend für den Therapieerfolg. Die AN-Patienten zeigten weniger signifikante HRV-Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe nach Refeeding, als zuvor. Dies war als Zeichen des Therapieerfolges zu werten. Der BMI war jedoch weiterhin deutlich erniedrigt und damit unerheblich als Verlaufsparemeter. Verbesserungen der HRV können hingegen frühzeitig gemessen werden, auch wenn noch keine signifikante Änderung des BMI erkennbar ist. Die Normalisierung der HRV scheint der absoluten BMI-Erhöhung voraus zu gehen und deutet auf einen Veränderungsprozess unter Therapie hin. Es kann hypothetisch angenommen werden, dass die Kalorienzufuhr eine schnelle Normalisierung der HRV bewirkt, die eine Voraussetzung für den weiteren Therapiefortschritt und die Prognose darstellt. Stoppt man die Mangelernährung, werden auch die Folgen chronischen Hungerns (psychische Symptome, autonome Regulationsstörung) abgeschwächt und begrenzt. Eine alleinige Gewichtszunahme ist langfristig jedoch kein Garant für eine Prognoseverbesserung. [259] Die Kalorienzufuhr stellt die Weichen für eine bessere Wirksamkeit zusätzlicher Therapiekonzepte, vor allem verhaltens- und psychotherapeutischer Art.

Darüber hinaus stehen AN-Patienten der Diagnostik und Therapie häufig ablehnend gegenüber. Es fehlt die Krankheitseinsicht. [230] Während des stationären Aufenthalts wurde oftmals versucht das Gewicht zu manipulieren, um Therapiefortschritte an der Waage vorzutäuschen. Mit Hilfe der HRV-Analyse gelingt es hingegen die Schädigung des autonomen Nervensystems bei Patienten mit AN sensitiv zu erfassen und den Erfolg der Therapie objektiv zu messen.

4.4 Therapeutische Konsequenzen

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die genannten Veränderungen des autonomen Nervensystems bei Ernährungsstörungen im Kindesalter grundsätzlich reversibel sind. Die Normalisierung der HRV korreliert hoch signifikant mit der Veränderung des Body Mass Index (Korrelation Δ BMI mit Δ SDNN: $r = -0,327$, $p = 0,010$; Korrelation Δ BMI mit Δ nächtliche Herzfrequenz $r = +0,332$, $p = 0,012$) und nicht mit der absoluten Höhe des BMI (vgl. Tbl. 3-34, Tbl. 3-16 und [62]) Diese Veränderungen treten bereits wenige Tage nach Beginn des Refeedings bei Kindern mit Anorexia Nervosa bzw. wenige Wochen nach Beginn eines Adipositas Schulungsprogramms auf. Deshalb kann die 24 h-HRV-Analyse nicht nur zur Risikostratifizierung bei diesen Kindern, sondern auch zur Therapiekontrolle eingesetzt werden. Durch eine solche evidenzbasierte Ernährungstherapie ist es möglich, gezielte Therapieinterventionen kurzfristig zu kontrollieren, und in kleinen Pilotstudien mit maximal 20 Kindern die Therapieergebnisse signifikant zu verbessern. Eine endgültige, klinische Überprüfung bleibt jedoch prospektiven Studien vorbehalten.

4.4.1 Refeeding nach dem modifizierten NICE-Protokoll erfolgreich

Eine konsequente Nahrungssubstitution und Supplementierung von Vitamin B-Komplexen sowie Omega-3-Fettsäuren führt bereits frühzeitig (nach knapp einem Monat bzw. 24 Tagen Refeeding) zur o. g. „autonomen Wende“ (s. S. 163) mit Normalisierung der HRV. [40] Je früher die Gewichtszunahme bei AN erfolgt, umso besser können Krankheitssymptome wie depressive Züge und Therapieablehnung bekämpft werden. [2] Entsprechend führte die Anwendung des modifizierten NICE-Protokolls im Rahmen des stationären Refeedings regelmäßig zu Therapieerfolgen. [40] Daraus konnte die Hypothese abgeleitet werden, dass mithilfe des modifizierten NICE-Protokolls die Umschaltung in Richtung normoreguliertes ANS begünstigt wird. Die Patienten scheinen die Therapie schneller anzunehmen und können den zu Beginn vorherrschenden inneren Konflikt leichter lösen. Dennoch leisten die betroffenen Kinder und Jugendliche noch Widerstand, der möglicherweise durch weitere Therapiekonzepte überwunden werden kann.

4.4.2 Aussicht auf neue Therapieansätze mit Omega-3-Fettsäuren und Betablockern

Durch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie von Essstörungen lassen sich neue Therapieansätze mit Schwerpunkt auf autonome Effekte ableiten. Der Einsatz von Omega-3-Fettsäuren im modifizierten Refeeding-Protokoll scheint sich positiv auf den Krankheitsverlauf auszuwirken. Bereits 2004 publizierten Ayton et al. einen Fallbericht über eine Anorexia nervosa Patientin, deren Zustand sich nach 3-monatiger Substitution von O-3-FS und Mikronährstoffen (u. a. Vitamine, Kupfer, Zink und Selen) rapide verbesserte. [18]

Eine Betablockertherapie könnte zusätzlichen Nutzen bringen, den z. T. erheblichen Herzfrequenzanstieg und Abfall der HRV beim Refeeding abzuschwächen. Dadurch könnte potentiell die Compliance erhöht, die notwendige zuzuführende Nahrungsmenge sowie Therapie- und Krankheitsdauer reduziert, und damit einhergehend die Gesamtprognose verbessert werden. Offensichtlich sind es auch solche autonomen Veränderungen, die u. a. für das Refeeding-Syndrom verantwortlich sind. In einem ersten Fallbericht konnte die Arbeitsgruppe Buchhorn et al. den positiven Effekt von Propranolol auf das Refeeding-Syndrom bei einem Mädchen mit ausgeprägter Ödemneigung nachweisen. [39] Für Posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS), deren Prävalenz bei Essstörungen bekanntermaßen erhöht ist, hat sich die Betablocker-Therapie etabliert, um Stresserleben zu reduzieren. [330, 309]

Autonome Erklärungsansätze lassen sich auch bei Adipositas vermuten, da z. B. im Gegensatz zur AN ein therapeutisch erzielter Abfall der Herzfrequenz mit einer Reduktion des Grundumsatzes einhergeht. In der Folge kann durch niedrigkalorische Diät das Wunschgewicht nicht erreicht werden. Darüber hinaus kommt es oft zum sogenannten „Jo-Jo-Effekt“ mit erneuter Gewichtszunahme. Der Begriff Jo-Jo (auch Yo-Yo) steht in diesem Kontext für eine schnelle Abfolge von Gewichtszunahme und Gewichtsabnahme, analog der schnellen Auf- und Abwärtsbewegung des gleichnamigen Spielzeugs. Nach erfolgreicher Gewichtsabnahme durch restriktive Diät folgt häufig eine unerwünschte Gewichtszunahme. [197] Ein niedrigerer Grundumsatz ehemals adipöser

Individuen ist wahrscheinlich mitursächlich für eine rasche Gewichtszunahme. [15] Verschiedene biologische Anpassungsvorgänge finden bei Kalorienrestriktion statt, die möglicherweise ein Rezidiv nach Gewichtsabnahme unterstützen. Dazu gehören neben Veränderungen der Energieverwertung, den Leber- und Muskelstoffwechsel betreffend, Veränderungen des Fettgewebes, neuroendokriner Signale sowie der Insulin- und Leptinspiegel. Die Reduktion der Energiemenge und -aufnahme, eine verbesserte Effizienz des Stoffwechsels, und jeglicher Aktivitätsverlust, tragen zu einem geringeren Energieumsatz bei. Der Körper versucht die noch zur Verfügung stehenden Kalorien optimal zu verwerten. Dieser hypometabolische Zustand bleibt während einer erneuten Gewichtszunahme bestehen und normalisiert sich erst nach Wiedererreichen oder gar Übertreffen des Ausgangsgewichtes. [172] Omega-3-Fettsäuren könnten sich auf die sympathikotone autonome Regulationsstörung sowie auf das metabolische Syndrom positiv auswirken. [6] Gray et al. untersuchten die Einflüsse biologisch aktiver Hormone im Fettstoffwechsel, Leptin und Adiponectin, und beobachteten eine Omega-3-assoziierte Leptin-Erhöhung bei adipösen Probanden, während O-3-FS bei Gesunden eine Senkung des Leptinspiegels bewirkte. Ferner wurde eine dosisabhängige Beziehung zwischen O-3-FS-Einnahme und Adiponectin-Spiegel entdeckt. [96] Dies könnte von präventivem Nutzen gegen den potentiellen „Jo-Jo-Effekt“ nach Einschränkung der Kalorienzufuhr sein. Omega-3-Fettsäuren allein versprechen jedoch keine signifikante Gewichtsänderung (vgl. Kap. 4.2.2, Therapieversager S. 158).

Ein Teil der über die Zeit rekrutierten KIDS-Teilnehmer (n = 12) nahmen für den Zeitraum von mind. 3 Monaten zusätzlich Omega-3-Fettsäuren ein. Es konnten positive HRV-Effekte, ohne signifikante BMI-Änderungen, bei vernachlässigbarer Gewichtszunahme, erzielt werden. Per se war weiterhin die Definition von Übergewicht oder Adipositas erfüllt, jedoch das kardiovaskuläre Risiko durch Einnahme von O-3-FS erstaunlich reduziert. Ein zu hoher Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren, oft als Omega-6-Fettsäuren bezeichnet, kann zur Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen, Krebs, entzündlichen und Autoimmunerkrankungen beitragen. [285, 168, 161, 283] Für Omega-3-Fettsäuren hingegen gibt es Belege für gesundheitsfördernde Effekte. [204, 159,

293, 292] Das höhere Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren in der heutigen, westlichen Ernährung wirft die Frage auf, ob unsere Ernährung mitverantwortlich an der Zunahme autonomer Störungen ist. [284] In einer Studie von McLennan 2014 hatten Omega-3-Fettsäuren einen vagotonen Einfluss auf die globale HRV, so dass ein Abfall der Herzfrequenz und Zunahme der Gesamt-HRV beobachtet wurden. [194]

4.5 Stärken und Schwächen

Die methodische Vorgehensweise und Interpretation dieser Arbeit hat gewisse Grenzen. So basieren die Ergebnisse auf kleinen Stichprobenumfängen, insbesondere die 12er-Gruppe des ersten KIDS-Schulungsprogramms. Die Zusammensetzung und Struktur dieser Untergruppe ist hinsichtlich relevanter Merkmale der Grundgesamtheit Adipositas repräsentativ, jedoch würde eine größere Stichprobe die Genauigkeit der Ergebnisse noch steigern.

Prinzipiell muss die Erhöhung der HRV durch das Älterwerden im Intervall zwischen den Untersuchungen berücksichtigt werden (siehe Kap. 1.2.1.1, S. 19). Gleichzeitig findet ein Größenwachstum (bei überwiegend präpubertären bzw. pubertären Patienten) sowie die jeweilige Intervention statt. Der Effekt der BMI-Veränderung muss diesbezüglich leicht relativiert werden.

Ein direkter statistischer Vergleich der stark altersabhängigen HRV-Werte zwischen den Kindern mit Adipositas, mit AN und den gesunden Kindern ist durch die inhomogene Altersverteilung der Gruppen nur begrenzt möglich. Dies limitiert die Aussagekraft über die Auswirkung einer Gewichtsveränderung auf das autonome Nervensystem. Zur Optimierung der Testbedingungen müssten exakt gleichgroße, altersangepasste Gruppen mit identischer Geschlechterverteilung vorliegen. Die Vergleichbarkeit der HRV-Werte der adipösen und anorektischen Kinder wird jedoch indirekt durch die große Datensammlung von gesunden, normgewichtigen Kontrollpatienten ermöglicht. Die Kontrollgruppe setzte sich aus Kindern und Jugendlichen mit Herkunft aus Bad Mergentheim und Umgebung zusammen, deren Datenerhebung zu einem ähnlichen Zeitraum wie jene der Patienten stattfand. Daher mussten keine grundverschiedenen Normwertdaten aus der Literatur mit großer zeitlicher und geographischer Diskrepanz verwendet werden. Auch die Messgeräte waren überwiegend gleich, so dass ein technisch identisch erhobener und analysierter Datensatz zur Verfügung stand. Ein großes Problem bei der Vergleichbarkeit von HRV-Analysen verschiedener Hersteller sind unterschiedliche Analyse-Algorithmen. Durch die Umstellung des LZ-EKG-Analyse-Geräts Pathfinder[®] der Firma Del Mar Reynold's Medical Systems (heute Spacelabs Healthcare) auf das Nachfolgegerät Medilog Darwin[®] der Firma Schiller musste zwar ein gewisser

Datenverlust akzeptiert werden. Auf diese Weise war jedoch die Voraussetzung für eine verlässliche Vergleichbarkeit weiterhin erfüllt.

Die freiwillige Einnahme von O-3-FS von 12 Kindern der Adipositas-Gruppe wurde rein deskriptiv behandelt. Es wurde nicht getestet, welche Wirkung eine orale O-3-FS-Einnahme auf das autonome Nervensystem von gesunden, normgewichtigen Kinder ausübt. Für die Untersuchung des Einflusses einer O-3-FS-Substitution auf das ANS bei Adipositas und AN im Vergleich zu Gesunden bedarf es jedoch einer Genehmigung durch eine Ethikkommission. Auch ein potentieller Nutzen des Einsatzes von Betablockern während des Refeedings müsste in Vergleichsstudien näher untersucht werden, so dass deren Effekt rein hypothetisch behandelt wurde.

Die Delta-Untersuchung ist aus mehreren Gründen insgesamt als statistisch schwach zu werten. In die Berechnung des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests mit Yates-Kontinuitätskorrektur gingen anstatt der absoluten Werte nur Tendenzen ein. Dennoch konnten auch mittels präziser Korrelationsprüfung nach Pearson sinngemäße Ergebnisse errechnet werden. Allerdings lagen quantitativ weniger Signifikanzen für Art und Stärke des Zusammenhangs verschiedener Δ HRV-Parameter mit Δ BMI vor. Aufgrund bereits visuell in Streudiagrammen identifizierbarer Ausreißer in den Rohdaten, kleiner Fallzahl und kleinen r^2 -Werten, wurde keine Regressionsanalyse durchgeführt.

Die in Bezug auf Größe, Alter, Untersuchungszeitraum und Geschlechtsverteilung heterogene Stichprobe (zwei gegenläufige Subgruppen) erlaubt keine eindeutigen Aussagen über den BMI-Effekt, verglichen mit dem Alterseffekt. Der Zusammenhang wurde zudem nur an Erkrankten, nicht an Gesunden, untersucht. Sowohl in Δ BMI als auch Δ HRV ist der Zeitfaktor per Definition bereits enthalten, so dass die Relevanz des Alterseffektes aus einer Korrelationsprüfung nicht ersichtlich wird. Die angewandte statistische Methode ist hierfür nicht geeignet.

Das gewählte Studiendesign stellt eine weitere Limitation dar. Das Alter kann zu verschiedenen Messzeitpunkten, entsprechend einer prospektiven Längsschnittstudie, nicht konstant gehalten werden. Eine Testung von Δ Alter zu Δ HRV wirft dementsprechend Fragen auf, da Δ HRV bereits durch das Alter

beeinflusst wurde. Wird der Zusammenhang zwischen Δ BMI und Δ HRV untersucht, wirkt sich die Einflussgröße Δ Alter hingegen für beide Variablen gleich aus, so dass ein Vergleich theoretisch möglich ist. Vergleiche zwischen den überwiegend hoch signifikanten Korrelationen der HRV-Parameter zu Δ Alter (vgl. Tbl. A-7) zu den Korrelationen zwischen Δ BMI und Δ HRV können aus o. g. Gründen nicht verlässlich gezogen werden. Der reine Alterseffekt scheint jedoch qualitativ weniger bedeutend auf die HRV (vgl. Abbildung 3-18). In Anbetracht des kurzen Untersuchungszeitraums ist der Einfluss des Alters – insbesondere bei den AN-Patienten – vernachlässigbar.

Möglicherweise gibt es noch weitere Einflussfaktoren, die nicht berücksichtigt wurden. Zur Beurteilung, ob die Untersuchungsergebnisse wirklich auf die Intervention und nicht auf weitere Faktoren zurückzuführen sind, bietet eine randomisierte kontrollierte Studie die höchste Aussagekraft. [199] Um die vermutete Beteiligung des autonomen Nervensystems und der Ernährung an der Pathogenese der beiden Krankheitsbilder zu sichern, bedarf es zukünftig randomisierter, stichprobenstärkerer Studien. Idealerweise sollten vergleichbare Korrelationstests zwischen homogenen Einzelgruppen für Anorexia nervosa, Adipositas sowie ein Normkollektiv in Form einer multivariaten Analyse (z. B. multiple Regression [317, S. 83, 319, S. 196]) durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung

Essstörungen sind durch eine autonome Regulationsstörung gekennzeichnet, die vermutlich pathophysiologisch relevant ist. Es konnte gezeigt werden, dass in unterschiedlichen Ernährungszuständen das ANS verschieden reguliert wird. Adipöse Kinder weisen im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen eine reduzierte HRV und einen erniedrigten Vagotonus auf, während AN-Patienten eine erhöhte HRV mit Vagusdominanz besitzen.

Während das momentane Körpergewicht und der aktuelle Body Mass Index im Verlauf einer Ernährungsintervention weitgehend konstant bleiben, entwickelt sich die HRV nachhaltig positiv. Es konnte ein qualitativer Zusammenhang zwischen der Änderung des BMI und der HRV-Änderung nachgewiesen werden. Offensichtlich reagiert das ANS im Sinne einer „autonomen Wende“ auf die Ernährungsumstellung, noch bevor eine signifikante Änderung des Körpergewichts messbar wird. Der Reiz für die Anpassung des ANS liegt scheinbar in der Dynamik metabolischer Zustände, initiiert durch Änderung der Kalorienzufuhr, und wirkt sich erst langfristig auf den BMI aus.

Am Beispiel der Anorexia nervosa führt das Refeeding aus einer Kalorienzufuhr gemäß modifiziertem NICE-Ernährungsprotokoll, mit Supplementierung von Vitamin B-Komplexen sowie O-3-FS, bereits frühzeitig zu der o. g. „autonomen Wende“ mit Regulierung der HRV in Richtung altersentsprechenden Normbereich. Die autonome Regulationsstörung ist möglicherweise weniger die Ursache als die Folge des Hungerns bei AN.

Die HRV ist bei adipösen Kindern reduziert und spiegelt so einen frühen kardiovaskulären Risikofaktor wider. [24, 260, 303] Durch Ernährungsinterventionen zeigen sich zwar oft nur leichte Erfolge bei der Gewichtsreduzierung, jedoch können signifikante HRV-Verbesserungen, insbesondere in der Nacht, erreicht werden. Diese HRV-Zunahme gilt als Indikator für ein reduziertes kardiovaskuläres Risiko, das offensichtlich durch eine Ernährung knapp unterhalb des Solls erreicht werden kann. Das HRV-Profil adipöser Kinder und Jugendliche spiegelt sich auch abgestuft in der Einteilung in die verschiedenen Risikogruppen des Metabolischen Syndroms wider. Die HRV

dient demzufolge bei Kindern und Jugendlichen als verlässlicher Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko.

Pathophysiologisch ist ein Modell des normokalorischen Ernährungszustands anzunehmen, in dem das autonome Nervensystem in individuell bestimmten Grenzen ausgewogen reguliert wird. Aus einer Änderung der Ernährung resultiert ein autonomer Effekt: die vagotone Ausgangslage der AN-Patienten wird durch Refeeding positiv beeinflusst (HRV-Abnahme, Herzfrequenzanstieg); umgekehrt verhält es sich durch Kalorienrestriktion bei Adipositas (HRV-Zugewinn, Herzfrequenzabnahme). Der HF/LF-Quotient, als möglicher Repräsentant der autonomen Balance, bleibt jedoch unverändert. Bei kalorischer Unter- oder Überversorgung wird die intrinsische Herzfrequenz unabhängig vom Sympathikus-Parasympathikus-Gleichgewicht angepasst. VLF kann wahrscheinlich als metabolischer Parameter angesehen werden und verhält sich umgekehrt proportional zur Thermogenese. Die metabolisch bedingten Veränderungen der autonomen Regulation werden durch Optimierung der Kalorienzufuhr unabhängig vom aktuellen BMI aufgehoben und normalisiert. Diese Anpassungsmechanismen werden offensichtlich auch von psychischen Veränderungen begleitet, die eine Verhaltensänderung der Kinder und Jugendliche bedingen. Im Rahmen der Essstörungen gilt diese Beobachtung als besonderes Therapiehindernis. O-3-FS und Betablocker haben möglicherweise einen zusätzlichen positiven Effekt auf die HRV.

Die Orientierung am BMI als Messparameter für Interventionserfolg ist unzulänglich. Effekte einer hypo- bzw. hyperkalorischen Ernährung auf die HRV bzw. intrinsische Herzrate lassen sich einfach erfassen und sind im LZ-EKG zugänglich. Therapieeffekte sind anhand der HRV-Analyse noch vor Änderung des BMI sichtbar. Die im LZ-EKG einfach praktikable HRV-Messung dient als objektive und aktuelle Diagnostik für die Therapiebewertung bei Essstörungen. Angesichts der Kenntnis um die Präsenz einer autonomen Regulationsstörung im Vorfeld vieler kardiovaskulärer Erkrankungen, verspricht die HRV-Analyse zukünftig präventiven Nutzen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] AASMAN, J., MULDER, G. und MULDER, L.J.M. Operator Effort and the Measurement of Heart-Rate Variability [online]. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, 1987, **29**(2), 161-170. Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society. Verfügbar unter: doi:10.1177/001872088702900204
- [2] ACCURSO, E.C., CIAO, A.C., FITZSIMMONS-CRAFT, E.E., LOCK, J.D. und LE GRANGE, D. Is weight gain really a catalyst for broader recovery?: The impact of weight gain on psychological symptoms in the treatment of adolescent anorexia nervosa [online]. *Behaviour research and therapy*, 2014, **56**, 1-6. ISSN 0005-7967. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.brat.2014.02.006
- [3] ACHAMRAH, N., COËFFIER, M. und DÉCHELOTTE, P. Physical activity in patients with anorexia nervosa [online]. *Nutrition reviews*, 2016, **74**(5), 301-311. ISSN 1753-4887. Verfügbar unter: doi:10.1093/nutrit/nuw001
- [4] ACHARYA, U.R., JOSEPH, K.P., KANNATHAL, N., MIN, L.C. und SURI, J.S. Heart rate variability: [online]. a review. *Med Biol Eng Comput*, 2006, **44**(12), 1031-1051. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11517-006-0119-0>
- [5] AFFENITO, S.G., DOHM, F.-A., CRAWFORD, P.B., DANIELS, S.R. und STRIEGEL-MOORE, R.H. Macronutrient intake in anorexia nervosa: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study [online]. *The Journal of pediatrics*, 2002, **141**(5), 701-705. ISSN 0022-3476. Verfügbar unter: doi:10.1067/mpd.2002.129840
- [6] AHMADI, A., GHARIPOUR, M., ARABZADEH, G., MOIN, P., HASHEMIPOUR, M. und KELISHADI, R. The effects of vitamin E and omega-3 PUFAs on endothelial function among adolescents with metabolic syndrome [online]. *BioMed research international*, 2014, **2014**, 1-6. ISSN 2314-6141. Verfügbar unter: doi:10.1155/2014/906019
- [7] AHMED, S., TRAVIS, J. und MEHANA, H. Re-feeding syndrome in head and neck-prevention and management [online]. *Oral Oncology*, 2011,

- 47(9), 792-796. Verfügbar unter: http://ac.els-cdn.com/S1368837510001922/1-s2.0-S1368837510001922-main.pdf?_tid=d6685f24-8b5a-11e7-b68e-00000aacb35f&acdnat=1503860973_e6318b524a26694ebaa53787cb82454b
- [8] AHRENS, W., MORENO, L.A., MÅRILD, S., MOLNÁR, D., SIANI, A., HENAUW, S. de, BÖHMANN, J., GÜNTHER, K., HADJIGEORGIOU, C., IACOVIELLO, L., LISSNER, L., VEIDEBAUM, T., POHLABELN, H. und PIGEOT, I. Metabolic syndrome in young children: [online]. definitions and results of the IDEFICS study. *International Journal of Obesity*, 2014, **38**(Suppl 2), S4–S14. ISSN 03070565. Verfügbar unter: doi:10.1038/ijo.2014.130
- [9] AKSELROD, S., GORDON, D., UBEL, F., SHANNON, D., BERGER, A. und COHEN, R. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation [online]. A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 1981, **213**(4504), 220-222. ISSN 0036-8075. Verfügbar unter: doi:10.1126/science.6166045
- [10] AL-DAMLUJI, S., IVESON, T., THOMAS, J.M., PENDLEBURY, D.J., REES, L.H. und BESSER, G.M. Food-induced cortisol secretion is mediated by central alpha-1 adrenoceptor modulation of pituitary ACTH secretion. *Clinical endocrinology*, 1987, **26**(5), 629-636.
- [11] ANREP, G.V., PASCUAL, W. und ROESSLER, R. Respiratory Variations of the Heart Rate [online]. I – The Reflex Mechanism of the Respiratory Arrhythmia. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 1936, **119**(813), 191-217. Verfügbar unter: http://www.jstor.org/stable/81959?seq=1#page_scan_tab_contents
- [12] ANTELMÍ, I., PAULA, R.S. de, SHINZATO, A.R., PERES, C.A., MANSUR, A.J. und GRUPI, C.J. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease [online]. *The American journal of cardiology*, 2004, **93**(3), 381-385. ISSN 0002-9149 [Zugriff am: 22. Januar 2016]. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.065

- [13] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN. *S2k-Leitlinie: [online]. Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft.* AWMF-Register Nr. 002/042 Klasse S2k, 06/2014 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-042l_S2k_Herzschlagfrequenz_Herzfrequenzvariabilit%C3%A4t_2014-07.pdf
- [14] ARCELUS, J., MITCHELL, A.J., WALES, J. und NIELSEN, S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. [online]. A meta-analysis of 36 studies. *Archives of general psychiatry*, 2011, **68**(7), 724-731. ISSN 0003-990X. Verfügbar unter: doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.74
- [15] ASTRUP, A., GOTZSCHE, P.C., VAN DE WERKEN, K., RANNERIES, C., TOUBRO, S., RABEN, A. und BUEMANN, B. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 1999, **69**(6), 1117-1122.
- [16] AYTON, A.K. Dietary polyunsaturated fatty acids and anorexia nervosa: is there a link? [online]. *Nutritional neuroscience*, 2004, **7**(1), 1-12. ISSN 1028-415X. Verfügbar unter: doi:10.1080/1028415042000194621
- [17] AYTON, A.K., AZAZ, A. und HORROBIN, D.F. A pilot open case series of Ethyl-EPA supplementation in the treatment of anorexia nervosa [online]. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2004, **71**(4), 205-209. ISSN 0952-3278. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.plefa.2004.03.007
- [18] AYTON, A.K., AZAZ, A. und HORROBIN, D.F. Rapid improvement of severe anorexia nervosa during treatment with ethyl-eicosapentaenoate and micronutrients [online]. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 2004, **19**(5), 317-319. ISSN 0924-9338. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.eurpsy.2004.06.002
- [19] BAHRAINY, S., LEVY, W.C., BUSEY, J.M., CALDWELL, J.H. und STRATTON, J.R. Exercise training bradycardia is largely explained by reduced intrinsic heart rate [online]. *International journal of cardiology*,

- 2016, **222**, 213-216. ISSN 1874-1754. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jicard.2016.07.203
- [20] BARBARICH-MARSTELLER, N.C., FOLTIN, R.W. und WALSH, B.T. Does Anorexia Nervosa Resemble an Addiction? [online]. *Current Drug Abuse Reviewse*, 2011, **4**(3), 197-200. ISSN 18744737. Verfügbar unter: doi:10.2174/1874473711104030197
- [21] BARON, A.D., BRECHTEL, G., WALLACE, P. und EDELMAN, S.V. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *The American journal of physiology*, 1988, **255**(6 Pt 1), E769-74.
- [22] BARTNESS, T.J., VAUGHAN, C.H. und SONG, C.K. Sympathetic and sensory innervation of brown adipose tissue [online]. *International journal of obesity (2005)*, 2010, **34 Suppl 1**, S36-42. ISSN 1476-5497. Verfügbar unter: doi:10.1038/ijo.2010.182
- [23] BAUER, M. *Voraussetzungen von Signifikanztests* [online]. *SPSSinteraktiv*, 2014. 27 Februar 2014, 12:00 [Zugriff am: 29. August 2017]. Verfügbar unter: <http://www.metheval.uni-jena.de/projekte/spss-interaktiv/spss-interaktiv.php>
- [24] BAUM, P., PETROFF, D., CLASSEN, J., KIESS, W. und BLÜHER, S. Dysfunction of Autonomic Nervous System in Childhood Obesity: [online]. A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, 2013, **8**(1), 1–8. ISSN 1932-6203. Verfügbar unter: doi:10.1371/journal.pone.0054546
- [25] BAUMEISTER, H. und HÄRTER, M. Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands [online]. *International Journal of Obesity*, 2007, **31**(7), 1155-1164. ISSN 0307-0565. Verfügbar unter: doi:10.1038/sj.ijo.0803556
- [26] BEN-DOV, I.Z., KARK, J.D., BEN-ISHAY, D., MEKLER, J., BEN-ARIE, L. und BURSZTYN, M. Blunted Heart Rate Dip During Sleep and All-Cause Mortality [online]. *Archives of Internal Medicine*, 2007, **167**(19), 2116-2121. ISSN 0003-9926. Verfügbar unter: doi:10.1001/archinte.167.19.2116
- [27] BENESCH, T. *Schlüsselkonzepte zur Statistik. [die wichtigsten Methoden, Verteilungen, Tests anschaulich erklärt]*. Statistische Maßzahlen. Berlin u.a.: Springer Spektrum, 2013. ISBN 3-8274-2771-1.

- [28] BERNTSON, G.G., BIGGER, J.T., JR, ECKBERG, D.L., GROSSMAN, P., KAUFMANN, P.G., MALIK, M., NAGARAJA, H.N., PORGES, S.W., SAUL, J.P., STONE, P.H. und VAN DER MOLEN, M W. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 1997, **34**(6), 623-648.
- [29] BILLMAN, G.E. The effect of heart rate on the heart rate variability response to autonomic interventions [online]. *Frontiers in Physiology*, 2013, **4**, 1-9. ISSN 1664-042X. Verfügbar unter: doi:10.3389/fphys.2013.00222
- [30] BILLMAN, G.E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance [online]. *Frontiers in physiology*, 2013, **4**, 26. ISSN 1664-042X. Verfügbar unter: doi:10.3389/fphys.2013.00026
- [31] BIRKHOFFER, A., SCHMIDT, G. und FÖRSTL, H. Herz und Hirn – Die Auswirkungen psychischer Erkrankungen und ihrer Therapie auf die Herzfrequenzvariabilität [online]. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 2005, **73**(4), 192-205. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie [Zugriff am: 15. Februar 2016]. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-2004-830109
- [32] BOCK, F. de, JARCZOK, M.N., HOFFMANN, K. und BUCHHORN, R. Do our children lose vagus activity? [online]. Potential time trends of children's autonomic nervous system activity. *International journal of cardiology*, 2013, **170**(2), e30-e32. ISSN 1874-1754. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.ijcard.2013.10.067
- [33] BOER, R.W., KAREMAKER, J.M. und STRACKEE, J. Description of Heart-Rate Variability Data in Accordance With a Physiological Model for the Genesis of Heartbeats [online]. *Psychophysiology*, 1985, **22**(2), 147-155. ISSN 00485772. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1469-8986.1985.tb01577.x
- [34] BOGARDUS, C., LILLIOJA, S., RAVUSSIN, E., ABBOTT, W., ZAWADZKI, J.K., YOUNG, A., KNOWLER, W.C., JACOBOWITZ, R. und MOLL, P.P. Familial dependence of the resting metabolic rate [online]. *The New England journal of medicine*, 1986, **315**(2), 96-100. ISSN 0028-4793. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJM198607103150205

- [35] BORN, C., LA FONTAINE, L. de, WINTER, B., MULLER, N., SCHAUB, A., FRUSTUCK, C., SCHULE, C., VODERHOLZER, U., CUNTZ, U., FALKAI, P. und MEISENZAHN, E. First results of a refeeding program in a psychiatric intensive care unit for patients with extreme anorexia nervosa [online]. *BMC psychiatry*, 2015, **15**, 57. ISSN 1471-244X. Verfügbar unter: doi:10.1186/s12888-015-0436-7
- [36] BRANDENBURG, B.M.P. und ANDERSEN, A.E. Unintentional onset of anorexia nervosa. *Eating and weight disorders : EWD*, 2007, **12**(2), 97-100.
- [37] BRANDES, R. und BUSSE, R. Kreislauf. In: R.F. SCHMIDT, F. LANG und M. HECKMANN, Hg. *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. Berlin: Springer, 2011, S. 573-626. ISBN 978-3642016509.
- [38] BROCKMEYER, T., HOLTFORTH, M.G., BENTS, H., KAMMERER, A., HERZOG, W. und FRIEDERICH, H.-C. Starvation and emotion regulation in anorexia nervosa [online]. *Comprehensive psychiatry*, 2012, **53**(5), 496-501. ISSN 0010-440X. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.comppsy.2011.09.003
- [39] BUCHHORN, R., BAUMAN, C. und WILLASCHEK, C. Propranolol is Highly Effective to Treat Refeeding Oedema in a Girl with Anorexia Nervosa . - A Case Report. *Ann Nutr Disord & Ther.*, 2017, **4**((1)), 1039.
- [40] BUCHHORN, R., HAUKE, F., KERTESS-SZLANINKA, T., DIPPACHER, S. und WILLASCHEK, C. The impact of nutrition on the autonomic nervous system. A model for eating disorders in childhood. *pädiatrische praxis*, 2016, **85**(4), 585-606.
- [41] BUCHHORN, R., CONZELMANN, A., WILLASCHEK, C., STORK, D., TAURINES, R. und RENNER, T.J. Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD [online]. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 2012, **4**(2), 85-91. ISSN 1866-6116. Verfügbar unter: doi:10.1007/s12402-012-0072-8
- [42] BUDDECKE, E. und M. FISCHER. *Pathophysiologie, Pathobiochemie, klinische Chemie. Für Studierende der Medizin und Ärzte*.

- Labormedizinische Untersuchungen und Diagnostik des Lipidstoffwechsels: de Gruyter, 1992. ISBN 9783110128444.
- [43] BUHREN K., HOLTKAMP K., HERPERTZ-DAHLMANN B. und KONRAD K. Neuropsychological performance in anorexia and bulimia nervosa [online]. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 2008, **36**(6), 377–86; quiz 387–8. ISSN 1422-4917. Verfügbar unter: doi:10.1024/1422-4917.36.6.377
- [44] BUIJS, R.M., ESCOBAR, C. und SWAAB, D.F. The circadian system and the balance of the autonomic nervous system [online]. *Handbook of clinical neurology*, 2013, **117**, 173-191. ISSN 0072-9752. Verfügbar unter: doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00015-8
- [45] BURKHOLDER, T., CHAMBERS, M., HOTMIRE, K., WURSTER, R.D., MOODY, S. und RANDALL, W.C. Gross and microscopic anatomy of the vagal innervation of the rat heart [online]. *The Anatomical record*, 1992, **232**(3), 444-452. ISSN 0003-276X. Verfügbar unter: doi:10.1002/ar.1092320313
- [46] CALL, C., WALSH, B.T. und ATTIA, E. From DSM-IV to DSM-5 [online]. Changes to eating disorder diagnoses. *Current opinion in psychiatry*, 2013, **26**(6), 532-536. ISSN 1473-6578. Verfügbar unter: doi:10.1097/YCO.0b013e328365a321
- [47] CAUDWELL, P., FINLAYSON, G., GIBBONS, C., HOPKINS, M., KING, N., NASLUND, E. und BLUNDELL, J.E. Resting metabolic rate is associated with hunger, self-determined meal size, and daily energy intake and may represent a marker for appetite [online]. *The American journal of clinical nutrition*, 2013, **97**(1), 7-14. ISSN 0002-9165. Verfügbar unter: doi:10.3945/ajcn.111.029975
- [48] CAZZANIGA, P., DAMIANI, C., BESOZZI, D., COLOMBO, R., NOBILE, M.S., GAGLIO, D., PESCHINI, D., MOLINARI, S., MAURI, G., ALBERGHINA, L. und VANONI, M. Computational strategies for a system-level understanding of metabolism [online]. *Metabolites*, 2014, **4**(4), 1034-1087. ISSN 2218-1989. Verfügbar unter: doi:10.3390/metabo4041034

- [49] COHEN, J. A power primer [online]. *Psychological Bulletin*, 1992, **112**, 155-159. Verfügbar unter: [http://www.personal.kent.edu/~marmey/quant2spring04/Cohen%20\(1992\)%20-%20PB.pdf](http://www.personal.kent.edu/~marmey/quant2spring04/Cohen%20(1992)%20-%20PB.pdf)
- [50] DAWBER, T.R., MEADORS, G.F. und MOORE, F.E. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *American journal of public health and the nation's health*, 1951, **41**(3), 279-281.
- [51] DETTE, H. *Methodenlehre II, SS 2009* [online]. *Korrelation, Lineare Regression und Multiple Regression*, 2011. 23 Mai 2011, 12:00 [Zugriff am: 26. August 2017]. Verfügbar unter: <http://www.ruhr-uni-bochum.de/imperia/md/content/mathematik3/lehre/ss09/statmethlehre2/teil2-regression220609.pdf>
- [52] DEUSSEN, A. Herzstoffwechsel und Koronardurchblutung. In: R.F. SCHMIDT, F. LANG und M. HECKMANN, Hg. *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. Berlin: Springer, 2011, S. 566-571. ISBN 978-3642016509.
- [53] DEUTSCHE ADIPOSITAS-GESELLSCHAFT (DAG) E.V. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“* [online], 2014 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf
- [54] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ARBEITSMEDIZIN UND UMWELTMEDIZIN E.V. 002/042 – *S2k-Leitlinie* [online]. *Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft*, 2014 [Zugriff am: 26. August 2017]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-042l_S2k_Herzschlagfrequenz_Herzfrequenzvariabilit%C3%A4t_2014-07.pdf
- [55] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E. V. *Richtwerte für die Energiezufuhr aus Kohlenhydraten und Fett* [online], 2011 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter:

- <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/position/DGE-Positionspapier-Richtwerte-Energiezufuhr-KH-und-Fett.pdf>
- [56] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E. V. *Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE* [online], 2013 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/10-regeln-der-dge/>
- [57] DIAMOND, A. Executive Functions [online]. *Annual review of psychology*, 2013, **64**, 135-168. ISSN 1545-2085. Verfügbar unter: doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750
- [58] DIANE, A., VINE, D.F., HETH, C.D., RUSSELL, J.C., PROCTOR, S.D. und PIERCE, W.D. Prior caloric restriction increases survival of prepubertal obese- and PCOS-prone rats exposed to a challenge of time-limited feeding and physical activity [online]. *Journal of Applied Physiology*, 2013, **114**(9), 1158-1164. ISSN 1522-1601. Verfügbar unter: doi:10.1152/jappphysiol.01127.2012
- [59] DIELEMAN, G.C., HUIZINK, A.C., TULEN, J.H.M., UTENS, E. M. W. J., CREEMERS, H.E., ENDE, J. van der und VERHULST, F.C. Alterations in HPA-axis and autonomic nervous system functioning in childhood anxiety disorders point to a chronic stress hypothesis [online]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, **51**, 135-150. ISSN 0306-4530. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2014.09.002
- [60] DIETZ, W.H. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *PEDIATRICS*, 1998, **101**(3 Pt 2), 518-525.
- [61] DINGEMANS, A.E., VISSER, H., PAUL, L. und VAN FURTH, E.F. Set-shifting abilities, mood and loss of control over eating in binge eating disorder: An experimental study [online]. *Psychiatry research*, 2015, **230**(2), 242-248. ISSN 0165-1781. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psychres.2015.09.001
- [62] DIPPACHER, S., WILLASCHEK, C. und BUCHHORN, R. Different nutritional states and autonomic imbalance in childhood [online]. *European*

- journal of clinical nutrition*, 2014, **68**(11), 1271-1273. ISSN 1476-5640 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: doi:10.1038/ejcn.2014.198
- [63] DIVASTA, A.D., WALLS, C.E., FELDMAN, H.A., QUACH, A.E., WOODS, E.R., GORDON, C.M. und ALEXANDER, M.E. Malnutrition and hemodynamic status in adolescents hospitalized for anorexia nervosa [online]. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2010, **164**(8), 706-713. ISSN 1072-4710. Verfügbar unter: doi:10.1001/archpediatrics.2010.138
- [64] DOCKTER, G. Ernährung des Klein- und Schulkindes. In: F.C. SITZMANN und P. BARTMANN, Hg. *Pädiatrie. 300 Tabellen*. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2007, S. 43-45. ISBN 9783131253330.
- [65] DOCKTER, G. Ernährungsstörungen. In: F.C. SITZMANN und P. BARTMANN, Hg. *Pädiatrie. 300 Tabellen*. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2007, 48–52. ISBN 9783131253330.
- [66] DÖRNER, K. Kohlenhydratstoffwechsel. Glykierte Proteine (Hämoglobine). In: K. DÖRNER und T. DEUFEL, Hg. *Klinische Chemie und Hämatologie. 73 Tabellen*. 8., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2013, S. 189-191. ISBN 9783131297181.
- [67] DORSCH, F., M.A. WIRTZ und J. STROHMER, Hg. *Dorsch - Lexikon der Psychologie*. 16., vollst. überarb. Aufl. Bern: Huber, 2013. ISBN 978-3-456-85234-8.
- [68] EBERMANN, E. *Ausgewählte statistische Grundlagen und Analysemethoden* [online], 2010. 18 Juni 2010, 12:00 [Zugriff am: 29. August 2017]. Verfügbar unter: <https://www.univie.ac.at/ksa/elearning/cp/quantitative/quantitative-44.html>
- [69] ECKBERG, D.L. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow [online]. *Journal of Applied Physiology*, 1983, **54**(4), 961-966. Verfügbar unter: <http://jap.physiology.org/content/jap/54/4/961.full.pdf>
- [70] ECKOLDT, K., BODMANN, K.-H., CAMMANN, H., PFEIFER, B. und SCHUBERT, E. Sinus Arrhythmia and Heart Rate in Hypertonic Disease. In: H. ABEL, Hg. *Electrocardiology. Physiological, pathophysiological, and diagnostical research; proceedings of the 1st International Congress on*

- Electrocardiology (15th Int. Symposium on Vectorcardiography)*, Wiesbaden, October 14 - 17, 1974. Basel: Karger, 1976, S. 366-369. ISBN 978-3-8055-2197-0.
- [71] EKELUND, U., ANDERSSON, S., ANDERSEN, L.B., RIDDOCH, C.J., SARDINHA, L.B., LUAN, J., FROBERG, K. und BRAGE, S. Prevalence and correlates of the metabolic syndrome in a population-based sample of European youth [online]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, **89**(1), 90-96. ISSN 0002-9165. Verfügbar unter: doi:10.3945/ajcn.2008.26649
- [72] EL GHOCH, M., CALUGI, S., PELLEGRINI, M., MILANESE, C., BUSACCHI, M., BATTISTINI, N.C., BERNABE, J. und DALLE GRAVE, R. Measured physical activity in anorexia nervosa: [online]. features and treatment outcome. *The International journal of eating disorders*, 2013, **46**(7), 709-712. ISSN 0276-3478. Verfügbar unter: doi:10.1002/eat.22140
- [73] ELRAN-BARAK, R., ACCURSO, E.C., GOLDSCHMIDT, A.B., SZTAINER, M., BYRNE, C. und LE GRANGE, D. Eating patterns in youth with restricting and binge eating/purging type anorexia nervosa [online]. *The International journal of eating disorders*, 2014, **47**(8), 878-883. ISSN 0276-3478. Verfügbar unter: doi:10.1002/eat.22289
- [74] ESTOUR, B., GALUSCA, B. und GERMAIN, N. Constitutional thinness and anorexia nervosa: a possible misdiagnosis? [online]. *Frontiers in endocrinology*, 2014, **5**, 175. ISSN 1664-2392. Verfügbar unter: doi:10.3389/fendo.2014.00175
- [75] EUROPEAN FOOD INFORMATION COUNCIL. *Makro- und Mikronährstoffe* [online], 08/1997 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: <http://www.eufic.org/de/food-today/article/what-do-we-mean-by-nutrition-part-2>
- [76] EZEIOKE, C.C. und MORLEY, J.E. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome [online]. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2015, **6**(4), 287-302. ISSN 2190-5991. Verfügbar unter: doi:10.1002/jcsm.12059

- [77] FAIRBURN, C.G., DOLL, H.A., WELCH, S.L., HAY, P.J., DAVIES, B.A. und O'CONNOR, M.E. Risk Factors for Binge Eating Disorder [online]. *Archives of general psychiatry*, 1998, **55**(5), 425. ISSN 0003-990X. Verfügbar unter: doi:10.1001/archpsyc.55.5.425
- [78] FEINLEIB, M., KANNEL, W.B., GARRISON, R.J., MCNAMARA, P.M. und CASTELLI, W.P. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data. *Preventive medicine*, 1975, **4**(4), 518-525.
- [79] FENZL, M. und SCHLEGEL, C. Herzratenvariabilität – Diagnosemittel für die Gesundheit: altersbezogene Effektgrößen [online]. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie*, 2010, **58**(4), 134-140. Verfügbar unter: http://www.sgsm.ch/fileadmin/user_upload/Zeitschrift/58-2010-4/HR_Fenzl.pdf
- [80] FICHTER, M.M. Prävalenz und Inzidenz anorektischer und bulimischer Essstörungen. Prävalenz. In: S. HERPERTZ, M. de ZWAAN und S. ZIPFEL, Hg. *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Heidelberg: Springer Medizin, 2008, S. 39-41. ISBN 978-3-540-76881-4.
- [81] FLORANT, G.L. und HEALY, J.E. The regulation of food intake in mammalian hibernators: a review [online]. *Journal of comparative physiology. B, Biochemical, systemic, and environmental physiology*, 2012, **182**(4), 451-467. ISSN 1432-136X [Zugriff am: 22. Januar 2016]. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00360-011-0630-y
- [82] FORSCHUNGSINSTITUT FÜR KINDERERNÄHRUNG E. V. *Optimierte Mischkost* [online], o.J. [Zugriff am: 21. August 2017]. Verfügbar unter: http://www.fke-do.de/index.php?module=page_navigation&index%5Bpage_navigation%5D%5Baction%5D=details&index%5Bpage_navigation%5D%5Bdata%5D%5Bpage_navigation_id%5D=63
- [83] FRIEDEMANN, C., HENEGHAN, C., MAHTANI, K., THOMPSON, M., PERERA, R. und WARD, A.M. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index [online]. Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2012, **345**(sep25 2), e4759-e4759. ISSN 1756-1833. Verfügbar unter: doi:10.1136/bmj.e4759

- [84] FUJIBAYASHI, M., HAMADA, T., MATSUMOTO, T., KIYOHARA, N., TANAKA, S., KOTANI, K., EGAWA, K., KITAGAWA, Y., KISO, Y., SAKANE, N. und MORITANI, T. Thermoregulatory sympathetic nervous system activity and diet-induced waist-circumference reduction in obese Japanese women [online]. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*, 2009, **21**(6), 828-835. ISSN 1520-6300. Verfügbar unter: doi:10.1002/ajhb.20899
- [85] GALETTA, F., FRANZONI, F., PRATTICHIZZO, F., ROLLA, M., SANTORO, G. und PENTIMONE, F. Heart rate variability and left ventricular diastolic function in anorexia nervosa [online]. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 2003, **32**(6), 416-421. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054139X0300048X?via%3Dihub>
- [86] GARCÍA-ORTIZ, L., GARCÍA-GARCÍA, A., RAMOS-DELGADO, E., PATINO-ALONSO, M.C., RECIO-RODRÍGUEZ, J.I., RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, E. und GÓMEZ-MARCOS, M.A. Relationships of night/day heart rate ratio with carotid intima media thickness and markers of arterial stiffness [online]. *Atherosclerosis*, 2011, **217**(2), 420-426. ISSN 0021-9150. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.037
- [87] GERLINGHOFF, M. und BACKMUND, H. Eating disorders in childhood and adolescence. Anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge eating disorder [online]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 2004, **47**(3), 246-250. ISSN 1436-9990. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00103-003-0791-2
- [88] GERWING, C. und KERSTING, A. Set-Point. In: S. HERPERTZ, M. de ZWAAN und S. ZIPFEL, Hg. *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Heidelberg: Springer Medizin, 2008, S. 158-167. ISBN 978-3-540-76881-4.
- [89] GIANINI, L., LIU, Y., WANG, Y., ATTIA, E., WALSH, B.T. und STEINGLASS, J. Abnormal eating behavior in video-recorded meals in

- anorexia nervosa [online]. *Eating behaviors*, 2015, **19**, 28-32. ISSN 1471-0153. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.eatbeh.2015.06.005
- [90] GIEßELMANN, K. Frühkindliche Ernährung: Die ersten 1000 Tage entscheiden. *Dtsch Arztebl*, 2016, (113(43)), A-1920 / B-1617 / C-1605.
- [91] GLAZIER, D.S. Is metabolic rate a universal 'pacemaker' for biological processes? [online]. *Biological Reviews*, 2015, **90**(2), 377-407. Biological Reviews. Verfügbar unter: doi:10.1111/brv.12115
- [92] GODIER, L.R. und PARK, R.J. Does compulsive behavior in Anorexia Nervosa resemble an addiction? [online]. A qualitative investigation. *Frontiers in psychology*, 2015, **6**, 1608. ISSN 1664-1078. Verfügbar unter: doi:10.3389/fpsyg.2015.01608
- [93] GOODMAN, E. und WHITAKER, R.C. A Prospective Study of the Role of Depression in the Development and Persistence of Adolescent Obesity [online]. *PEDIATRICS*, 2002, **110**(3), 497-504. ISSN 0031-4005. Verfügbar unter: doi:10.1542/peds.110.3.497
- [94] GOWERS, S.e.a. *Eating Disorders. Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders*. National Clinical Practice Guideline Number CG9. London (UK): British Psychological Society, 2004. ISBN 85433 398 4.
- [95] GRÄFE, D. *Ped (z) Kinderarzt Rechner* [online], 2008–2016. 23 April 2017, 12:00 [Zugriff am: 26. August 2017]. Verfügbar unter: <<https://www.pedz.de/de/rechner.html>>
- [96] GRAY, B., STEYN, F., DAVIES, P.S.W. und VITETTA, L. Omega-3 fatty acids: a review of the effects on adiponectin and leptin and potential implications for obesity management [online]. *European journal of clinical nutrition*, 2013, **67**(12), 1234-1242. ISSN 1476-5640. Verfügbar unter: doi:10.1038/ejcn.2013.197
- [97] GROß, G. Verhaltenstherapeutische Modellvorstellungen. In: S. HERPERTZ, M. de ZWAAN und S. ZIPFEL, Hg. *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Heidelberg: Springer Medizin, 2008, S. 54. ISBN 978-3-540-76881-4.

- [98] GUARDA, A.S., SCHREYER, C.C., BOERSMA, G.J., TAMASHIRO, K.L. und MORAN, T.H. Anorexia nervosa as a motivated behavior: [online]. Relevance of anxiety, stress, fear and learning. *Physiology & behavior*, 2015, **152**(Pt B), 466-472. ISSN 0031-9384. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.physbeh.2015.04.007
- [99] GUMZ, A., KASTNER, D., RACZKA, K.A., WEIGEL, A., OSEN, B., ROSE, M., MEYER, B., WOLLBURG, E., VODERHOLZER, U., KARACIC, M., VETTORAZZI, E. und LOWE, B. Aggregating factors of the change process in the treatment of anorexia nervosa [online]. *Eating behaviors*, 2015, **19**, 81-85. ISSN 1471-0153. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.eatbeh.2015.06.002
- [100] HABERMAS, T. Klassifikation und Diagnose: eine historische Betrachtung. Zukünftige Entwicklungen der Klassifikation und Diagnose. In: S. HERPERTZ, M. de ZWAAN und S. ZIPFEL, Hg. *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Heidelberg: Springer Medizin, 2008, S. 7-8. ISBN 978-3-540-76881-4.
- [101] HAIN, J. *Einfache statistische Testverfahren* [online]. *Lehrstuhl für Mathematik VIII (Statistik)*, o. J. [Zugriff am: 29. August 2017]. Verfügbar unter: http://www.uni-wuerzburg.de/fileadmin/10040800/user_upload/hain/SPSS/Testverfahren.pdf
- [102] HALMI, K.A. Eating disorders in females: genetics, pathophysiology, and treatment. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 2002, **15 Suppl 5**, 1379-1386.
- [103] HASTINGS, M., O'NEILL, J.S. und MAYWOOD, E.S. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms [online]. *Journal of Endocrinology*, 2007, **195**(2), 187-198. ISSN 1479-6805. Verfügbar unter: doi:10.1677/JOE-07-0378
- [104] HAUNER, H. Eine Steuer auf Süßgetränke ist an der Zeit. *Dtsch Arztebl*, 2011, (114 (4)), A 160-5.
- [105] HAUNER, H., BECHTHOLD, A., BOEING, H., BRÖNSTRUP, A., BUYKEN, A., LESCHIK-BONNET, E., LINSEISEN, J., SCHULZE, M.,

- STROHM, D. und WOLFRAM, G. Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten [online]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2012, **137**(8), 389-393. Deutsche medizinische Wochenschrift. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0031-1298916
- [106] HAWLEY, R.M. The outcome of anorexia nervosa in younger subjects [online]. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 1985, **146**, 657-660. Verfügbar unter: <http://bjp.rcpsych.org/content/146/6/657.short>
- [107] HAYANO, J., YASUMA, F., OKADA, A., MUKAI, S. und FUJINAMI, T. Respiratory sinus arrhythmia. [online]. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation*, 1996, **94**(4), 842-847. ISSN 0009-7322. Verfügbar unter: doi:10.1161/01.CIR.94.4.842
- [108] HAYNOS, A.F., CROSBY, R.D., ENGEL, S.G., LAVENDER, J.M., WONDERLICH, S.A., MITCHELL, J.E., PETERSON, C.B., CROW, S.J. und LE GRANGE, D. Initial test of an emotional avoidance model of restriction in anorexia nervosa using ecological momentary assessment [online]. *Journal of psychiatric research*, 2015, **68**, 134-139. ISSN 0022-3956. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jpsychires.2015.06.016
- [109] HAYNOS, A.F., ROBERTO, C.A. und ATTIA, E. Examining the associations between emotion regulation difficulties, anxiety, and eating disorder severity among inpatients with anorexia nervosa [online]. *Comprehensive psychiatry*, 2015, **60**, 93-98. ISSN 0010-440X. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.comppsy.2015.03.004
- [110] HAYNOS, A.F., ROBERTO, C.A., MARTINEZ, M.A., ATTIA, E. und FRUZZETTI, A.E. Emotion regulation difficulties in anorexia nervosa before and after inpatient weight restoration [online]. *The International journal of eating disorders*, 2014, **47**(8), 888-891. ISSN 0276-3478. Verfügbar unter: doi:10.1002/eat.22265
- [111] HEROLD, G. *Innere Medizin 2014. Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche*

Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl., 2014. ISBN 9783981466034.

- [112] HERPERTZ, S. Obesity is more than an eating disorder – the multidimensional perspective of a pandemic [online]. *Z Psychosom Med Psychother.*, 2008, **54**(1), 4-31. Verfügbar unter: [http://www.vr-elibrary.de/doi/abs/10.13109/zptm.2008.54.1.4?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3DpubmedWaLXmShJbDc+ist+mehr+als+eine+Essst%C3%B6rung+-+die+multidimensionale+Betrachtung+einer+Pandemie.+Z+Psychosom+Med+Psychother+2008%3B54\(1\)%3A4-31](http://www.vr-elibrary.de/doi/abs/10.13109/zptm.2008.54.1.4?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3DpubmedWaLXmShJbDc+ist+mehr+als+eine+Essst%C3%B6rung+-+die+multidimensionale+Betrachtung+einer+Pandemie.+Z+Psychosom+Med+Psychother+2008%3B54(1)%3A4-31).
- [113] HERPERTZ, S., HAGENAH, U., VOCKS, S., WIETERSHEIM, J. von, CUNTZ, U. und ZEECK, A. The diagnosis and treatment of eating disorders [online]. *Deutsches Arzteblatt international*, 2011, **108**(40), 678-685. ISSN 1866-0452. Verfügbar unter: doi:10.3238/arztebl.2011.0678
- [114] HERPERTZ, S., B. HERPERTZ-DAHLMANN, M. FICHTER, B. TUSCHEN-CAFFIER und A. ZEECK, Hg. *S3-Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen*. Berlin: Springer Medizin, 2011. ISBN 9783642214417.
- [115] HERPERTZ-DAHLMANN, B. Anorexia nervosa. In: G.F. HOFFMANN, M.J. LENTZE, J. SPRANGER und F. ZEPP, Hg. *Pädiatrie. Grundlagen und Praxis*. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer Medizin, 2014, S. 1865-1867. ISBN 978-3-642-41865-5.
- [116] HERPERTZ-DAHLMANN, B., SEITZ, J. und BAINES, J. Food matters: [online]. how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. *European child & adolescent psychiatry*, 2017. ISSN 1018-8827. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00787-017-0945-7
- [117] HERZOG, D.B., KELLER, M.B., SACKS, N.R., YEH, C.J. und LAVORI, P.W. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking anorexics and bulimics [online]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1992, **31**(5), 810-818. ISSN 0890-8567. Verfügbar unter: doi:10.1097/00004583-199209000-00006

- [118] HET, S., VOCKS, S., WOLF, J.M., HAMMELSTEIN, P., HERPERTZ, S. und WOLF, O.T. Blunted neuroendocrine stress reactivity in young women with eating disorders [online]. *Journal of psychosomatic research*, 2015, **78**(3), 260-267. ISSN 0022-3999. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jpsychores.2014.11.001
- [119] HILZ, M.J., STEMPER, B. und NEUNDÖRFER, B. Physiologie und Untersuchungsmethoden des Baroreflexes [online]. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 2000, **68**(1), 37-47. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-2000-11641
- [120] HINKLE, L.E. Slow Heart Rates and Increased Risk of Cardiac Death in Middle-Aged Men [online]. *Archives of Internal Medicine*, 1972, **129**(5), 732. ISSN 0003-9926. Verfügbar unter: doi:10.1001/archinte.1972.00320050056006
- [121] HOEK, H.W. und HOEKEN, D. van. Review of the prevalence and incidence of eating disorders [online]. *The International journal of eating disorders*, 2003, **34**(4), 383-396. ISSN 0276-3478. Verfügbar unter: doi:10.1002/eat.10222
- [122] HOFFMANN, G.F., M.J. LENTZE, J. SPRANGER und F. ZEPP, Hg. *Pädiatrie. Grundlagen und Praxis*. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer Medizin, 2014. ISBN 978-3-642-41865-5.
- [123] HÖLLING, H. und SCHLACK, R. Essstörungen im Kindes- und Jugendalter. [online]. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 2007, **50**(5/6), 794-799. ISSN 1436-9990. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00103-007-0242-6
- [124] HOPKINS, M., FINLAYSON, G., DUARTE, C., WHYBROW, S., RITZ, P., HORGAN, G.W., BLUNDELL, J.E. und STUBBS, R.J. Modelling the associations between fat-free mass, resting metabolic rate and energy intake in the context of total energy balance [online]. *International journal of obesity (2005)*, 2016, **40**(2), 312-318. ISSN 1476-5497. Verfügbar unter: doi:10.1038/ijo.2015.155

- [125] HOTTENROTT, K. und HOOS, O. Herzfrequenzvariabilität (HRV) im Sport – Gesicherte und neue Erkenntnisse. 4. Internationales Symposium Herzfrequenzvariabilität. In: K. HOTTENROTT, O. HOOS und H.-D. ESPERER, Hg. *Herzfrequenzvariabilität: Risikodiagnostik, Stressanalyse, Belastungssteuerung. Internationales Symposium am 1. November 2008 in Halle (Saale)*. Hamburg: Czwalina, 2009. ISBN 978-3-88020-534-5.
- [126] HVIDT, K.N. Blood pressure and arterial stiffness in obese children and adolescents. *Danish medical journal*, 2015, **62**(3).
- [127] L'ALLEMAND, D., WIEGAND, S., REINEHR, T., MÜLLER, J., WABITSCH, M., WIDHALM, K. und HOLL, R. Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database [online]. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 2008, **16**(7), 1672-1679. ISSN 1930-7381. Verfügbar unter: doi:10.1038/oby.2008.259
- [128] ISHIZUKA, B., QUIGLEY, M.E. und YEN, S.S. Pituitary hormone release in response to food ingestion: evidence for neuroendocrine signals from gut to brain [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1983, **57**(6), 1111-1116. ISSN 1945-7197. Verfügbar unter: doi:10.1210/jcem-57-6-1111
- [129] JACOB, S., HAUER, B., BECKER, R., ARTZNER, S., GRAUER, P., LOBLEIN, K., NIELSEN, M., RENN, W., RETT, K., WAHL, H.G., STUMVOLL, M. und HARING, H.U. Lipolysis in skeletal muscle is rapidly regulated by low physiological doses of insulin [online]. *Diabetologia*, 1999, **42**(10), 1171-1174. ISSN 0012-186X. Verfügbar unter: doi:10.1007/s001250051288
- [130] JAITE, C., SCHNEIDER, N., HILBERT, A., PFEIFFER, E., LEHMKUHL, U. und SALBACH-ANDRAE, H. Etiological role of childhood emotional trauma and neglect in adolescent anorexia nervosa: a cross-sectional questionnaire analysis [online]. *Psychopathology*, 2012, **45**(1), 61-66. ISSN 0254-4962. Verfügbar unter: doi:10.1159/000328580
- [131] JÄNIG, W. Vegetatives Nervensystem. Peripheres vegetatives Nervensystem:. In: R.F. SCHMIDT, F. LANG und M. HECKMANN, Hg.

- Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie.* Berlin: Springer, 2011, S. 404-434. ISBN 978-3642016509.
- [132] JELINEK, H.F., MD IMAM, H., AL-AUBAIDY, H. und KHANDOKER, A.H. Association of cardiovascular risk using non-linear heart rate variability measures with the framingham risk score in a rural population [online]. *Frontiers in physiology*, 2013, **4**, 1-8. ISSN 1664-042X. Verfügbar unter: doi:10.3389/fphys.2013.00186
- [133] JOSE, A.D. Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *The American journal of cardiology*, 1966, **18**(3), 476-478.
- [134] JOSE, A.D. und COLLISON, D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man [online]. *Cardiovascular Research*, 1970, **4**(2), 160-167. ISSN 0008-6363. Verfügbar unter: doi:10.1093/cvr/4.2.160
- [135] JUDGES, D., BEVERLY, S., RIO, A. und GOFF, L.M. Clinical guidelines and enteral nutrition support: a survey of dietetic practice in the United Kingdom [online]. *European journal of clinical nutrition*, 2012, **66**(1), 130-135. ISSN 1476-5640. Verfügbar unter: doi:10.1038/ejcn.2011.153
- [136] JUNIOR MARSIPAN GROUP. *Junior MARSIPAN: [online]. management of really sick patients under 18 with anorexia nervosa.* (CR168), 2012 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/CR168nov14.pdf>
- [137] KALM, L.M. und SEMBA, R.D. They Starved So That Others Be Better Fed: [online]. Remembering Ancel Keys and the Minnesota Experiment. *The Journal of Nutrition*, 2005, **135**(6), 1347-1352. Verfügbar unter: <http://jn.nutrition.org/content/135/6/1347.full>
- [138] KASK, J., EKSELIUS, L., BRANDT, L., KOLLIA, N., EKBOM, A. und PAPADOPOULOS, F.C. Mortality in Women With Anorexia Nervosa: [online]. The Role of Comorbid Psychiatric Disorders. *Psychosomatic medicine*, 2016, **78**(8), 910-919. ISSN 0033-3174. Verfügbar unter: doi:10.1097/PSY.0000000000000342
- [139] KAUFMAN, C.L., KAISER, D.R., STEINBERGER, J., KELLY, A.S. und DENGEL, D.R. Relationships of cardiac autonomic function with metabolic

- abnormalities in childhood obesity [online]. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 2007, **15**(5), 1164-1171. ISSN 1930-7381. Verfügbar unter: doi:10.1038/oby.2007.619
- [140] KAUR, G., PHILLIPS, C., WONG, K. und SAINI, B. Timing is important in medication administration: a timely review of chronotherapy research [online]. *International journal of clinical pharmacy*, 2013, **35**(3), 344-358. ISSN 2210-7711. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11096-013-9749-0
- [141] KAWAI, K., YAMASHITA, S., YAMANAKA, T., GONDO, M., MORITA, C., NOZAKI, T., TAKAKURA, S., HATA, T., YAMADA, Y., MATSUBAYASHI, S., TAKII, M., KUBO, C. und SUDO, N. The longitudinal BMI pattern and body composition of patients with anorexia nervosa who require urgent hospitalization: A case control study [online]. *Biopsychosocial Medicine*, 2011, **5**, 14. ISSN 1751-0759. Verfügbar unter: doi:10.1186/1751-0759-5-14
- [142] KERSHAW, E.E. und FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2004, **89**(6), 2548-2556. ISSN 1945-7197. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2004-0395
- [143] KINZL, J.F. und BIEBL, W. Sind Essstörungen Suchterkrankungen? *Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater*, 2010, **24**(3), 200-208.
- [144] KLEIGER, R.E., MILLER, J.P., BIGGER, J.T., Jr. und MOSS, A.J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction [online]. *The American journal of cardiology*, 1987, **59**(4), 256-262. ISSN 0002-9149. Verfügbar unter: doi:10.1016/0002-9149(87)90795-8
- [145] KOH, J., BROWN, T.E., LA BEIGHTOL, HA, C.Y. und ECKBERG, D.L. Human autonomic rhythms: vagal cardiac mechanisms in tetraplegic subjects. *The Journal of physiology*, 1994, **474**(3), 483-495.

- [146] KOJIC DAMJANOV, S., DERIC, M. und EREMIC KOJIC, N. Glycated hemoglobin A1c as a modern biochemical marker of glucose regulation. *Medicinski prehled*, 2014, **67**(9-10), 339-344.
- [147] KOLLAI, M., BONYHAY, I., JOKKEL, G. und SZONYI, L. Cardiac vagal hyperactivity in adolescent anorexia nervosa. *European Heart Journal*, 1994, **15**(8), 1113-1118.
- [148] KORKUSHKO, O.V., SHATILO, V.B., PLACHINDA, Y.I. und SHATILOSHATILO, T.V. Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as a function of age [online]. Assessment by power spectral analysis of heart rate variability. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 1991, **32**(3), 191-198. ISSN 01651838. Verfügbar unter: doi:10.1016/0165-1838(91)90113-H
- [149] KOSMISKI, L., SCHMIEGE, S.J., MASCOLO, M., GAUDIANI, J. und MEHLER, P.S. Chronic starvation secondary to anorexia nervosa is associated with an adaptive suppression of resting energy expenditure [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2014, **99**(3), 908-914. ISSN 1945-7197 [Zugriff am: 30. August 2017]. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2013-1694
- [150] KREIPE, R.E., GOLDSTEIN, B., DEKING, D.E., TIPTON, R. und KEMPSKI, M.H. Heart rate power spectrum analysis of autonomic dysfunction in adolescents with anorexia nervosa [online]. *The International journal of eating disorders*, 1994, **16**(2), 159-165. Verfügbar unter: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1098-108X\(199409\)16:2%3C159::AID-EAT2260160207%3E3.0.CO;2-H/epdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1098-108X(199409)16:2%3C159::AID-EAT2260160207%3E3.0.CO;2-H/epdf)
- [151] KRIES, R. von. Epidemiologie. Risikofaktoren für Adipositas im Kindesalter. In: M. WABITSCH, J. HEBEBRAND, W. KIESS und K. ZWIAUER, Hg. *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Grundlagen und Klinik*. Berlin: Springer, 2005, S. 20-23. ISBN 3-540-01251-6.
- [152] KROLLNER, B. *ICD-10-GM [German Modification]* [online]. *Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*. F50.- Essstörungen,

2017. 1 März 2017, 12:00 [Zugriff am: 21. August 2017]. Verfügbar unter: <http://www.icd-code.de/icd/code/F50.-.html>
- [153] KROMEYER-HAUSCHILD, K. Definition, Anthropometrie und deutsche Referenzwerte für BMI. Vorbemerkungen. In: M. WABITSCH, J. HEBEBRAND, W. KIESS und K. ZWIAUER, Hg. *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Grundlagen und Klinik*. Berlin: Springer, 2005, S. 4. ISBN 3-540-01251-6.
- [154] KROMEYER-HAUSCHILD, K., WABITSCH, M. und KUNZE, D.e.a. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben [online]. *Monatsschr Kinderheilkunde Springer-Verlag 2001*, 2001, (149), 807-818. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/article/10.1007/s001120170107>
- [155] KURTH, B.-M. und SCHAFFRATH ROSARIO, A. The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. [online]. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 2007, **50**(5–6), 736-743. ISSN 1436-9990. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00103-007-0235-5
- [156] LACHISH, M., STEIN, D., KAPLAN, Z., MATAR, M., FAIGIN, M., KORSUNSKI, I. und COHEN, H. Irreversibility of cardiac autonomic dysfunction in female adolescents diagnosed with anorexia nervosa after short- and long-term weight gain [online]. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2009, **10**(4_2), 503-511. ISSN 1562-2975. Verfügbar unter: doi:10.1080/15622970902980770
- [157] LAMPERT, R., ICKOVICS, J.R., VISCOLI, C.J., HORWITZ, R.I. und LEE, F.A. Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial [online]. *The American journal of cardiology*, 2003, **91**(2), 137-142. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914902030989?via%3Dihub>

- [158] LANGHANS, W. Signals generating anorexia during acute illness [online]. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 2007, **66**(3), 321-330. ISSN 0029-6651. Verfügbar unter: doi:10.1017/S0029665107005587
- [159] LEAF, D.A. und HATCHER, L. The effect of lean fish consumption on triglyceride levels [online]. *The Physician and sportsmedicine*, 2009, **37**(1), 37-43. ISSN 0091-3847. Verfügbar unter: doi:10.3810/psm.2009.04.1681
- [160] LEAL, A.M. und MOREIRA, A.C. Food and the circadian activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 1997, **30**(12), 1391-1405.
- [161] LECERF, J.-M. Fatty acids and cardiovascular disease [online]. *Nutrition reviews*, 2009, **67**(5), 273-283. ISSN 1753-4887. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00194.x
- [162] LEIBEL, R.L. Is obesity due to a heritable difference in 'set point' for adiposity? *The Western journal of medicine*, 1990, **153**(4), 429-431.
- [163] LEVY, M.N. Sympathetic-Parasympathetic Interactions in the Heart [online]. *Circulation Research*, 1971, **29**(5), 437-445. ISSN 0009-7330. Verfügbar unter: doi:10.1161/01.RES.29.5.437
- [164] LICINIO, J., WONG, M.L. und GOLD, P.W. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa. *Psychiatry research*, 1996, **62**(1), 75-83.
- [165] LO SAURO, C., RAVALDI, C., CABRAS, P.L., FARAVELLI, C. und RICCA, V. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders [online]. *Neuropsychobiology*, 2008, **57**(3), 95-115. ISSN 1423-0224 [Zugriff am: 30. August 2017]. Verfügbar unter: doi:10.1159/000138912
- [166] LÖLLGEN, H. Herzfrequenzvariabilität. [online]. Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*, 1999, **96**(31-32), A-2029–2032. Verfügbar unter: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/18505>
- [167] LOMBARDI, F., MALLIANI, A., PAGANI, M. und CERUTTI, S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation [online]. *Cardiovascular Research*, 1996, **32**(2), 208-216. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8796106>

- [168] LORGERIL, M. de und SALEN, P. New insights into the health effects of dietary saturated and omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids [online]. *BMC medicine*, 2012, **10**, 50. ISSN 1741-7015 [Zugriff am: 30. August 2017]. Verfügbar unter: doi:10.1186/1741-7015-10-50
- [169] LUEDERITZ, B., Hg. *Geschichte der Herzrhythmusstörungen: Von der antiken Pulslehre zum implantierbaren Defibrillator*. Berlin: Springer, 2013. ISBN 9783642779404.
- [170] LUPOGLAZOFF, J.M., BERKANE, N., DENJOY, I., MAILLARD, G., LEHEUZEY, M.F., MOUREN-SIMEONI, M.C. und CASASOPRANA, A. Consequences cardiaques de l'anorexie mentale de l'adolescence. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, 2001, **94**(5), 494-498.
- [171] LUTTERBACH-FRIES, E. Herzfrequenzvariabilität [online]. *Deutsches Ärzteblatt*, 1999, **45**(45), 31-32. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/pdf/96/31/a2029-2.pdf>
- [172] MACLEAN, P.S., BERGOUIGNAN, A., CORNIER, M.-A. und JACKMAN, M.R. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain [online]. the impetus for weight regain. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2011, **301**(3), R581-600. ISSN 0363-6119. Verfügbar unter: doi:10.1152/ajpregu.00755.2010
- [173] MADDEN, S., MISKOVIC-WHEATLEY, J., CLARKE, S., TOUYZ, S., HAY, P. und KOHN, M.R. Outcomes of a rapid refeeding protocol in Adolescent Anorexia Nervosa [online]. *Journal of eating disorders*, 2015, **3**, 8. ISSN 2050-2974. Verfügbar unter: doi:10.1186/s40337-015-0047-1
- [174] MAFFEIS, C., PINELLI, L. und SCHUTZ, Y. Fat intake and adiposity in 8 to 11-year-old obese children. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 1996, **20**(2), 170-174.
- [175] MAFFEIS, C. und SCHUTZ, Y. Regulation des Energiestoffwechsels. Energieverbrauch. Thermogenese. In: M. WABITSCH, J. HEBEBRAND, W. KIESS und K. ZWIAUER, Hg. *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Grundlagen und Klinik*. Berlin: Springer, 2005, S. 135-137. ISBN 3-540-01251-6.

- [176] MALIK und M. Heart rate variability [online]. *Current Opinion in Cardiology*, 1998, **13**, 36-44. Verfügbar unter: <http://journals.lww.com/co-cardiology/pages/currenttoc.aspx>
- [177] MALLIANI, A., LOMBARDI, F. und PAGANI, M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms [online]. *British Heart Journal*, 1994, **71**(1), 1-2. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8297682>
- [178] MALLIANI, A., PAGANI, M., LOMBARDI, F. und CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain [online]. *Circulation*, 1991, **84**(2), 482-492. Verfügbar unter: <http://circ.ahajournals.org/content/84/2/482.long>
- [179] MARCHI, M. und COHEN, P. Early childhood eating behaviors and adolescent eating disorders [online]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1990, **29**(1), 112-117. ISSN 0890-8567. Verfügbar unter: doi:10.1097/00004583-199001000-00017
- [180] MARIKAR, D., REYNOLDS, S. und MOGHRABY, O.S. Junior MARSIPAN (Management of Really Sick Patients with Anorexia Nervosa) [online]. Table 1. *Archives of disease in childhood - Education & practice edition*, 2015, edpract-2015-308679. ISSN 1743-0585. Verfügbar unter: doi:10.1136/archdischild-2015-308679
- [181] MARILD, S., RUSSO, P., VEIDEBAUM, T., TORNARITIS, M., HENAUW, S. de, BOURDEAUDHUIJ, I. de, MOLNAR, D., MORENO, L.A., BRAMSVED, R., PEPLIES, J. und AHRENS, W. Impact of a community based health-promotion programme in 2- to 9-year-old children in Europe on markers of the metabolic syndrome, the IDEFICS study [online]. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2015, **16**(Suppl 2), 41-56. ISSN 1467-7881. Verfügbar unter: doi:10.1111/obr.12368
- [182] MARTINEZ-GONZALEZ, M.A., MARTINEZ, J.A., HU, F.B., GIBNEY, M.J. und KEARNEY, J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union [online]. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study*

- of Obesity*, 1999, **23**(11), 1192-1201. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/ijo/journal/v23/n11/abs/0801049a.html>
- [183] MARUGAN DE MIGUELSANZ, J.M., TORRES HINOJAL, M.d.C., GEIJO URIBE, M.S., REDONDO DEL RIO, M.P., MONGIL LOPEZ, B., DE BRITO GARCIA-SOUSA, I., CABALLERO SANZ, I. und EIROS BOUZA, J.M. Nutritional approach of inpatients with anorexia nervosa [online]. *Nutricion hospitalaria*, 2016, **33**(3), 258. ISSN 0212-1611. Verfügbar unter: doi:10.20960/nh.258
- [184] MARZOLA, E., PANEPINTO, C., DELSEDIME, N., AMIANTO, F., FASSINO, S. und ABBATE-DAGA, G. A factor analysis of the meanings of anorexia nervosa: [online]. intrapsychic, relational, and avoidant dimensions and their clinical correlates. *BMC psychiatry*, 2016, **16**, 190. ISSN 1471-244X. Verfügbar unter: doi:10.1186/s12888-016-0894-6
- [185] MASSIN, M. und BERNUTH, G. von. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood [online]. *Pediatric cardiology*, 1997, **18**(4), 297-302. ISSN 0172-0643. Verfügbar unter: doi:10.1007/s002469900178
- [186] MATSUMOTO, T., MIYAWAKI, C., UE, H., KANDA, T., YOSHITAKE, Y. und MORITANI, T. Comparison of thermogenic sympathetic response to food intake between obese and non-obese young women [online]. *Obesity research*, 2001, **9**(2), 78-85. ISSN 1071-7323. Verfügbar unter: doi:10.1038/oby.2001.10
- [187] MATSUMOTO, T., MIYAWAKI, C., UE, H., YUASA, T., MIYATSUJI, A. und MORITANI, T. Effects of capsaicin-containing yellow curry sauce on sympathetic nervous system activity and diet-induced thermogenesis in lean and obese young women [online]. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 2000, **46**(6), 309-315. Verfügbar unter: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv1973/46/6/46_6_309/_article
- [188] MATSUMOTO, T., MIYAWAKI, T., UE, H., KANDA, T., ZENJI, C. und MORITANI, T. Autonomic responsiveness to acute cold exposure in obese and non-obese young women [online]. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the*

- Study of Obesity*, 1999, **23**(8), 793-800. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/ijo/journal/v23/n8/abs/0800928a.html>
- [189] MATTHEWS, D.R., HOSKER, J.P., RUDENSKI, A.S., NAYLOR, B.A., TREACHER, D.F. und TURNER, R.C. Homeostasis model assessment [online]. Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, **28**(7), 412-419. ISSN 0012-186X. Verfügbar unter: doi:10.1007/BF00280883
- [190] MAYR, M., IMGART, H., SKALA, K. und KARWAUTZ, A. Zur Qualitätssicherung der Gewichtsrestitution bei Magersucht – Pathophysiologie, evidenzbasierte Praxis und Vermeidung des Refeeding-Syndroms [online]. *neuropsychiatrie*, 2015, **29**(4), 200-211. ISSN 0948-6259. Verfügbar unter: doi:10.1007/s40211-015-0165-7
- [191] MAZURAK, N., ENCK, P., MUTH, E., TEUFEL, M. und ZIPFEL, S. Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: [online]. a review of the literature. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 2011, **19**(2), 87-99. ISSN 1072-4133. Verfügbar unter: doi:10.1002/erv.1081
- [192] MAZURAK, N., SAUER, H., WEIMER, K., DAMMANN, D., ZIPFEL, S., HORING, B., MUTH, E.R., TEUFEL, M., ENCK, P. und MACK, I. Effect of a weight reduction program on baseline and stress-induced heart rate variability in children with obesity [online]. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 2016, **24**(2), 439-445. ISSN 1930-7381. Verfügbar unter: doi:10.1002/oby.21355
- [193] MCKEOWN, N.M., MEIGS, J.B., LIU, S., SALTZMAN, E., WILSON, P.W.F. und JACQUES, P.F. Carbohydrate Nutrition, Insulin Resistance, and the Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Framingham Offspring Cohort [online]. *Diabetes Care*, 2004, **27**(2), 538-546. ISSN 0149-5992. Verfügbar unter: doi:10.2337/diacare.27.2.538
- [194] MCLENNAN, P.L. Cardiac physiology and clinical efficacy of dietary fish oil clarified through cellular mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids [online]. *European journal of applied physiology*, 2014, **114**(7), 1333-1356. ISSN 1439-6319. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00421-014-2876-z

- [195] MEDEIA. *Physiologische Grundlagen der HRV* [online], 1988–2016 [Zugriff am: 30. August 2017]. Verfügbar unter: <http://www.qhrv.de/dt_hrv1_de.htm>
- [196] MEHANNA, H.M., MOLEDINA, J. und TRAVIS, J. Refeeding syndrome: [online]. what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2008, **336**(7659), 1495-1498. ISSN 0959-535X [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: doi:10.1136/bmj.a301
- [197] MEHTA, T., SMITH, D.L., JR, MUHAMMAD, J. und CASAZZA, K. Impact of weight cycling on risk of morbidity and mortality [online]. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2014, **15**(11), 870-881. ISSN 1467-7881. Verfügbar unter: doi:10.1111/obr.12222
- [198] MELLERIO, H., ALBERTI, C., DRUET, C., CAPELIER, F., MERCAT, I., JOSSERAND, E., VOL, S., TICHET, J. und LEVY-MARCHAL, C. Novel Modeling of Reference Values of Cardiovascular Risk Factors in Children Aged 7 to 20 Years [online]. *PEDIATRICS*, 2012, **129**(4), e1020–e1029. ISSN 0031-4005. Verfügbar unter: doi:10.1542/peds.2011-0449
- [199] MIAMED GMBH. *Grundlagen wissenschaftlicher Studien* [online], 2015. 6 Januar 2017, 12:00 [Zugriff am: 14. August 2017]. Verfügbar unter: <https://amboss.miamed.de/>
- [200] MIAMED GMBH. *Metabolisches Syndrom* [online], 2015. 23 August 2017, 12:00 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: <https://amboss.miamed.de/>
- [201] MIAMED GMBH. *Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft* [online], 2015. 27 Juli 2017, 12:00 [Zugriff am: 30. August 2017]. Verfügbar unter: <https://amboss.miamed.de/>
- [202] MOJIMINIYI, O.A. und ABDELLA, N.A. Effect of homeostasis model assessment computational method on the definition and associations of insulin resistance [online]. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2010, **48**(11), 1629-1634. ISSN 1437-4331. Verfügbar unter: doi:10.1515/CCLM.2010.303

- [203] MONTELEONE, A.M., MONTELEONE, P., SERINO, I., SCOGNAMIGLIO, P., DI GENIO, M. und MAJ, M. Childhood trauma and cortisol awakening response in symptomatic patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa [online]. *The International journal of eating disorders*, 2015, **48**(6), 615-621. ISSN 0276-3478. Verfügbar unter: doi:10.1002/eat.22375
- [204] MORI, T.A. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: [online]. epidemiology and effects on cardiometabolic risk factors. *Food & function*, 2014, **5**(9), 2004-2019. ISSN 2042-650X. Verfügbar unter: doi:10.1039/c4fo00393d
- [205] MOSER, M., LEHOFER, M., SEDMINEK, A., LUX, M., ZAPOTOCZKY, H.G., KENNER, T. und NOORDERGRAAF, A. Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. [online]. A contribution to the problem from a theoretical point of view. *Circulation*, 1994, **90**(2), 1078-1082. ISSN 0009-7322. Verfügbar unter: doi:10.1161/01.CIR.90.2.1078
- [206] MROSOVSKY, N. und POWLEY, T.L. Set points for body weight and fat [online]. *Behavioral Biology*, 1977, **20**(2), 205-223. ISSN 00916773. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0091-6773(77)90773-8
- [207] MUCHE, R. Vorlesung "Biometrie / Q1". *Deskriptive Statistik: Merkmale, Häufigkeiten, Statistische Maßzahlen*. Skript zur Vorlesung. Universität Ulm, 26. Okt. 2012.
- [208] MUCHE, R. Vorlesung "Biometrie / Q1". *Zusammenhang 2er Variablen: Korrelation, Regression*. Skript zur Vorlesung. Universität Ulm, 9. Nov. 2012.
- [209] MUCHE, R. Vorlesung "Biometrie / Q1". *Prinzip des statistischen Tests: Chi-Quadrat-Test*. Skript zur Vorlesung. Universität Ulm, 23. Nov. 2012.
- [210] MÜLLER, M.J., BOSY-WESTPHAL, A., LATER, W., HAAS, V. und HELLER, M. Functional body composition: [online]. insights into the regulation of energy metabolism and some clinical applications. *European journal of clinical nutrition*, 2009, **63**(9), 1045-1056. ISSN 1476-5640. Verfügbar unter: doi:10.1038/ejcn.2009.55
- [211] MUSTELIN, L., SILEN, Y., RAEVUORI, A., HOEK, H.W., KAPRIO, J. und KESKI-RAHKONEN, A. The DSM-5 diagnostic criteria for anorexia

- nervosa may change its population prevalence and prognostic value [online]. *Journal of psychiatric research*, 2016, **77**, 85-91. ISSN 0022-3956. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jpsychires.2016.03.003
- [212] MVZ LABOR DR. LIMBACH & KOLLEGEN GBR HEILDELBERG. *Laboratoriumsmedizin I und II* [online]. *Krankenhausabteilung*. Impressum, 2014. 15 September 2014, 12:00 [Zugriff am: 16. August 2017]. Verfügbar unter: <http://www.labor-limbach.de/Impressum.18.0.html>
- [213] MVZ LABOR DR. LIMBACH & KOLLEGEN GBR HEILDELBERG. *Laboratoriumsmedizin I und II* [online]. *Krankenhausabteilung*. Umrechnungsfaktoren von koventionellen auf SI-Einheiten, 2014. 15 September 2014, 12:00 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: <http://www.labor-limbach.de/Umrechnungsfaktoren.705.0.html>
- [214] NAGAI, N., SAKANE, N. und MORITANI, T. Metabolic responses to high-fat or low-fat meals and association with sympathetic nervous system activity in healthy young men [online]. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 2005, **51**(5), 355-360. Verfügbar unter: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv1973/51/5/51_5_355/_article
- [215] NAGL, M., JACOBI, C., PAUL, M., BEESDO-BAUM, K., HÖFLER, M., LIEB, R. und WITTCHEN, H.-U. Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia nervosa among adolescents and young adults [online]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00787-015-0808-z.pdf>
- [216] NAGY, P., KOVACS, E., MORENO, L.A., VEIDEBAUM, T., TORNARITIS, M., KOURIDES, Y., SIANI, A., LAURIA, F., SIOEN, I., CLAESSENS, M., MÅRILD, S., LISSNER, L., BAMMANN, K., INTEMANN, T., BUCK, C., PIGEOT, I., AHRENS, W. und MOLNÁR, D. Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study [online]. *International Journal of Obesity*, 2014, **38**, S15–S25. ISSN 0307-0565. Verfügbar unter: doi:10.1038/ijo.2014.131
- [217] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. *Nutrition support for adults: [online]. oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition*. Clinical guideline CG 32, 2006 [Zugriff am:

27. August 2017]. Verfügbar unter:
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/chapter/7-Review-date>
- [218] NEUHAUSER, H., A. SCHIENKIEWITZ, A. SCHAFFRATH ROSARIO, R. DORTSCHY und B.-M. KURTH. *Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. BMI. 2. Auflage. Berlin: RKI-Hausdruckerei, 2013. ISBN 978-3-89606-218-5.
- [219] NÜTZENADEL, W. und K.-P. ZIMMER. *Gedeihstörung* [online]. *Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)*, 2007. 04/2007 [Zugriff am: 26. August 2017]. Verfügbar unter:
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-002_S1_Gedeihstoerung_04-2007_04-2011.pdf
- [220] O. V. "Ernährung". In: A. ZWAHR, Hg. *Der Brockhaus in drei Bänden*. Dritte, völlig neu bearbeitete Auflage. Leipzig: Brockhaus, 2004, S. 649. ISBN 3-7653-1503-6.
- [221] O. V. Definition und Epidemiologie. In: M. WABITSCH, J. HEBEBRAND, W. KIESS und K. ZWIAUER, Hg. *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Grundlagen und Klinik*. Berlin: Springer, 2005, S. 2. ISBN 3-540-01251-6.
- [222] O. V. "Anthropometrie". In: W. PSCHYREMBEL und O. DORNBLÜTH, Hg. *Pschyrembel ® Klinisches Wörterbuch*. 261., neu bearb. und erw. Aufl. Berlin u. a.: de Gruyter, 2007, S. 96. ISBN 978-3-11-019126-4.
- [223] O. V. "Binge-Eating-Störung". Psychiatrie, Klinische Psychologie, Psychotherapie. In: W. PSCHYREMBEL und O. DORNBLÜTH, Hg. *Pschyrembel ® Klinisches Wörterbuch*. 261., neu bearb. und erw. Aufl. Berlin u. a.: de Gruyter, 2007, S. 240. ISBN 978-3-11-019126-4.
- [224] O. V. "Essstörungen". Psychiatrie, Klinische Psychologie, Psychotherapie. In: W. PSCHYREMBEL und O. DORNBLÜTH, Hg. *Pschyrembel ® Klinisches Wörterbuch*. 261., neu bearb. und erw. Aufl. Berlin u. a.: de Gruyter, 2007, S. 569. ISBN 978-3-11-019126-4.

- [225] O. V. "Grundumsatz". In: W. PSCHYREMBEL und O. DORNBLÜTH, Hg. *Pschyrembel ® Klinisches Wörterbuch*. 261., neu bearb. und erw. Aufl. Berlin u. a.: de Gruyter, 2007, S. 731. ISBN 978-3-11-019126-4.
- [226] O. V. "Herzfrequenz". In: W. PSCHYREMBEL und O. DORNBLÜTH, Hg. *Pschyrembel ® Klinisches Wörterbuch*. 261., neu bearb. und erw. Aufl. Berlin u. a.: de Gruyter, 2007, S. 789. ISBN 978-3-11-019126-4.
- [227] O. V. "Herzzyklus". In: W. PSCHYREMBEL und O. DORNBLÜTH, Hg. *Pschyrembel ® Klinisches Wörterbuch*. 261., neu bearb. und erw. Aufl. Berlin u. a.: de Gruyter, 2007, S. 802. ISBN 978-3-11-019126-4.
- [228] O. V. "Perzentil". In: W. PSCHYREMBEL und O. DORNBLÜTH, Hg. *Pschyrembel ® Klinisches Wörterbuch*. 261., neu bearb. und erw. Aufl. Berlin u. a.: de Gruyter, 2007, S. 1475. ISBN 978-3-11-019126-4.
- [229] O. V. "Puls", "Pulsfrequenz", "Pulsqualitäten". In: W. PSCHYREMBEL und O. DORNBLÜTH, Hg. *Pschyrembel ® Klinisches Wörterbuch*. 261., neu bearb. und erw. Aufl. Berlin u. a.: de Gruyter, 2007, S. 1590-1591. ISBN 978-3-11-019126-4.
- [230] O. V. Kinder- und Jugendpsychiatrie. Verhaltens- u. emotionale Störungen. In: M. EPPINGER und M. MÜLLER, Hg. *Pädiatrie. Für Studium und Praxis – 2013/14*. unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen. Breisach am Rhein: Medizinische Vlg- u. Inform.-Dienste, 2013, S. 472-474. ISBN 9783929851359.
- [231] O. V. Stoffwechselstörungen. Adipositas im Kindesalter. In: M. EPPINGER und M. MÜLLER, Hg. *Pädiatrie. Für Studium und Praxis – 2013/14*. unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen. Breisach am Rhein: Medizinische Vlg- u. Inform.-Dienste, 2013, S. 207-208. ISBN 9783929851359.
- [232] O.V. "Essstörungen" [online] [Zugriff am: 4. Februar 2016]. Verfügbar unter: <http://www.degruyter.com/view/sozmed/10688378?language>
- [233] O'CONNOR, M.A., TOUYZ, S.W., DUNN, S.M. und BEUMONT, P.J. Vegetarianism in anorexia nervosa? A review of 116 consecutive cases. *The Medical journal of Australia*, 1987, **147**(11-12), 540-542.

- [234] O'DEA, K., ESLER, M., LEONARD, P., STOCKIGT, J.R. und NESTEL, P. Noradrenaline turnover during under- and over-eating in normal weight subjects [online]. *Metabolism: clinical and experimental*, 1982, **31**(9), 896-899. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0026049582901780?via%3Dihub>
- [235] OLDERSHAW, A., LAVENDER, T., SALLIS, H., STAHL, D. und SCHMIDT, U. Emotion generation and regulation in anorexia nervosa: [online]. a systematic review and meta-analysis of self-report data. *Clinical psychology review*, 2015, **39**, 83-95. ISSN 0272-7358. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.cpr.2015.04.005
- [236] ÖNAL, Z.E., SOYDAN, L., ÖZTÜRK, H.E., SAĞ, Ç., GÜRBÜZ, T., NUHOĞLU, Ç. und ŞİMŞEK, M.M. Carotid intima media thickness in obese children: [online]. is there an association with hyperlipidemia? *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 2016, **29**(2), 157-162. ISSN 2191-0251. Verfügbar unter: doi:10.1515/jpem-2015-0221
- [237] PAGANI, M., LOMBARDI, F., GUZZETTI, S., RIMOLDI, O., FURLAN, R., PIZZINELLI, P., SANDRONE, G., MALFATTO, G., DELL'ORTO, S. und PICCALUGA, E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog [online]. *Circulation Research*, 1986, **59**(2), 178-193. ISSN 0009-7330. Verfügbar unter: doi:10.1161/01.RES.59.2.178
- [238] PAL, G.K., CHANDRASEKARAN, A., HARIHARAN, A.P., DUTTA, T.K., PAL, P., NANDA, N. und VENUGOPAL, L. Body mass index contributes to sympathovagal imbalance in prehypertensives [online]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2012, **12**, 54. ISSN 1471-2261 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: doi:10.1186/1471-2261-12-54
- [239] PASZYNSKA, E., DMITRZAK-WEGLARZ, M., TYSKIEWICZ-NWAFOR, M. und SLOPIEN, A. Salivary alpha-amylase, secretory IgA and free cortisol as neurobiological components of the stress response in the acute phase of anorexia nervosa [online]. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of*

- Biological Psychiatry*, 2016, **17**(4), 266-273. ISSN 1562-2975. Verfügbar unter: doi:10.3109/15622975.2016.1163419
- [240] PATTON, G.C. Mortality in eating disorders. *Psychological medicine*, 1988, **18**(4), 947-951.
- [241] PETRETTA, M., BONADUCE, D., THEMISTOCLAKIS, S., IANNICIELLO, A., SCALFI, L., FILIPPO, E. de, CONTALDO, F., MARCIANO, F. und MIGAUX, M.-L. Heart rate variability as a measure of autonomic nervous system function in anorexia nervosa [online]. *Clinical Cardiology*, 1997, **20**, 219-224. *Clinical Cardiology*. Verfügbar unter: doi:10.1002/clc.4960200307
- [242] PIEPOLI, M., SLEIGHT, P., LEUZZI, S., VALLE, F., SPADACINI, G., PASSINO, C., JOHNSTON, J. und BERNARDI, L. Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. [online]. An important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation*, 1997, **95**(7), 1813-1821. Verfügbar unter: <http://circ.ahajournals.org/content/95/7/1813>
- [243] PIPER, H.M. Herzerregung. In: R.F. SCHMIDT, F. LANG und M. HECKMANN, Hg. *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. Berlin: Springer, 2011, S. 518-538. ISBN 978-3642016509.
- [244] PLATISA, M.M., NESTOROVIC, Z., DAMJANOVIC, S. und GAL, V. Linear and non-linear heart rate variability measures in chronic and acute phase of anorexia nervosa [online]. *Clinical physiology and functional imaging*, 2006, **26**(1), 54-60. ISSN 1475-0961 [Zugriff am: 26. August 2017]. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1475-097X.2005.00653.x
- [245] POMERANZ, B., MACAULAY, R.J.B., CAUDILL, M.A., ADAM, D., GORDON, D., KILBORN, K.M., BARGER, A.C., SHANNON, D.C., COHEN, R.J., KUTZ, I. und BENSON, H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis [online]. *Am J Physiol*, 1985, **248** **1** **Pt** **2**(H151-3). Verfügbar unter: <http://ajpheart.physiology.org/content/248/1/H151.long>
- [246] POPOVICI, B. und BRUMARU, O. Correlation between essential hypertension and carotid intima media thickness in children. *Revista*

- medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 2011, **115**(1), 85-90.
- [247] PORGES, S.W. The polyvagal theory [online]. New insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2009, **76**(Suppl_2), S86-S90. ISSN 0891-1150. Verfügbar unter: doi:10.3949/ccjm.76.s2.17
- [248] PORTILLA, M.G. Bradycardia: an important physical finding in anorexia nervosa. *The Journal of the Arkansas Medical Society*, 2011, **107**(10), 206-208.
- [249] RACCAH, D., DISDIER, P., ROYBET, D., JOUGLARD, J., ARDITTI, J., MEUNIER, A., HARLE, J.R., WEILLER, P.J. und VAGUE, P. Bradycardies lors de cures d'amaigrissement. *Presse medicale (Paris, France)*, 1995, **24**(27), 1260-1262.
- [250] RAMÍREZ-VÉLEZ, R., GARCÍA-HERMOSO, A., AGOSTINIS-SOBRINHO, C., MOTA, J., SANTOS, R., CORREA-BAUTISTA, J.E., PEÑA-GUZMÁN, C.A., DOMÍNGUEZ-SÁNCHEZ, M.A., SCHMIDT-RIOVALLE, J. und GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, E. Pubertal Stage, Body Mass Index, and Cardiometabolic Risk in Children and Adolescents in Bogotá, Colombia: [online]. The Cross-Sectional Fuprecol Study. *Nutrients*, 2017, **9**(7). ISSN 2072-6643. Verfügbar unter: doi:10.3390/nu9070644
- [251] RANCOURT, D. und MCCULLOUGH, M.B. Overlap in Eating Disorders and Obesity in Adolescence [online]. *Current diabetes reports*, 2015, **15**(10), 78. ISSN 1539-0829. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11892-015-0645-y
- [252] RASCH, B., M. FRIESE, W.J. HOFMANN und E. NAUMANN. *SPSS-Ergänzungen* [online]. *Der t-Test*, 2010. 8 März 2010, 12:00 [Zugriff am: 26. August 2017]. Verfügbar unter: <<http://www.quantitative-methoden.de>>
- [253] RASCH, B., FRIESE, M., HOFMANN, W.J. und NAUMANN, E. Der t-Test. Was ist der t-Test? In: B. RASCH, M. FRIESE, W.J. HOFMANN und E. NAUMANN, Hg. *Quantitative Methoden 1. Einführung in die Statistik für*

Psychologen und Sozialwissenschaftler. 4., überarb. Aufl. Berlin: Springer, 2014, S. 34-44. ISBN 978-3-662-43524-3.

- [254] RECHLIN, T. The significance of heart rate analysis in psychiatric questions [online]. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 1995, **63**(3), 106-120. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-2007-996609>
- [255] REINEHR, T., SOUSA, G. de und ANDLER, W. Longitudinal analyses among overweight, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in children [online]. *Obesity research*, 2005, **13**(10), 1824-1833. ISSN 1071-7323. Verfügbar unter: doi:10.1038/oby.2005.222
- [256] REMSCHMIDT, H., QUASCHNER, K., WEHMEIER, P.M. und THEISEN, F.M. Kinder- und Jugendpsychiatrie. Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter. In: F.C. SITZMANN und P. BARTMANN, Hg. *Pädiatrie. 300 Tabellen*. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2007, S. 756-758. ISBN 9783131253330.
- [257] RICHARD, D. und PICARD, F. Brown fat biology and thermogenesis. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 2011, **16**, 1233-1260.
- [258] RIGAUD, D., BRONDEL, L., POUPARD, A.T., TALONNEAU, I. und BRUN, J.M. A randomized trial on the efficacy of a 2-month tube feeding regimen in anorexia nervosa: [online]. A 1-year follow-up study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2007, **26**(4), 421-429. ISSN 0261-5614. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.clnu.2007.03.012
- [259] RIGAUD, D., TALLONNEAU, I., BRINDISI, M.-C. und VERGES, B. Prognosis in 41 severely malnourished anorexia nervosa patients [online]. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2012, **31**(5), 693-698. ISSN 0261-5614. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.clnu.2012.02.016
- [260] RIVA, P., MARTINI, G., RABBIA, F., MILAN, A., PAGLIERI, C., CHIANDUSSI, L. und VEGLIO, F. Obesity and autonomic function in adolescence [online]. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*, 2001, **23**(1-2), 57-67. Verfügbar unter: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/CEH-100001197>

- [261] RODRÍGUEZ-COLÓN, S.M., HE, F., BIXLER, E.O., FERNANDEZ-MENDOZA, J., VGONTZAS, A.N., CALHOUN, S., ZHENG, Z.-J. und LIAO, D. Metabolic syndrome burden in apparently healthy adolescents is adversely associated with cardiac autonomic modulation – Penn State Children Cohort [online]. *Metabolism*, 2015, **64**(5), 626-632. ISSN 0026-0495. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.metabol.2015.01.018
- [262] ROLLS, B.J., KIM-HARRIS, S., FISCHMAN, M.W., FOLTIN, R.W., MORAN, T.H. und STONER, S.A. Satiety after preloads with different amounts of fat and carbohydrate: implications for obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 1994, **60**(4), 476-487.
- [263] ROWE, J.W., YOUNG, J.B., MINAKER, K.L., STEVENS, A.L., PALLOTTA, J. und LANDSBERG, L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*, 1981, **30**(3), 219-225.
- [264] ROWSELL, M., MACDONALD, D.E. und CARTER, J.C. Emotion regulation difficulties in anorexia nervosa: [online]. associations with improvements in eating psychopathology. *Journal of eating disorders*, 2016, **4**, 17. ISSN 2050-2974. Verfügbar unter: doi:10.1186/s40337-016-0108-0
- [265] RYU, V., GARRETSON, J.T., LIU, Y., VAUGHAN, C.H. und BARTNESS, T.J. Brown adipose tissue has sympathetic-sensory feedback circuits [online]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2015, **35**(5), 2181-2190. ISSN 1529-2401. Verfügbar unter: doi:10.1523/JNEUROSCI.3306-14.2015
- [266] SAINSBURY, A. und ZHANG, L. Role of the hypothalamus in the neuroendocrine regulation of body weight and composition during energy deficit [online]. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2012, **13**(3), 234-257. ISSN 1467-7881. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00948.x
- [267] SALLAS, A.A. Treatment of eating disorders: [online]. winning the war without having to do battle. *Journal of psychiatric research*, 1985, **19**(2-3), 445-448. Verfügbar unter:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S13085735000512?via%3Dihub>

- [268] SANGUN, Ö., DÜNDAR, B., KÖŞKER, M., PIRGON, Ö. und DÜNDAR, N. Prevalence of Metabolic Syndrome in Obese Children and Adolescents using Three Different Criteria and Evaluation of Risk Factors [online]. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2011, **3**(2), 70-76. ISSN 1308-5735. Verfügbar unter: doi:10.4274/jcrpe.v3i2.15
- [269] SAUL, J.P., BERGER, R.D., CHEN, M.H. und COHEN, R.J. Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia. *The American journal of physiology*, 1989, **256**(1 Pt 2), H153–61.
- [270] SCAGLIONI, S., AGOSTONI, C., NOTARIS, R.D., RADAELLI, G., RADICE, N., VALENTI, M., GIOVANNINI, M. und RIVA, E. Early macronutrient intake and overweight at five years of age [online]. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2000, **24**(6), 777-781. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/ijo/journal/v24/n6/pdf/0801225a.pdf>
- [271] SCHULZ, A. "Herzfrequenz". In: M.A. WIRTZ, Hg. *Dorsch - Lexikon der Psychologie*. 18., überarbeitete Auflage. Bern: hogrefe, 2017, S. 731. ISBN 9783456856438.
- [272] SCHUTZ, Y. Der Energiestoffwechsel von Patienten mit Adipositas. Postprandiale Thermogenese. In: J.G. WECHSLER, Hg. *Adipositas. Ursachen und Therapie*. mit 97 Tabellen. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Berlin: Blackwell, 2003, S. 108. ISBN 3894125128.
- [273] SCHWARZ, J. und H. BRUDERER ENZLER. *Korrelation* [online], 2016. 13 September 2016, 12:00 [Zugriff am: 26. August 2017]. Verfügbar unter: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/zusammenhaenge/korrelation.html>
- [274] SCHWARZ, J. und F. KOHLER. *Chi-Quadrat* [online], 2010. 20 Januar 2010, 12:00 [Zugriff am: 26. August 2017]. Verfügbar unter: http://www.mesosworld.ch/lerninhalte/Biv_Chi/de/html/

- [275] SCHWARZ, J. und F. KOHLER. *t-Test für abhängige Stichproben* [online], 2010. 20 Januar 2010, 12:00 [Zugriff am: 26. August 2017]. Verfügbar unter:
<http://www.mesosworld.ch/lerninhalte/Param_TTestAbh/de/html/index.html>
- [276] SCHWARZ, J. und F. KOHLER. *Vergleich der zentralen Tendenz in zwei unabhängigen Stichprobenerhebungen* [online], 2010. 20 Januar 2010, 12:00 [Zugriff am: 26. August 2017]. Verfügbar unter:
<http://www.mesosworld.ch/lerninhalte/NParamO_UTest/de/text/NParamO_UTest.pdf>
- [277] SCHWEIGER, U. Diagnostik von Essstörungen. Differentialdiagnostische Überlegungen bei Essstörungen. In: S. HERPERTZ, M. de ZWAAN und S. ZIPFEL, Hg. *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Heidelberg: Springer Medizin, 2008, S. 35-36. ISBN 978-3-540-76881-4.
- [278] SCOLNICK, B., MOSTOFSKY, D.I. und KEANE, R.J. Pilot study employing heart rate variability biofeedback training to decrease anxiety in patients with eating disorders [online]. *Journal of eating disorders*, 2014, **2**, 17. ISSN 2050-2974. Verfügbar unter: doi:10.1186/2050-2974-2-17
- [279] SERRA, F., BONET, L. und PALOU, A. Amino-acid-enzyme activities in brown and white adipose tissues and in the liver of cafeteria rats. Effects of 24 hours starving. *Archives internationales de physiologie et de biochimie*, 1987, **95**(4), 263-268.
- [280] SERRADOR, J.M., FINLAYSON, H.C. und HUGHSON, R.L. Physical activity is a major contributor to the ultra low frequency components of heart rate variability [online]. *Heart (British Cardiac Society)*, 1999, **82**(6), e9. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1729201/>
- [281] SHAKHOVA, O.H., KRASNIKOVA, O.M. und BABENKO, N.O. Effects of chronic caloric restriction on the age-associated peculiarities of explorative behaviour in rats. *Fiziolohichniy zhurnal (Kiev, Ukraine)*, 2012, **58**(1), 61-67.

- [282] SILEN, Y., RAEVUORI, A., JURILOO, E., TAINIO, V.-M., MARTTUNEN, M. und KESKI-RAHKONEN, A. Typical Versus Atypical Anorexia Nervosa Among Adolescents: [online]. Clinical Characteristics and Implications for ICD-11. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 2015, **23**(5), 345-351. ISSN 1072-4133 [Zugriff am: 26. August 2017]. Verfügbar unter: doi:10.1002/erv.2370
- [283] SIMOPOULOS, A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids [online]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2002, **56**(8), 365-379. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332202002536?via%3Dihub>
- [284] SIMOPOULOS, A.P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases [online]. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 2008, **233**(6), 674-688. ISSN 1535-3699. Verfügbar unter: doi:10.3181/0711-MR-311
- [285] SIMOPOULOS, A.P. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity [online]. *Nutrients*, 2016, **8**(3), 128. ISSN 2072-6643. Verfügbar unter: doi:10.3390/nu8030128
- [286] SÖDERSTEN, P., NERGARDH, R., BERGH, C., ZANDIAN, M. und SCHEURINK, A. Behavioral neuroendocrinology and treatment of anorexia nervosa [online]. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2008, **29**(4), 445-462. ISSN 0091-3022. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.yfrne.2008.06.001
- [287] SOKOLOVIC, N., KURIYAN, R., KURPAD, A.V. und THOMAS, T. Sleep and birthweight predict visceral adiposity in overweight/obese children [online]. *Pediatric Obesity*, 2013, **8**(3), 4. Pediatric Obesity. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.2047-6310.2012.00142.x
- [288] STEIN, P.K., BOSNER, M.S., KLEIGER, R.E. und CONGER, B.M. Heart rate variability: [online]. a measure of cardiac autonomic tone. *American Heart Journal*, 1994, **127**(5), 1376-1381. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002870394900590?via%3Dihub>

- [289] STEINIGER, J., KARST, H., NOACK, R. und STEGLICH, H.-D. Reduzierte nahrungsinduzierte Thermogenese bei Adipositas [online]. *Food / Nahrung*, 1982, **26**(4), K23-K26. ISSN 0027769X. Verfügbar unter: doi:10.1002/food.19820260426
- [290] STOLZENBERG, H., KAHL, H. und BERGMANN, K.E. Körpermasse bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland [online]. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 2007, **50**(5-6), 659-669. ISSN 1436-9990. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00103-007-0227-5
- [291] STUBBS, R.J., RITZ, P., COWARD, W.A. und PRENTICE, A.M. Covert manipulation of the ratio of dietary fat to carbohydrate and energy density: effect on food intake and energy balance in free-living men eating ad libitum. *The American journal of clinical nutrition*, 1995, **62**(2), 330-337.
- [292] SU, K.-P., HUANG, S.-Y., CHIU, T.-H., HUANG, K.-C., HUANG, C.-L., CHANG, H.-C. und PARIANTE, C.M. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 2008, **69**(4), 644-651.
- [293] SWANSON, D., BLOCK, R. und MOUSA, S.A. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life [online]. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 2012, **3**(1), 1-7. ISSN 2156-5376. Verfügbar unter: doi:10.3945/an.111.000893
- [294] TAPANAINEN, J.M., THOMSEN, P.E.B., KOBER, L., TORP-PEDERSEN, C., MAKIKALLIO, T.H., STILL, A.-M., LINDGREN, K.S. und HUIKURI, H.V. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 2002, **90**(4), 347-352.
- [295] TAŞÇILAR, M.E., YOKUSOĞLU, M., BOYRAZ, M., BAYSAN, O., KOZ, C. und DUNDARÖZ, R. Cardiac autonomic functions in obese children [online]. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2011, **3**(2), 60-64. ISSN 1308-5735. Verfügbar unter: doi:10.4274/jcrpe.v3i2.131

- [296] TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability [online]. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 1996, **17**(3), 354-381. Verfügbar unter: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/17/3/354.full.pdf>
- [297] TATARANNI, P.A. From physiology to neuroendocrinology: a reappraisal of risk factors of body weight gain in humans. *Diabetes & metabolism*, 1998, **24**(2), 108-115.
- [298] TCHANTURIA, K., MORRIS, R.G., SURGULADZE, S. und TREASURE, J. An examination of perceptual and cognitive set shifting tasks in acute anorexia nervosa and following recovery [online]. *Eating and weight disorders : EWD*, 2002, **7**(4), 312-315. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF03324978.pdf>
- [299] TENTOLOURIS, N., TSIGOS, C., PEREA, D., KOUKOU, E., KYRIAKI, D., KITSOU, E., DASKAS, S., DAIFOTIS, Z., MAKRILAKIS, K., RAPTIS, S.A. und KATSILAMBROS, N. Differential effects of high-fat and high-carbohydrate isoenergetic meals on cardiac autonomic nervous system activity in lean and obese women [online]. *Metabolism: clinical and experimental*, 2003, **52**(11), 1426-1432. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049503003226?via%3Dihub>
- [300] THAYER, J.F., ÅHS, F., FREDRIKSON, M., SOLLERS, J.J., III. und WAGER, T.D. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: [online]. Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2012, **36**(2), 747-756. ISSN 0149-7634. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neubiorev.2011.11.009
- [301] THAYER, J.F. und LANE, R.D. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality [online]. *Biological psychology*, 2007, **74**(2), 224-242. ISSN 0301-0511 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.biopsycho.2005.11.013

- [302] THAYER, J.F. und LANE, R.D. Claude Bernard and the heart-brain connection: [online]. Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2009, **33**(2), 81-88. ISSN 0149-7634 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neubiorev.2008.08.004
- [303] THAYER, J.F., YAMAMOTO, S.S. und BROSSCHOT, J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors [online]. *International journal of cardiology*, 2010, **141**(2), 122-131. ISSN 1874-1754. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.543
- [304] TOKUMURA, M., WATANABE, H. und ESAKI, T. Convalescent resting tachycardia predicts unfavorable outcome of anorexia nervosa [online]. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 2012, **54**(6), 844-848. ISSN 1328-8067. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1442-200X.2012.03703.x
- [305] TREASURE, J., CLAUDINO, A.M. und ZUCKER, N. Eating disorders [online]. *The Lancet*, 2010, **375**(9714), 583-593. ISSN 01406736. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0140-6736(09)61748-7
- [306] TREPEL, M. *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. [mit dem Plus im Web]. 4., neu bearb. Aufl., [Nachdr.]. München: Elsevier Urban & Fischer, 2009. ISBN 9783437412981.
- [307] UEYAMA, T. und SENBA, E. Limbic system and autonomic nervous system. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*, 2010, **50**(11), 1003-1006.
- [308] VANDERLEI, L.C.M., PASTRE, C.M., FREITAS JUNIOR, I.F. und GODOY, M.F. de. Analysis of cardiac autonomic modulation in obese and eutrophic children [online]. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2010, **65**(8), 789-792. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933128/pdf/cln-65-789.pdf>
- [309] VIERLING, V., ETORI, S., VALENTI, L., LESAGE, M., PIGEYRE, M., DODIN, V., COTTENCIN, O. und GUARDIA, D. Prevalence et impact de

- l'etat de stress post-traumatique chez les patients atteints de troubles du comportement alimentaire [online]. *Presse medicale (Paris)*, 2015, **44**(11), e341-52. Presse medicale (Paris). Verfügbar unter: doi:10.1016/j.lpm.2015.04.039
- [310] VITIELLO, B. und LEDERHENDLER, I. Research on eating disorders: [online]. current status and future prospects. *Biological psychiatry*, 2000, **47**(9), 777-786. Verfügbar unter: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322399003194?via%3Dihub>>
- [311] VRABEL, K.R., HOFFART, A., RØ, O., MARTINSEN, E.W. und ROSENVINGE, J.H. Co-occurrence of avoidant personality disorder and child sexual abuse predicts poor outcome in long-standing eating disorder [online]. *Journal of abnormal psychology*, 2010, **119**(3), 623-629. ISSN 1939-1846. Verfügbar unter: doi:10.1037/a0019857
- [312] WABITSCH, M. Adipositas. In: G.F. HOFFMANN, M.J. LENTZE, J. SPRANGER und F. ZEPP, Hg. *Pädiatrie. Grundlagen und Praxis*. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer Medizin, 2014, S. 248-255. ISBN 978-3-642-41865-5.
- [313] WABITSCH, M. und KUNZE, D. (FEDERFÜHREND FÜR DIE ARBEITSGEMEINSCHAFT ADIPOSITAS IM KINDES- UND JUGENDALTER. *Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter* [online], 2015. 15 Oktober 2015, 12:00 [Zugriff am: 27. August 2017]. Verfügbar unter: <www.a-g-a.de>
- [314] WADEHN, F., CARNAL, D. und LOELIGER, H.-A. Estimation of heart rate and heart rate variability from pulse oximeter recordings using localized model fitting [online]. *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE*, 2015, 3815-3818. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE. Verfügbar unter: doi:10.1109/EMBC.2015.7319225

- [315] WEBER, D.R., LEONARD, M.B., SHULTS, J. und ZEMEL, B.S. A comparison of fat and lean body mass index to BMI for the identification of metabolic syndrome in children and adolescents [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2014, **99**(9), 3208-3216. ISSN 1945-7197. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2014-1684
- [316] WEIß, C. Deskriptive Statistik. Beschreibung eines Merkmals. In: C. WEIß, Hg. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6., überarb. Aufl. Berlin: Springer, 2013, S. 53-72. ISBN 9783642342608.
- [317] WEIß, C. Deskriptive Statistik. Beschreibung eines Zusammenhangs. In: C. WEIß, Hg. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6., überarb. Aufl. Berlin: Springer, 2013, S. 73-92. ISBN 9783642342608.
- [318] WEIß, C. Deskriptive Statistik. Grundlagen. In: C. WEIß, Hg. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6., überarb. Aufl. Berlin: Springer, 2013, S. 17-36. ISBN 9783642342608.
- [319] WEIß, C. Induktive Statistik. Lagetests. In: C. WEIß, Hg. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6., überarb. Aufl. Berlin: Springer, 2013, S. 179-198. ISBN 9783642342608.
- [320] WEIß, C. Induktive Statistik. Prinzip eines statistischen Tests. In: C. WEIß, Hg. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6., überarb. Aufl. Berlin: Springer, 2013, S. 161-178. ISBN 9783642342608.
- [321] WEIß, C. Induktive Statistik. Tests zum Vergleich von Häufigkeiten. In: C. WEIß, Hg. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6., überarb. Aufl. Berlin: Springer, 2013, S. 199-218. ISBN 9783642342608.
- [322] WEIß, C. Wahrscheinlichkeitsrechnung. Verteilungen. In: C. WEIß, Hg. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6., überarb. Aufl. Berlin: Springer, 2013, S. 115-146. ISBN 9783642342608.
- [323] WEISS, E.P. und FONTANA, L. Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature [online]. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 2011, **301**(4), 19. ISSN 1522-1539. Verfügbar unter: doi:10.1152/ajpheart.00685.2011
- [324] WEITZ, G., BONNEMEIER, H., SUFKE, S., WELLHONER, P., LEHNERT, H. und DODT, C. Heart rate variability and metabolic rate in healthy young

- adults with low birth weight [online]. *American journal of cardiovascular disease*, 2013, **3**(4), 239-246. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819583/>
- [325] WELTGESUNDHEITSORGANISATION. *Guideline: Sugars intake for adults and children*. Geneva: World Health Organization (WHO), 2015. ISBN 9789241549028.
- [326] WILD, B., FRIEDERICH, H.-C., ZIPFEL, S., RESMARK, G., GIEL, K., TEUFEL, M., SCHELLBERG, D., LOWE, B., ZWAAN, M. de, ZEECK, A., HERPERTZ, S., BURGMER, M., WIETERSHEIM, J. von, TAGAY, S., DINKEL, A. und HERZOG, W. Predictors of outcomes in outpatients with anorexia nervosa – Results from the ANTOP study [online]. *Psychiatry research*, 2016, **244**, 45-50. ISSN 0165-1781. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psychres.2016.07.002
- [327] WIRTH, A. Ätiologie der Adipositas. In: S. HERPERTZ, M. de ZWAAN und S. ZIPFEL, Hg. *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Heidelberg: Springer Medizin, 2008, S. 246-249. ISBN 978-3-540-76881-4.
- [328] WOODS, S.C. The eating paradox [online]. How we tolerate food. *Psychological Review*, 1991, **98**(4), 488-505. ISSN 0033-295X. Verfügbar unter: doi:10.1037/0033-295X.98.4.488
- [329] WU, H., VAN KUYCK, K., TAMBUYZER, T., LUYTEN, L., AERTS, J.-M. und NUTTIN, B. Rethinking food anticipatory activity in the activity-based anorexia rat model [online]. *Scientific reports*, 2014, **4**, 3929. ISSN 2045-2322. Verfügbar unter: doi:10.1038/srep03929
- [330] WULSIN, L.R., HORN, P.S., PERRY, J.L., MASSARO, J.M. und D'AGOSTINO, R.B. Autonomic Imbalance as a Predictor of Metabolic Risks, Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2015, **100**(6), 2443-2448. ISSN 1945-7197. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2015-1748
- [331] WULSIN, L.R., HORN, P.S., PERRY, J.L., MASSARO, J.M. und D'AGOSTINO, R.B. The Contribution of Autonomic Imbalance to the Development of Metabolic Syndrome [online]. *Psychosomatic medicine*,

- 2016, **78**(4), 474-480. ISSN 0033-3174. Verfügbar unter: doi:10.1097/PSY.0000000000000290
- [332] YAHALOM, M., SPITZ, M., SANDLER, L., HENO, N., ROGUIN, N. und TURGEMAN, Y. The significance of bradycardia in anorexia nervosa [online]. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*, 2013, **22**(2), 83-94. ISSN 1061-1711. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0033-1334138
- [333] YAMADA, Y., COLMAN, R.J., KEMNITZ, J.W., BAUM, S.T., ANDERSON, R.M., WEINDRUCH, R. und SCHOELLER, D.A. Long-term calorie restriction decreases metabolic cost of movement and prevents decrease of physical activity during aging in rhesus monkeys [online]. *Experimental gerontology*, 2013, **48**(11), 1226-1235. ISSN 1873-6815. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.exger.2013.08.002
- [334] YAMASHITA, S., KAWAI, K., YAMANAKA, T., INOO, T., YOKOYAMA, H., MORITA, C., TAKII, M. und KUBO, C. BMI, body composition, and the energy requirement for body weight gain in patients with anorexia nervosa [online]. *The International journal of eating disorders*, 2010, **43**(4), 365-371. ISSN 0276-3478. Verfügbar unter: doi:10.1002/eat.20700
- [335] YOSHIZAKI, T., TADA, Y., HIDA, A., SUNAMI, A., YOKOYAMA, Y., TOGO, F. und KAWANO, Y. Influence of dietary behavior on the circadian rhythm of the autonomic nervous system as assessed by heart rate variability [online]. *Physiology & behavior*, 2013, **118**, 122-128. ISSN 0031-9384. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.physbeh.2013.05.010
- [336] YOSHIZAKI, T., TADA, Y., HIDA, A., SUNAMI, A., YOKOYAMA, Y., YASUDA, J., NAKAI, A., TOGO, F. und KAWANO, Y. Effects of feeding schedule changes on the circadian phase of the cardiac autonomic nervous system and serum lipid levels [online]. *European journal of applied physiology*, 2013, **113**(10), 2603-2611. ISSN 1439-6319. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00421-013-2702-z
- [337] YOUNG, J.B. und LANDSBERG, L. Suppression of sympathetic nervous system during fasting. *Science*, 1977, **196**(4297), 1473-1475.

- [338] ZEECK, A., CUNTZ, U., HARTMANN, A., HAGENAH, U., FRIEDERICH, H.-C., GROSS, G., HOLTKAMP, K. und ZIPFEL, S. Anorexia nervosa. In: S. HERPERTZ, B. HERPERTZ-DAHLMANN, M. FICHTER, B. TUSCHENCAFFIER und A. ZEECK, Hg. *S3-Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen*. Berlin: Springer Medizin, 2011, S. 47-155. ISBN 9783642214417.
- [339] ZIPFEL, S., LÖWE, B. und HERZOG, W. Verlauf und Prognose der Anorexia nervosa. Prognostische Indikatoren für einen Rückfall und schlechten Verlauf. In: S. HERPERTZ, M. de ZWAAN und S. ZIPFEL, Hg. *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Heidelberg: Springer Medizin, 2008, S. 46-47. ISBN 978-3-540-76881-4.
- [340] ZÖFEL, P. Überprüfung auf Verteilungsformen. Normalverteilung. In: P. ZÖFEL, Hg. *Statistik verstehen. Ein Begleitbuch zur computergestützten Anwendung*. München: Addison-Wesley, 2001, S. 79-81. ISBN 3827316901.
- [341] ZWAAN, M. de und MITCHELL, J.E. Binge Eating in the Obese [online]. *Annals of Medicine*, 2009, **24**(4), 303-308. ISSN 0785-3890. Verfügbar unter: doi:10.3109/07853899209149959
- [342] ZWAHR, A., Hg. *Der Brockhaus in drei Bänden*. Dritte, völlig neu bearbeitete Auflage. Leipzig: Brockhaus, 2004. Band 1 [A-GN]. ISBN 3-7653-1503-6.

Anhang

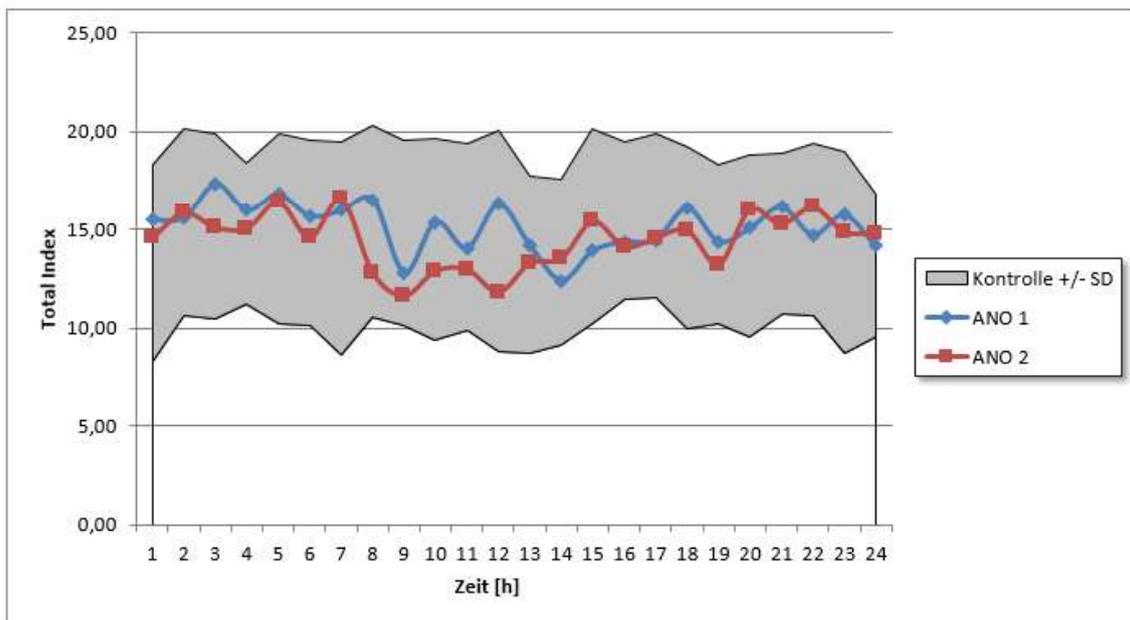


Abbildung A-1: Total Index im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

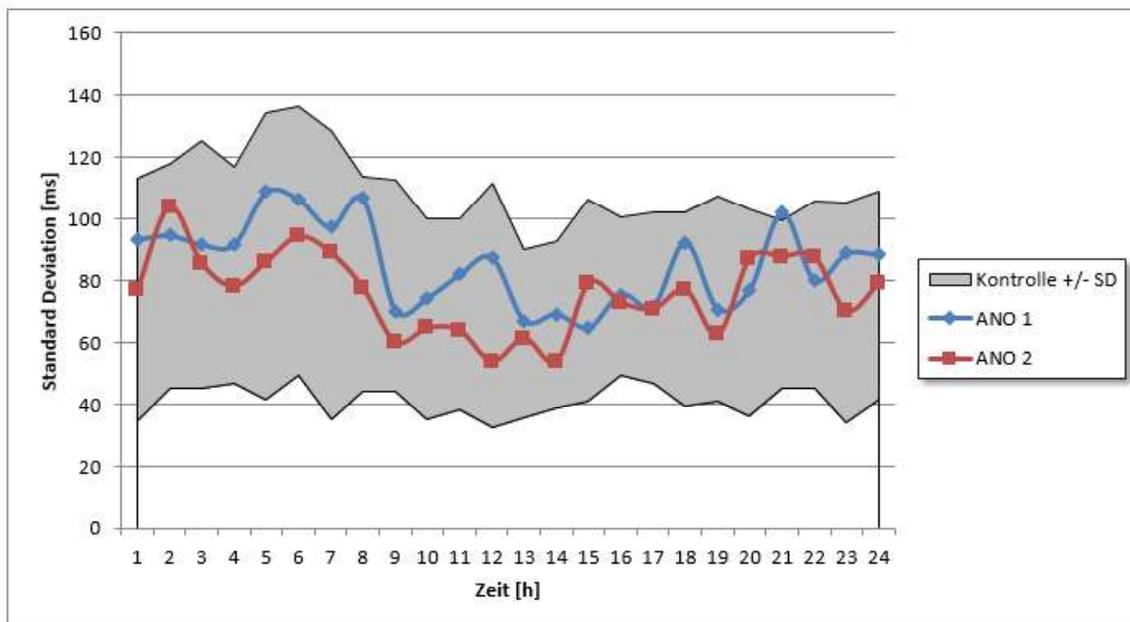


Abbildung A-2: Standard Deviation im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

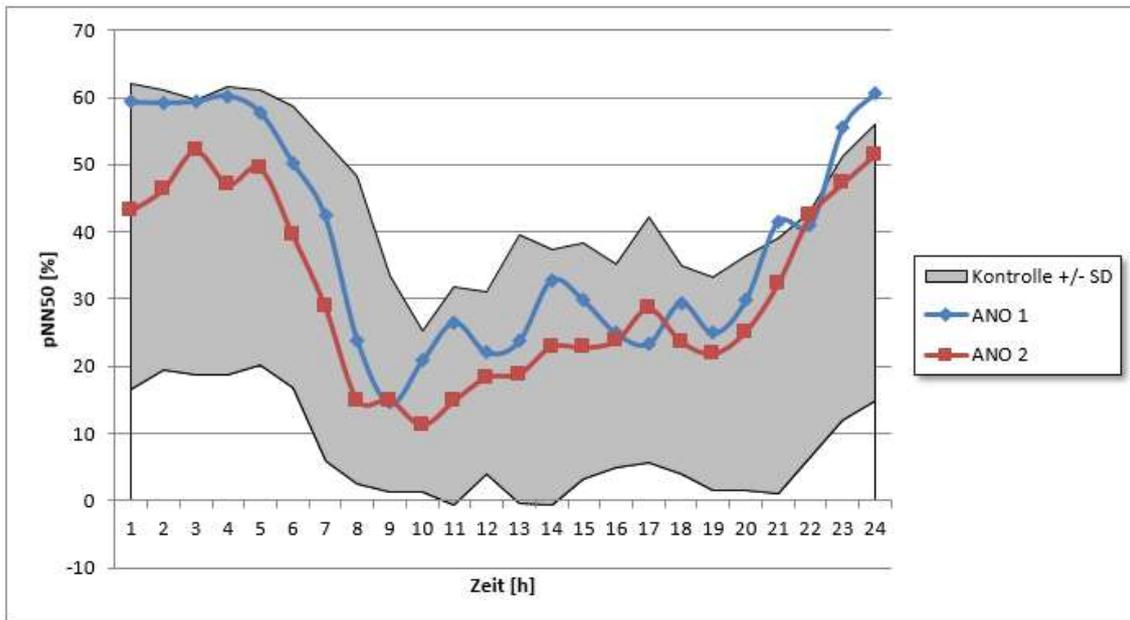


Abbildung A-3: pNN50 im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

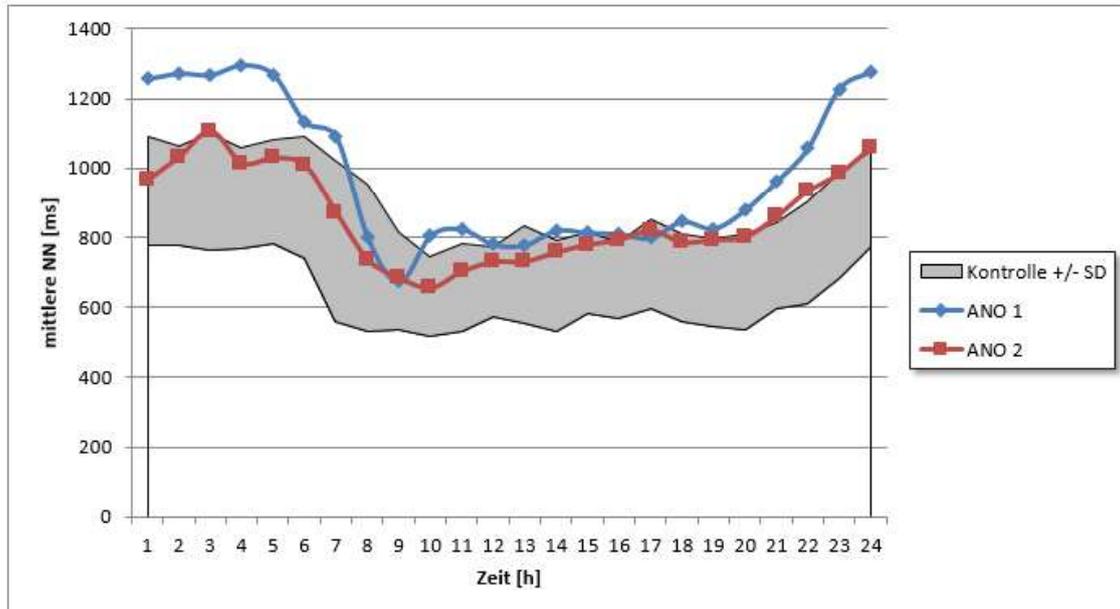


Abbildung A-4: Mittlere NN im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

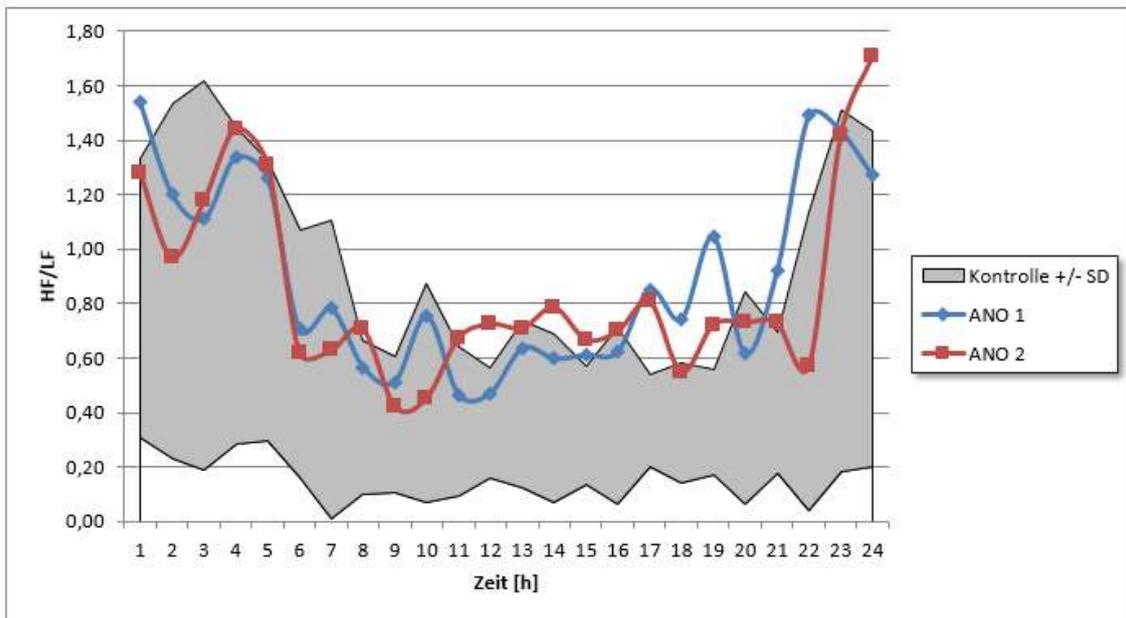


Abbildung A-5: HF/LF im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

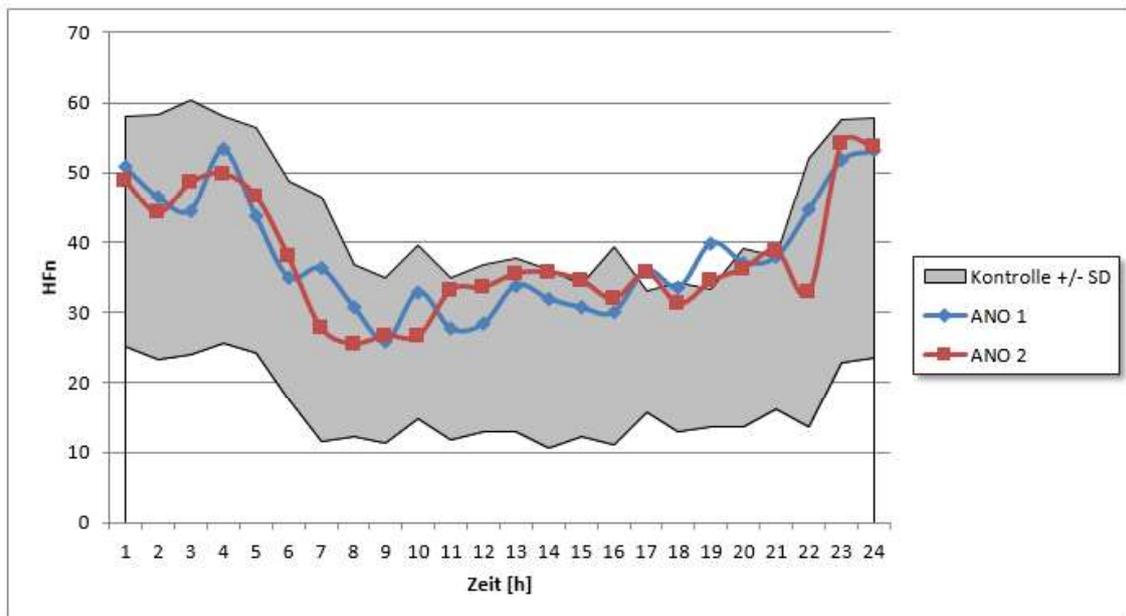


Abbildung A-6: HFn [n. u.] im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

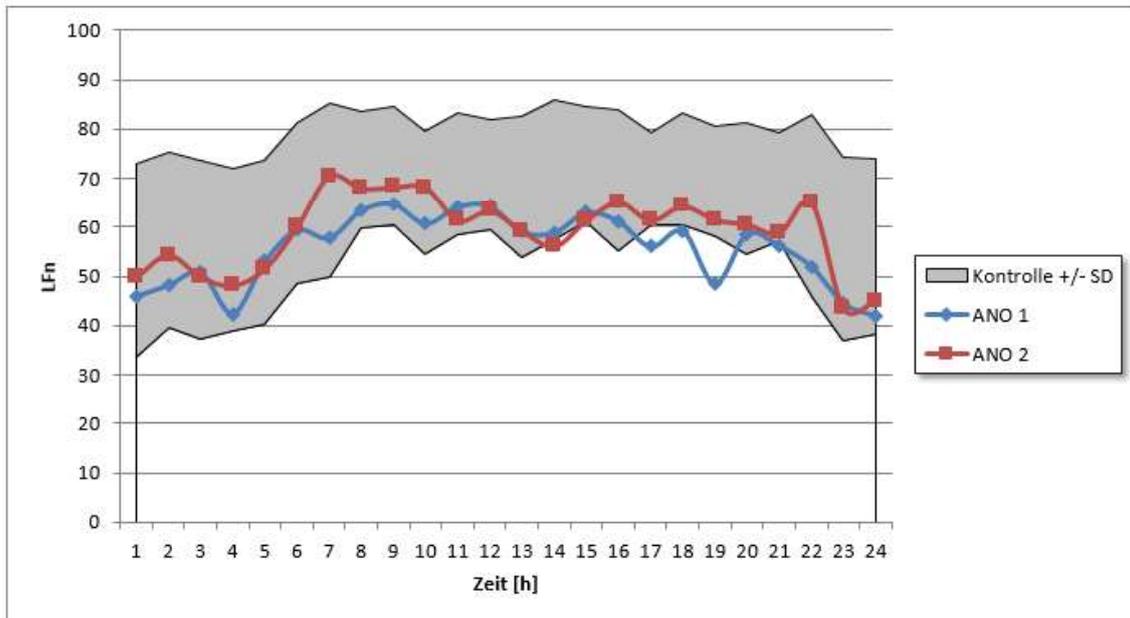


Abbildung A-7: LFn im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

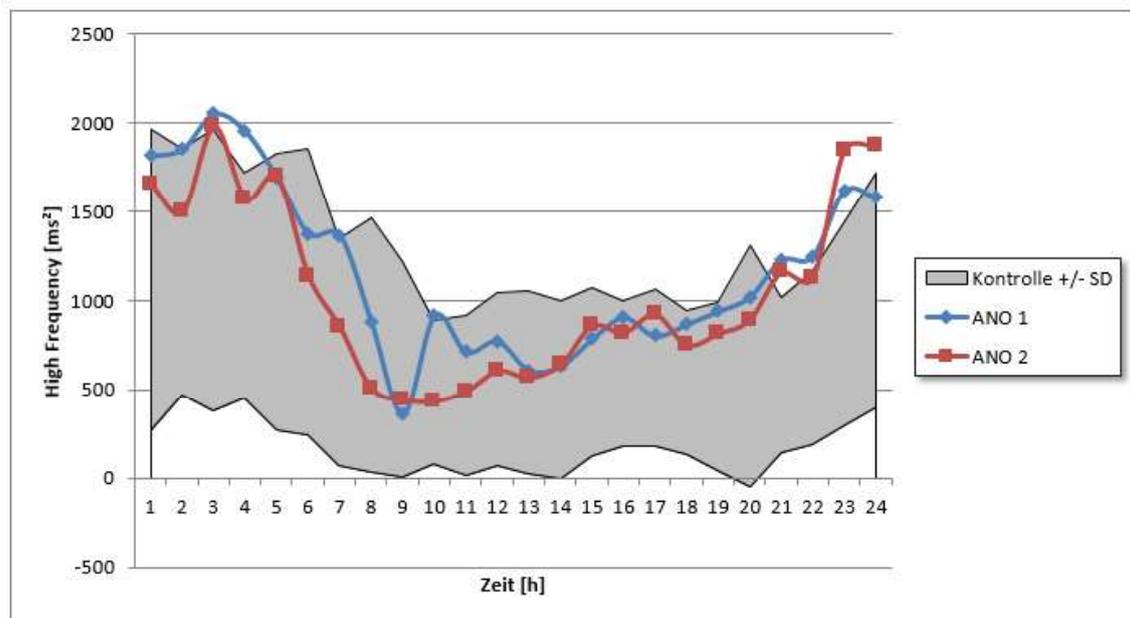


Abbildung A-8: HF im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

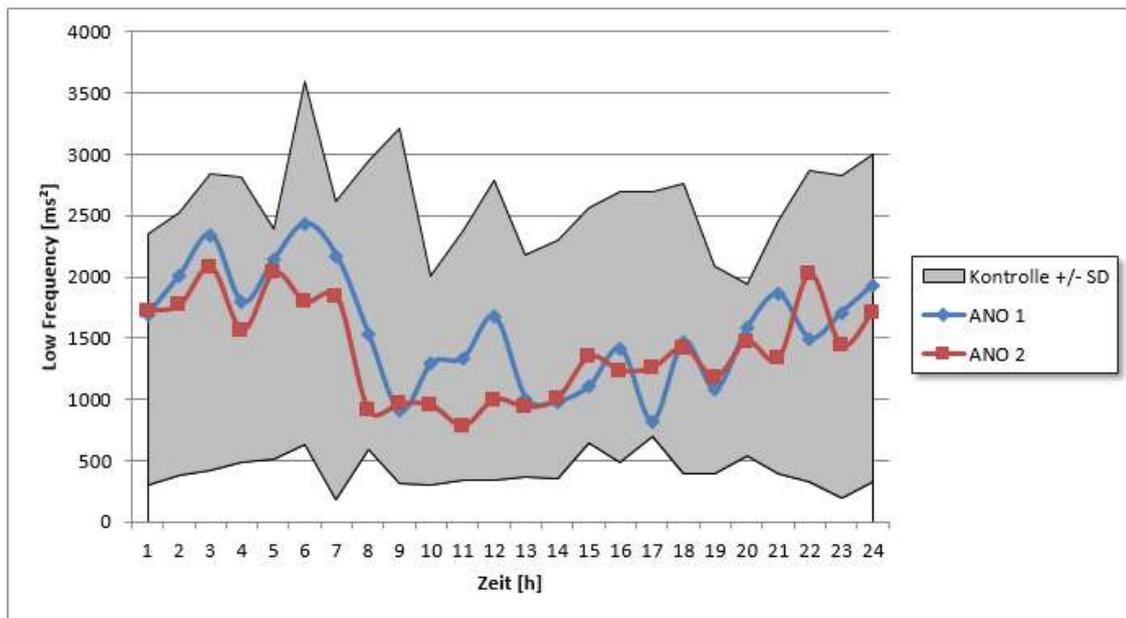


Abbildung A-9: LF im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

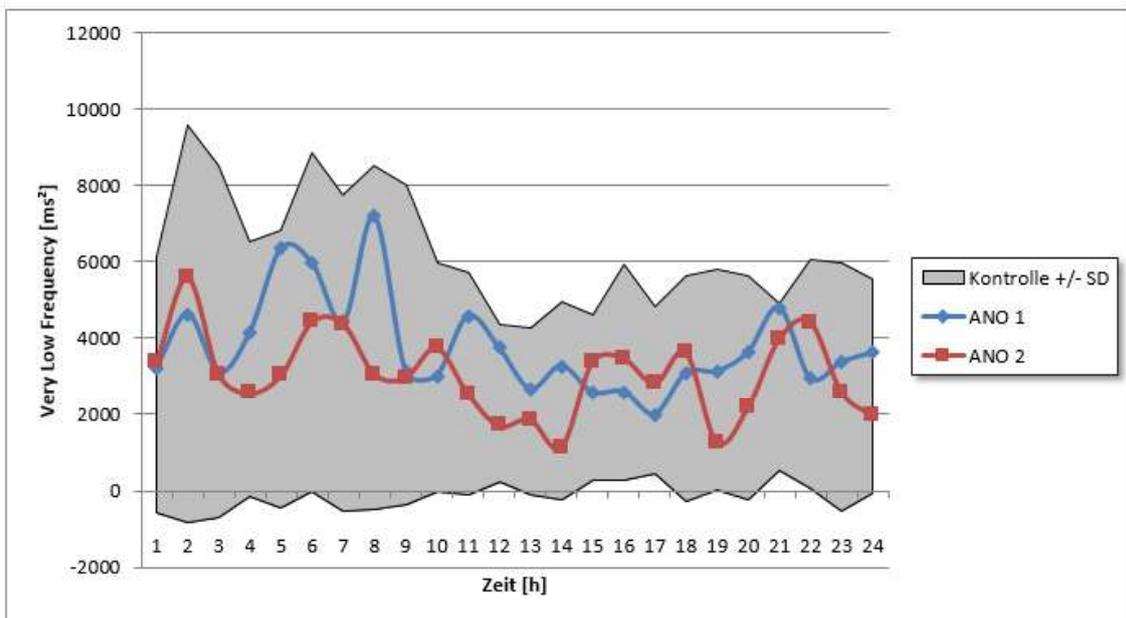


Abbildung A-10: VLF im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

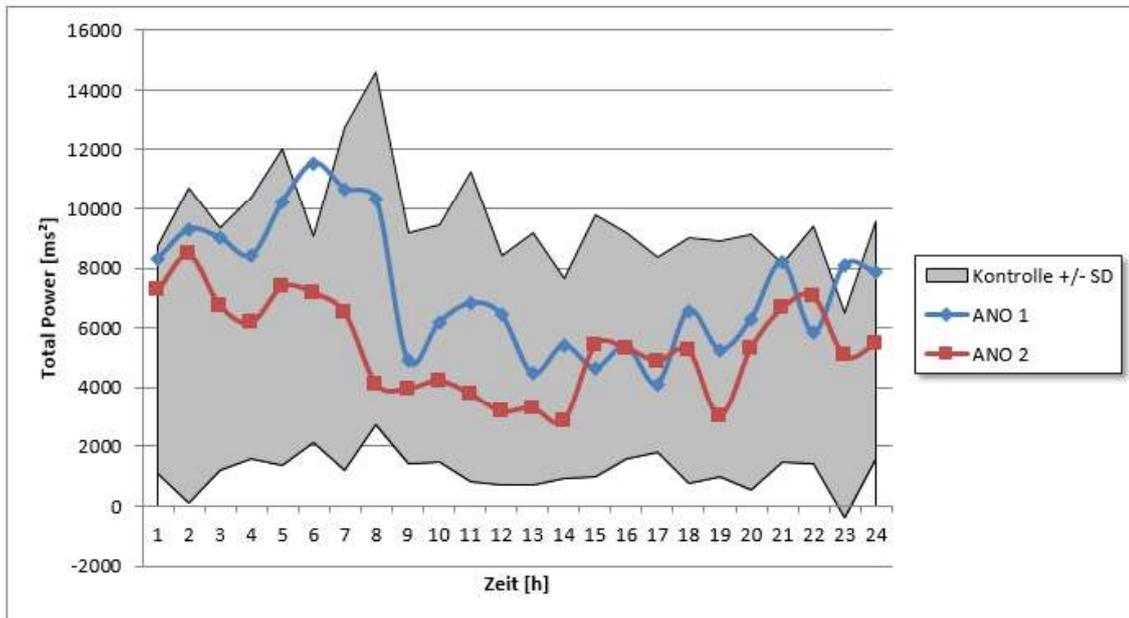


Abbildung A-11: Total Power im 24 h-Profil. Anorexia nervosa vor (blaue Kurve) und nach (orangene Kurve) Refeeding. Darstellung der gesunden Kontrollgruppe als grauer Bereich.

h	pNN50 [%]							
	Kontrolle N= 37		Anorexia 1 N = 15		p*	Anorexia 2 N = 15		p**
MW	SD	MW	SD	MW		SD		
1	39,35	22,71	59,31	14,07	0,001	43,12	23,67	0,600
2	40,32	20,90	59,22	15,45	0,003	46,33	25,13	0,380
3	39,14	20,40	59,41	11,81	0,000	52,12	18,79	0,039
4	40,10	21,48	60,24	11,53	0,000	47,16	17,39	0,264
5	40,57	20,44	57,78	11,25	0,000	49,53	20,11	0,158
6	37,73	20,92	50,31	22,18	0,059	39,59	23,67	0,781
7	27,68	21,45	42,43	24,92	0,041	28,94	26,06	0,860
8	25,32	22,90	23,89	21,72	0,838	14,88	20,45	0,156
9	17,46	16,09	14,49	22,89	0,612	14,90	18,10	0,669
10	13,32	11,93	20,78	19,05	0,105	11,19	12,76	0,617
11	15,55	16,31	26,58	22,45	0,113	14,83	16,06	0,896
12	17,52	13,55	22,07	18,83	0,346	18,31	19,09	0,885
13	19,61	19,94	23,74	22,79	0,543	18,79	19,62	0,903
14	18,39	18,99	32,83	26,41	0,052	22,88	20,56	0,489
15	20,81	17,57	29,76	28,25	0,321	22,76	22,61	0,750
16	20,02	15,16	24,92	22,91	0,473	23,74	25,04	0,612
17	23,85	18,25	23,40	19,45	0,937	28,57	24,02	0,516
18	19,37	15,51	29,46	18,90	0,054	23,67	23,04	0,529
19	17,42	15,88	24,96	19,44	0,155	21,85	22,38	0,435
20	18,99	17,43	29,81	25,31	0,148	25,11	21,09	0,304
21	20,11	19,06	41,57	25,04	0,002	32,26	23,12	0,061
22	24,72	18,32	40,96	25,57	0,014	42,36	22,57	0,005
23	31,61	19,63	55,47	12,69	0,000	47,23	23,67	0,019
24	35,38	20,55	60,62	15,73	0,000	51,50	24,83	0,020

Tbl. A-1: Zirkadianer Verlauf von pNN50 (%) über 24 Stunden im Vergleich von gesunder Kontrolle, ANO 1 und ANO 2. *p-Werte resultierend aus dem t-Test-Vergleich von ANO 1 zu Kontrolle bzw. **ANO 2 zu Kontrolle.

RMSSD [ms]								
	Kontrolle N= 37		Anorexia 1 N = 15			Anorexia 2 N = 15		
h	MW	SD	MW	SD	p*	MW	SD	p**
1	61,98	30,44	95,91	28,20	0,001	78,41	31,79	0,092
2	70,35	31,57	99,72	29,54	0,003	80,16	39,29	0,370
3	67,67	28,90	97,39	20,95	0,001	84,38	32,24	0,075
4	68,89	31,82	102,47	23,55	0,001	84,27	36,72	0,146
5	68,83	30,76	94,75	19,35	0,001	84,97	31,31	0,096
6	69,62	30,90	91,93	40,96	0,038	75,12	39,04	0,595
7	49,29	31,81	78,75	40,49	0,008	63,37	42,23	0,201
8	51,30	34,71	48,81	29,66	0,809	34,44	30,92	0,119
9	42,45	29,40	35,44	40,78	0,496	30,21	23,79	0,173
10	33,08	16,74	43,03	25,13	0,109	25,61	16,22	0,163
11	36,89	25,24	48,55	31,51	0,174	32,00	18,55	0,516
12	38,20	19,65	46,25	26,38	0,238	37,88	21,78	0,963
13	39,62	22,93	43,27	34,87	0,661	37,26	23,71	0,747
14	37,92	26,02	52,41	39,67	0,141	40,29	25,33	0,768
15	43,83	25,89	51,87	43,45	0,54	45,32	31,35	0,862
16	41,26	21,09	52,24	34,18	0,279	46,96	31,72	0,543
17	47,16	25,00	48,71	30,85	0,852	54,47	35,03	0,415
18	39,66	22,54	50,76	20,79	0,107	51,38	33,66	0,244
19	39,24	22,17	47,03	25,18	0,275	42,11	26,19	0,696
20	38,88	24,00	55,99	34,09	0,092	46,43	25,76	0,331
21	41,76	24,44	78,11	44,56	0,008	57,27	32,82	0,074
22	48,38	25,54	70,47	36,05	0,016	73,47	41,75	0,043
23	55,98	27,96	91,35	32,96	0,000	78,70	31,91	0,014
24	61,07	28,80	98,39	34,13	0,000	89,27	38,96	0,006

Tbl. A-2: Zirkadianer Verlauf von RMSSD [ms] über 24 Stunden im Vergleich von gesunder Kontrolle, ANO 1 und ANO 2. *p-Werte resultierend aus dem t-Test-Vergleich von ANO 1 zu Kontrolle bzw. **ANO 2 zu Kontrolle.

Metabolisches Syndrom und gesunde Kontrolle (n = 82)						
	Action (n = 23)	n*	Monitor (n = 12)	n*	Non (n = 15)	n*
Taillenumfang	Action	14	Monitor	8	Non	8
Taillenumfang-Perz.	Action	14	Monitor	8	Non	8
Kopfumfang	Action	4	Monitor	3	Non	2
SBP	Action	22	Monitor	11	Non	12
	Kontrolle	55	Kontrolle	55	Kontrolle	55
SBP-Perz.	Action	22	Monitor	11	Non	12
DBP	Action	22	Monitor	11	Non	12
	Kontrolle	55	Kontrolle	55	Kontrolle	55
DBP-Perz.	Action	22	Monitor	11	Non	12
Triglyceride	Action	23	Monitor	12	Non	13
Triglyceride-Perz.	Action	23	Monitor	12	Non	13
Gesamtcholesterin	Action	23	Monitor	12	Non	13
HDL	Action	22	Monitor	12	Non	13
HDL-Perz.	Action	22	Monitor	12	Non	13
LDL	Action	22	Monitor	12	Non	13
LDL/HDL	Action	22	Monitor	12	Non	13
Nüchtern-BZ	Action	23	Monitor	10	Non	12
Glucose-Perz.	Action	23	Monitor	10	Non	12
Insulin	Action	18	Monitor	12	Non	12
Insulin-Perz.	Action	18	Monitor	12	Non	12
HOMA	Action	19	Monitor	10	Non	12
HOMA-Perz.	Action	19	Monitor	10	Non	12
HbA1c	Action	5	Monitor	2	Non	0
HbA1c-Perz.	Action	5	Monitor	2	Non	0

Tbl. A-3: Reduzierte Stichprobenanzahl bei den Einzelgruppen des Metabolischen Syndroms und Kontrolle (n*) für verschiedene Messgrößen und Laborwerte. Beachte: kein Labor bei gesunder Kontrolle.

Kreuztabelle

Anzahl		Gewicht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	14	12	26
	2	0	35	35
Gesamt		14	47	61

Kreuztabelle

Anzahl		NNTag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	6	20	26
	2	22	9	31
Gesamt		28	29	57

Kreuztabelle

Anzahl		GewPerz		Gesamt
		1	2	
BMI	1	14	11	25
	2	4	30	34
Gesamt		18	41	59

Kreuztabelle

Anzahl		pNN50Tag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	9	17	26
	2	21	10	31
Gesamt		30	27	57

Kreuztabelle

Anzahl		SDS		Gesamt
		1	2	
BMI	1	24	2	26
	2	0	32	32
Gesamt		24	34	58

Kreuztabelle

Anzahl		rMSSDtag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	8	18	26
	2	19	12	31
Gesamt		27	30	57

Kreuztabelle

Anzahl		BMIPerz		Gesamt
		1	2	
BMI	1	13	13	26
	2	3	32	35
Gesamt		16	45	61

Kreuztabelle

Anzahl		SDTag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	4	22	26
	2	21	10	31
Gesamt		25	32	57

Kreuztabelle

Anzahl		HF		Gesamt
		1	2	
BMI	1	20	6	26
	2	6	28	34
Gesamt		26	34	60

Kreuztabelle

Anzahl		TITag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	4	22	26
	2	19	12	31
Gesamt		23	34	57

Kreuztabelle

Anzahl		RRgesamt		Gesamt
		1	2	
BMI	1	14	12	26
	2	9	24	33
Gesamt		23	36	59

Kreuztabelle

Anzahl		NNNacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	6	20	26
	2	23	7	30
Gesamt		29	27	56

Kreuztabelle

Anzahl		sNN50verl		Gesamt
		1	2	
BMI	1	9	17	26
	2	21	10	31
Gesamt		30	27	57

Kreuztabelle

Anzahl		pNN50Nacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	7	19	26
	2	22	9	31
Gesamt		29	28	57

Kreuztabelle

Anzahl		TriangleIndex		Gesamt
		1	2	
BMI	1	10	16	26
	2	23	8	31
Gesamt		33	24	57

Kreuztabelle

Anzahl		rMSSDnacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	8	18	26
	2	18	13	31
Gesamt		26	31	57

Kreuztabelle

Anzahl		minHF		Gesamt
		1	2	
BMI	1	18	8	26
	2	5	29	34
Gesamt		23	37	60

Kreuztabelle

Anzahl		SDnacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	8	18	26
	2	16	15	31
Gesamt		24	33	57

Kreuztabelle

Anzahl		maxHF		Gesamt
		1	2	
BMI	1	17	9	26
	2	11	24	35
Gesamt		28	33	61

Kreuztabelle

Anzahl		Tlnacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	7	18	25
	2	20	11	31
Gesamt		27	29	56

Kreuztabelle

Anzahl

		sNN50gesamt		Gesamt
		1	2	
BMI	1	8	18	26
	2	22	9	31
Gesamt		30	27	57

Kreuztabelle

Anzahl

		TP24h		Gesamt
		1	2	
BMI	1	5	21	26
	2	22	13	35
Gesamt		27	34	61

Kreuztabelle

Anzahl

		sNN6		Gesamt
		1	2	
BMI	1	10	16	26
	2	18	13	31
Gesamt		28	29	57

Kreuztabelle

Anzahl

		VLF24h		Gesamt
		1	2	
BMI	1	7	19	26
	2	22	13	35
Gesamt		29	32	61

Kreuztabelle

Anzahl

		SDNN		Gesamt
		1	2	
BMI	1	9	17	26
	2	25	10	35
Gesamt		34	27	61

Kreuztabelle

Anzahl

		LF24h		Gesamt
		1	2	
BMI	1	7	19	26
	2	23	12	35
Gesamt		30	31	61

Kreuztabelle

Anzahl

		SDANN		Gesamt
		1	2	
BMI	1	9	17	26
	2	25	10	35
Gesamt		34	27	61

Kreuztabelle

Anzahl

		HF24h		Gesamt
		1	2	
BMI	1	7	18	25
	2	21	11	32
Gesamt		28	29	57

Kreuztabelle

Anzahl

		RMSSD		Gesamt
		1	2	
BMI	1	9	17	26
	2	24	10	34
Gesamt		33	27	60

Kreuztabelle

Anzahl

		LFn24h		Gesamt
		1	2	
BMI	1	12	14	26
	2	14	16	30
Gesamt		26	30	56

Kreuztabelle

Anzahl		TPTag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	4	22	26
	2	21	10	31
Gesamt		25	32	57

Kreuztabelle

Anzahl		HF _n 24h		Gesamt
		1	2	
BMI	1	12	14	26
	2	16	15	31
Gesamt		28	29	57

Kreuztabelle

Anzahl		VLFTag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	5	21	26
	2	19	11	30
Gesamt		24	32	56

Kreuztabelle

Anzahl		HF/LF _{24h}		Gesamt
		1	2	
BMI	1	13	12	25
	2	16	14	30
Gesamt		29	26	55

Kreuztabelle

Anzahl		LFTag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	4	22	26
	2	19	11	30
Gesamt		23	33	56

Kreuztabelle

Anzahl		NN _{24h}		Gesamt
		1	2	
BMI	1	6	20	26
	2	25	5	30
Gesamt		31	25	56

Kreuztabelle

Anzahl		HFTag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	6	19	25
	2	19	12	31
Gesamt		25	31	56

Kreuztabelle

Anzahl		pNN ₅₀ 24h		Gesamt
		1	2	
BMI	1	6	20	26
	2	21	10	31
Gesamt		27	30	57

Kreuztabelle

Anzahl		LFnTag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	13	13	26
	2	13	17	30
Gesamt		26	30	56

Kreuztabelle

Anzahl		rMSSD _{24h}		Gesamt
		1	2	
BMI	1	5	21	26
	2	21	10	31
Gesamt		26	31	57

Kreuztabelle

Anzahl

		HFntag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	12	14	26
	2	18	12	30
Gesamt		30	26	56

Kreuztabelle

Anzahl

		SD24h		Gesamt
		1	2	
BMI	1	4	22	26
	2	16	15	31
Gesamt		20	37	57

Kreuztabelle

Anzahl

		HF/LFTag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	13	13	26
	2	17	13	30
Gesamt		30	26	56

Kreuztabelle

Anzahl

		TI24h		Gesamt
		1	2	
BMI	1	6	19	25
	2	18	13	31
Gesamt		24	32	56

Kreuztabelle

Anzahl

		TPNacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	9	17	26
	2	19	12	31
Gesamt		28	29	57

Kreuztabelle

Anzahl

		LF/HF		Gesamt
		1	2	
BMI	1	13	13	26
	2	13	18	31
Gesamt		26	31	57

Kreuztabelle

Anzahl

		VLFNacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	8	18	26
	2	19	11	30
Gesamt		27	29	56

Kreuztabelle

Anzahl

		HerzfrequenzTag		Gesamt
		1	2	
BMI	1	19	7	26
	2	9	22	31
Gesamt		28	29	57

Kreuztabelle

Anzahl

		LFNacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	11	15	26
	2	17	14	31
Gesamt		28	29	57

Kreuztabelle

Anzahl

		HerzfrequenzNacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	20	6	26
	2	7	23	30
Gesamt		27	29	56

Kreuztabelle

Anzahl

		HFNacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	9	16	25
	2	14	16	30
Gesamt		23	32	55

Kreuztabelle

Anzahl

		Herzfrequenz24h		Gesamt
		1	2	
BMI	1	20	6	26
	2	5	25	30
Gesamt		25	31	56

Kreuztabelle

Anzahl

		LFnNacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	15	11	26
	2	17	14	31
Gesamt		32	25	57

Kreuztabelle

Anzahl

		HFnNacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	9	17	26
	2	13	17	30
Gesamt		22	34	56

Kreuztabelle

Anzahl

		HF/LFNacht		Gesamt
		1	2	
BMI	1	10	15	25
	2	14	16	30
Gesamt		24	31	55

Tbl. A-4: Delta-Vierfeldertafeln Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest nach Pearson

BMI * ...	Chi ²	Sig	Yates-Korrektur ^b	Sig	N	Min Häufigkeit [%]
Gewicht [kg]	24,460 ^a	0,0000	21,510	0,0000	61	5,97
Gewichtsperzentile [kg]	13,297 ^a	0,0003	11,292	0,0008	59	7,63
BMI-Perzentile [%]	13,232 ^a	0,0000	11,178	0,0008	61	6,82
BMI-SDS [kg/m ²]	50,389 ^a	0,0000	46,656	0,0000	58	10,76
Herzf. 24 h [/min]	20,464 ^a	0,0000	18,098	0,0000	56	11,61
Herzf. Tag [/min]	10,976 ^a	0,0009	9,284	0,0023	57	12,77
Herzf. Nacht [/min]	16,021 ^a	0,0001	13,946	0,0002	56	12,54
Min. Herzf. [/min]	18,529 ^a	0,0000	16,295	0,0001	60	9,97
Max. Herzf. [/min]	6,927 ^a	0,0085	5,627	0,0177	61	11,93
RR gesamt [ms]	4,317 ^a	0,0377	3,272	0,0705	59	10,14
sNN50 verl. [ms]	6,224 ^a	0,0126	4,966	0,0258	57	12,32
TriangleIndex [ms]	7,406 ^a	0,0065	6,013	0,0142	57	10,95
sNN50 ges. [ms]	9,165 ^a	0,0025	7,624	0,0058	57	12,32
sNN6 [ms]	2,174 ^a	0,1403	1,461	0,2268	57	12,77
SDNN [ms]	8,195 ^a	0,0042	6,770	0,0093	61	11,51
SDANN [ms]	8,195 ^a	0,0042	6,770	0,0093	61	11,51
LF/HF	0,371 ^a	0,5426	0,117	0,7324	57	11,86
24 h-Werte						
TP 24 h [ms ²]	11,509 ^a	0,0007	9,808	0,0017	61	11,51
VLF 24 h [ms ²]	7,724 ^a	0,0054	6,350	0,0117	61	12,36
LF 24 h [ms ²]	8,982 ^a	0,0027	7,497	0,0062	61	12,79
HF 24 h [ms ²]	7,950 ^a	0,0048	6,516	0,0107	57	12,28
LFn 24 h [n. u.]	0,001 ^a	0,9694	0,000	1,0000	56	12,07
HFn 24 h [n. u.]	0,169 ^a	0,6813	0,021	0,8850	57	12,77
HF/LF 24 h	0,010 ^a	0,9214	0,000	1,0000	55	11,82

NN 24 h [ms]	20,464 ^a	0,0000	18,098	0,0000	56	11,61
pNN50 24 h [%]	11,315 ^a	0,0008	9,594	0,0020	57	12,32
rMSSD 24 h [ms]	13,414 ^a	0,0002	11,530	0,0007	57	11,86
SD 24 h [ms]	8,148 ^a	0,0043	6,635	0,0100	57	9,12
TI 24 h [ms]	6,557 ^a	0,0104	5,240	0,0221	56	10,71
Tag-Werte						
TP [ms²]	15,743 ^a	0,0001	13,688	0,0002	57	11,40
VLF [ms²]	11,062 ^a	0,0009	9,335	0,0022	56	11,14
LF [ms²]	13,231 ^a	0,0003	11,324	0,0008	56	10,68
HF [ms²]	7,787 ^a	0,0053	6,351	0,0117	56	11,16
LFn [n. u.]	0,249 ^a	0,6179	0,053	0,8179	56	12,07
HF n [n. u.]	1,074 ^a	0,3001	0,589	0,4428	56	12,07
HF/LF	0,249 ^a	0,6179	0,053	0,8179	56	12,07
Nacht-Werte						
TP [ms²]	4,026 ^a	0,0448	3,029	0,0818	57	12,77
VLF [ms²]	5,916 ^a	0,0150	4,683	0,0305	56	12,54
LF [ms²]	0,888 ^a	0,3459	0,458	0,4987	57	12,77
HF [ms²]	0,638 ^a	0,4246	0,275	0,6002	55	10,45
LFn [n. u.]	0,047 ^a	0,8288	0,000	1,0000	57	11,40
HF n [n. u.]	0,444 ^a	0,5053	0,154	0,6951	56	10,21
HF/LF	0,246 ^a	0,6196	0,050	0,8232	55	10,91

Tbl. A-5: Ergebnisse Delta des Chi Quadrat Unabhängigkeitstest nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur nach Yates. Chi² = Chi Quadrat nach Pearson, Sig = asymptotische Signifikanzen (2-seitig). N = Anzahl gültiger Fälle. Min = minimal erwartete Häufigkeiten [%]. ^a 0 Zellen (0%) haben eine erwartete Häufigkeit < 5. ^b Wird nur für eine 2 × 2-Tbl. berechnet.

Chi Quadrat Unabhängigkeitstest				
BMI und HRV	Fälle Gesamt N = 64			
	Gültig		Fehlend	
	n	Prozent	n	Prozent
BMI * Gewicht	61	95,3%	3	4,7%
BMI * GewPerz	59	92,2%	5	7,8%
BMI * SDS	58	90,6%	6	9,4%
BMI * BMIPerz	64	100%	0	0%
BMI * Herzfrequenz	60	93,8%	4	6,3%
BMI * RRgesamt	59	92,2%	5	7,8%
BMI * sNN50verl	57	89,1%	7	10,9%
BMI * TriangleIndex	57	89,1%	7	10,9%
BMI * minHF	60	93,8%	4	6,3%
BMI * maxHF	61	95,3%	3	4,7%
BMI * sNN50gesamt	57	89,1%	7	10,9%
BMI * sNN6	57	89,1%	7	10,9%
BMI * SDNN	61	95,3%	3	4,7%
BMI * SDANN	61	95,3%	3	4,7%
BMI * RMSSD	60	93,8%	4	6,3%
BMI * TPTag	57	89,1%	7	10,9%
BMI * VLFTag	56	87,5%	8	12,5%
BMI * LFTag	56	87,5%	8	12,5%
BMI * HFTag	56	87,5%	8	12,5%
BMI * LFnTag	56	87,5%	8	12,5%
BMI * HFntag	56	87,5%	8	12,5%
BMI * HF/LFTag	56	87,5%	8	12,5%
BMI * TPNacht	57	89,1%	7	10,9%
BMI * VLFNacht	56	87,5%	8	12,5%
BMI * LFNacht	57	89,1%	7	10,9%
BMI * HFNacht	55	85,9%	9	14,1%
BMI * LFnNacht	57	89,1%	7	10,9%
BMI * HFnNacht	56	87,5%	8	12,5%
BMI * HF/LFNacht	55	85,9%	9	14,1%
BMI * NNTag	57	89,1%	7	10,9%
BMI * pNN50Tag	57	89,1%	7	10,9%
BMI * rMSSDtag	57	89,1%	7	10,9%
BMI * SDTag	57	89,1%	7	10,9%

BMI * TITag	57	89,1%	7	10,9%
BMI * NNNacht	56	87,5%	8	12,5%
BMI * pNN50Nacht	57	89,1%	7	10,9%
BMI * rMSSDnacht	57	89,1%	7	10,9%
BMI * SDnacht	57	89,1%	7	10,9%
BMI * TInacht	56	87,5%	8	12,5%
BMI * TP24h	61	95,3%	3	4,7%
BMI * VLF24h	61	95,3%	3	4,7%
BMI * LF24h	61	95,3%	3	4,7%
BMI * HF24h	57	89,1%	7	10,9%
BMI * LFn24h	56	87,5%	8	12,5%
BMI * HFn24h	57	89,1%	7	10,9%
BMI * HF/LF24h	55	85,9%	9	14,1%
BMI * NN24h	56	87,5%	8	12,5%
BMI * pNN5024h	57	89,1%	7	10,9%
BMI * rMSSD24h	57	89,1%	7	10,9%
BMI * SD24h	57	89,1%	7	10,9%
BMI * TI24h	56	87,5%	8	12,5%
BMI * LF/HF	57	89,1%	7	10,9%
BMI * HerzfrequenzTag	57	89,1%	7	10,9%
BMI * HerzfrequenzNacht	56	87,5%	8	12,5%
BMI * Herzfrequenz24h	56	87,5%	8	12,5%

Tbl. A-6: Delta-Chi Quadrat Unabhängigkeitstest – Fallzahl bzw. -verluste in %

Δ ...	Δ Alter			Δ BMI		
	Korrelation nach Pearson	Sig	n	Korrelation nach Pearson	Sig	n
BMI [kg/m ²]	-0,276*	0,033	60	1	-	61
Größe [cm]	0,563**	0,000	62	-0,239	0,064	61
Größenperzentil [%]	0,024	0,856	61	-0,237	0,071	59
Gewicht [kg]	0,047	0,717	62	0,849**	0,000	61
Gewichtspersentil [%]	-0,326*	0,010	61	0,283*	0,030	59
BMI-Perzentil [%]	-0,295	0,018	61	-0,431	0,000	61
BMI-SDS [kg/m ²]	-0,401**	0,001	60	0,364**	0,005	58
Herzf. 24 h [/min]	-0,554**	0,000	58	0,298*	0,026	56
Herzf. Tag [/min]	-0,502**	0,000	59	0,242	0,070	57
Herzf. Nacht [/min]	-0,519**	0,000	58	0,332*	0,012	56
min. Herzf. [/min]	-0,450**	0,000	62	0,288*	0,025	60
max. Herzf. [/min]	-0,371**	0,003	63	0,222	0,085	61
SDNN [ms]	0,493**	0,000	63	-0,327*	0,010	61
SDANN [ms]	0,404**	0,001	63	-0,333**	0,009	61
TP Tag [ms ²]	0,491**	0,000	59	-0,24	0,072	57
VLF Tag [ms ²]	0,377**	0,004	58	-0,178	0,190	56
LF Tag [ms ²]	0,416**	0,001	58	-0,221	0,102	56
HF Tag [ms ²]	0,349**	0,008	57	-0,161	0,237	56
HF/LF Tag	0,310*	0,019	57	-0,093	0,496	56
TP Nacht [ms ²]	0,336**	0,009	59	-0,158	0,241	57
VLF Nacht [ms ²]	0,198	0,137	58	-0,155	0,254	56
LF Nacht [ms ²]	0,215	0,102	59	-0,108	0,423	57
HF Nacht [ms ²]	0,315*	0,018	56	-0,169	0,217	55
HF/LF Nacht	0,269*	0,043	57	-0,079	0,565	55
pNN50 Tag [%]	0,380**	0,003	59	-0,171	0,204	57
RMSSD Tag [ms]	0,429**	0,001	59	-0,17	0,205	57
SD Tag [ms]	0,448**	0,000	59	-0,226	0,091	57
TI Tag	0,451**	0,000	59	-0,201	0,133	57

NN Nacht [ms]	0,605**	0,000	58	-0,375**	0,004	56
pNN50 Nacht [%]	0,309*	0,017	59	-0,283*	0,033	57
RMSSD Nacht [ms]	0,305*	0,019	59	-0,185	0,169	57
SD Nacht [ms]	0,225	0,087	59	-0,148	0,272	57
TI Nacht	0,199	0,135	58	-0,183	0,178	56
TP 24 h [ms²]	0,528**	0,000	63	-0,25	0,052	61
VLF 24 h [ms²]	0,380**	0,002	63	-0,211	0,103	61
LF 24 h [ms²]	0,442**	0,000	63	-0,248	0,054	61
HF 24 h [ms²]	0,497**	0,000	58	-0,244	0,067	57
HF/LF 24 h	0,359**	0,007	56	-0,025	0,858	55
NN 24 h [ms]	0,604**	0,000	58	-0,328*	0,014	56
pNN50 24 h [%]	0,430**	0,001	59	-0,248	0,062	57
RMSSD 24 h [ms]	0,452**	0,000	59	-0,184	0,171	57
SD 24 h [ms]	0,412**	0,001	59	-0,197	0,143	57
TI 24 h	0,419**	0,001	58	-0,223	0,099	56

Tbl. A-7: Korrelation von delta BMI und delta Alter zu den einzelnen delta HRV-Parametern und Anthropometrischen Daten nach Pearson, ****/rot** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) bzw. ***/grün** auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

		Alter	Grö-Perz	Gew-Perz	Herzf 24 h	Herzf Tag	Herzf Nacht	SDNN	RMSSD	TP 24 h	VLF 24 h	LF 24 h	HF 24 h	HF/LF 24 h	pNN50 24 h
Alter	r	1	,116	-,383**	-,550**	-,516**	-,517**	,462**	,457**	,474**	,345**	,395**	,423**	,288*	,437**
	p		,363	,002	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,005	,001	,001	,030	,000
	n	64	64	64	59	60	59	64	63	64	64	64	59	57	60
Grö-Perz	r	,116	1	-,383**	-,199	-,210	-,189	,185	,210	,148	,124	,181	,036	,056	,235
	p	,363		,002	,131	,107	,152	,144	,099	,243	,330	,152	,787	,681	,070
	n	64	64	64	59	60	59	64	63	64	64	64	59	57	60
Gew-Perz	r	-,383**	-,383**	1	,276*	,220	,299*	-,162	-,191	-,137	-,098	-,132	-,087	-,151	-,208
	p	,002	,002		,034	,091	,022	,200	,133	,280	,443	,300	,510	,263	,111
	n	64	64	64	59	60	59	64	63	64	64	64	59	57	60
Herzf. 24 h	r	-,550**	-,199	,276*	1	,904**	,900**	-,763**	-,881**	-,849**	-,766**	-,786**	-,650**	-,166	-,891**
	p	,000	,131	,034		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,222	,000
	n	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	56	56	59
Herzf. Tag	r	-,516**	-,210	,220	,904**	1	,681**	-,542**	-,821**	-,729**	-,646**	-,679**	-,612**	-,119	-,862**
	p	,000	,107	,091	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,378	,000
	n	60	60	60	59	60	59	60	60	60	60	60	57	57	60
Herzf. Nacht	r	-,517**	-,189	,299*	,900**	,681**	1	-,832**	-,770**	-,751**	-,684**	-,710**	-,577**	-,174	-,765**
	p	,000	,152	,022	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,200	,000
	n	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	56	56	59
SDNN	r	,462**	,185	-,162	-,763**	-,542**	-,832**	1	,619**	,676**	,662**	,600**	,427**	,086	,611**
	p	,000	,144	,200	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,001	,527	,000
	n	64	64	64	59	60	59	64	63	64	64	64	59	57	60
RMSSD	r	,457**	,210	-,191	-,881**	-,821**	-,770**	,619**	1	,826**	,774**	,792**	,603**	,057	,960**
	p	,000	,099	,133	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,673	,000
	n	63	63	63	59	60	59	63	63	63	63	63	59	57	60
TP 24 h	r	,474**	,148	-,137	-,849**	-,729**	-,751**	,676**	,826**	1	,889**	,894**	,616**	,034	,821**
	p	,000	,243	,280	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,803	,000
	n	64	64	64	59	60	59	64	63	64	64	64	59	57	60
VLF 24 h	r	,345**	,124	-,098	-,766**	-,646**	-,684**	,662**	,774**	,889**	1	,731**	,364**	-,180	,703**
	p	,005	,330	,443	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,005	,179	,000
	n	64	64	64	59	60	59	64	63	64	64	64	59	57	60
LF 24 h	r	,395**	,181	-,132	-,786**	-,679**	-,710**	,600**	,792**	,894**	,731**	1	,613**	-,065	,810**
	p	,001	,152	,300	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,629	,000
	n	64	64	64	59	60	59	64	63	64	64	64	59	57	60
HF 24 h	r	,423**	,036	-,087	-,650**	-,612**	-,577**	,427**	,603**	,616**	,364**	,613**	1	,447**	,656**
	p	,001	,787	,510	,000	,000	,000	,001	,000	,000	,005	,000		,001	,000
	n	59	59	59	56	57	56	59	59	59	59	59	59	56	57
HF/LF 24 h	r	,288*	,056	-,151	-,166	-,119	-,174	,086	,057	,034	-,180	-,065	,447**	1	,118
	p	,030	,681	,263	,222	,378	,200	,527	,673	,803	,179	,629	,001		,383
	n	57	57	57	56	57	56	57	57	57	57	57	56	57	57
pNN50 24 h	r	,437**	,235	-,208	-,891**	-,862**	-,765**	,611**	,960**	,821**	,703**	,810**	,656**	,118	1
	p	,000	,070	,111	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,383	
	n	60	60	60	59	60	59	60	60	60	60	60	57	57	60

Tbl. A-8: Korrelationen einiger HRV-Parameter untereinander sowie mit Alter, Gewichts- und Größenpercentile (Grö-Perz und Gew-Perz). Herzf. = Herzfrequenz. r = Korrelationskoeffizient nach Pearson. p = Signifikanz. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (*) bzw. 0,01 (**) 2-seitig signifikant. n = Anzahl Stichprobe.

		Herzf. 24 h	Herzf. Tag	Herzf. Nacht	SDNN	RMSSD	TP24h	VLF24h	LF24h	HF24h	HF/LF 24 h	pNN50 24 h
Triglyceride [mg/dl]	r	,132	,116	,136	-,064	-,114	-,144	-,114	-,094	-,205	-,217	-,160
	p	,370	,426	,355	,664	,437	,323	,440	,521	,162	,139	,273
	n	48	49	48	49	49	49	48	49	48	48	49
TGC-Perz	r	,093	,163	,050	,089	-,040	-,012	-,079	-,061	-,037	-,037	-,058
	p	,531	,263	,738	,545	,783	,932	,594	,679	,803	,803	,693
	n	48	49	48	49	49	49	48	49	48	48	49
Ges.Cholesteri n [mg/dl]	r	,038	,002	,030	-,021	-,088	,009	-,095	,040	-,047	-,051	-,076
	p	,797	,992	,839	,884	,548	,954	,523	,786	,749	,729	,602
	n	48	49	48	49	49	49	48	49	48	48	49
HDL [mg/dl]	r	,047	,015	,076	,032	,138	,161	,091	,149	,174	,126	,094
	p	,753	,918	,611	,829	,348	,275	,542	,311	,241	,400	,524
	n	47	48	47	48	48	48	47	48	47	47	48
HDL-Perz	r	-,083	-,092	-,069	,016	,107	,088	,031	,161	,146	,080	,104
	p	,578	,532	,647	,913	,467	,552	,834	,273	,327	,591	,480
	n	47	48	47	48	48	48	47	48	47	47	48
LDL [mg/dl]	r	,071	,020	,065	-,111	-,117	-,042	-,133	-,025	-,088	-,013	-,098
	p	,635	,890	,664	,454	,429	,779	,373	,868	,558	,931	,506
	n	47	48	47	48	48	48	47	48	47	47	48
LDL/HDL	r	,097	,024	,103	-,192	-,202	-,172	-,192	-,137	-,221	-,090	-,184
	p	,518	,871	,492	,190	,169	,243	,196	,352	,136	,548	,210
	n	47	48	47	48	48	48	47	48	47	47	48
BZ nü [mg/dl]	r	,091	,038	,041	-,122	-,147	-,276	-,236	-,240	-,176	,148	-,137
	p	,550	,801	,791	,421	,331	,063	,118	,108	,248	,332	,365
	n	45	46	45	46	46	46	45	46	45	45	46
Glucose Perz	r	,073	,142	-,042	-,025	-,105	-,250	-,326*	-,199	-,053	,185	-,056
	p	,634	,348	,784	,869	,486	,094	,029	,184	,730	,224	,713
	n	45	46	45	46	46	46	45	46	45	45	46
Insulin [ml/UL]	r	,231	,225	,176	-,210	-,322*	-,375*	-,296	-,362*	-,422**	-,165	-,335*
	p	,141	,146	,264	,177	,035	,013	,057	,017	,005	,296	,028
	n	42	43	42	43	43	43	42	43	42	42	43
Insulin Perz	r	,121	,190	,039	-,142	-,277	-,436**	-,299	-,421**	-,379*	,014	-,267
	p	,444	,223	,806	,364	,073	,003	,054	,005	,013	,928	,084
	n	42	43	42	43	43	43	42	43	42	42	43
HOMA	r	,208	,185	,173	-,228	-,352*	-,386*	-,299	-,353*	-,454**	-,166	-,365*
	p	,191	,240	,280	,147	,022	,012	,057	,022	,003	,299	,018
	n	41	42	41	42	42	42	41	42	41	41	42
HOMA Perz	r	,051	,037	-,005	-,208	-,270	-,368*	-,284	-,382*	-,321*	,118	-,228
	p	,752	,814	,974	,187	,084	,017	,072	,013	,041	,464	,147
	n	41	42	41	42	42	42	41	42	41	41	42

Tbl. A-9: Korrelationen verschiedener metabolischer Parameter mit HRV-Parametern. Herzf. = Herzfrequenz. r = Korrelationskoeffizient nach Pearson. p = Signifikanz. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (*) bzw. 0,01 (**) 2-seitig signifikant. n = Anzahl Stichprobe.

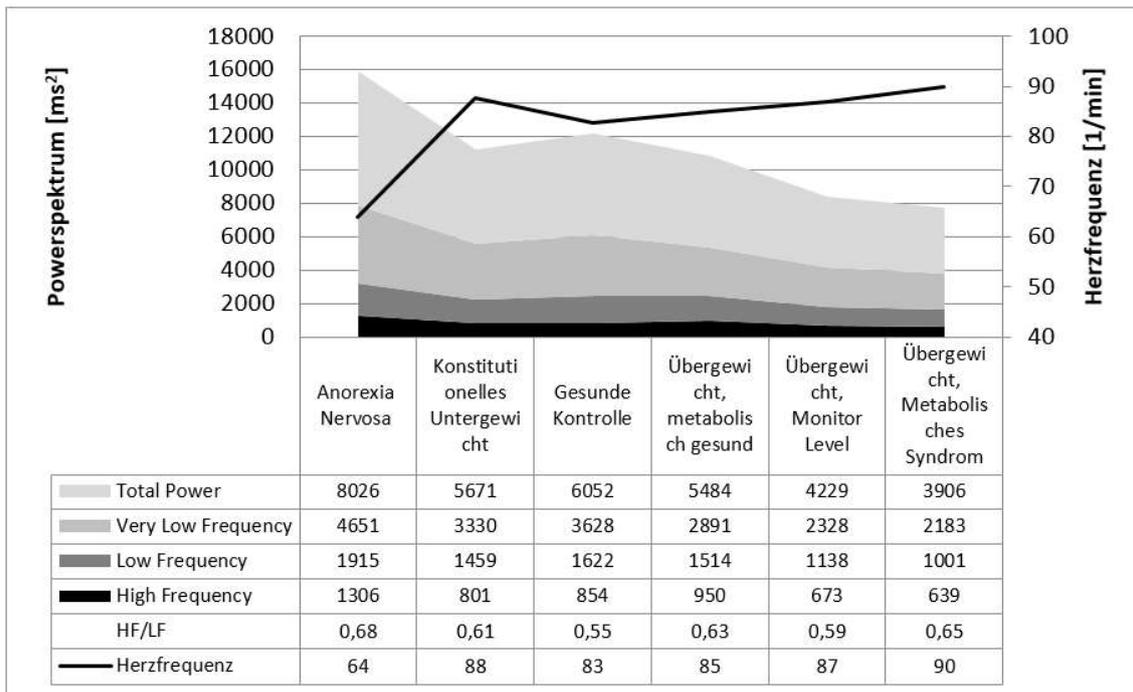


Abbildung A-12: Spektrumabbildung mit Herzfrequenz-Darstellung von Anorexia nervosa, Konstitutionelles Untergewicht, gesunde Kontrolle, Übergewicht (metabolisch gesund, Monitor Level, Metabolisches Syndrom) mit tendenziellem Abfall der HRV und Zunahme der Herzfrequenz von links (Anorexia nervosa) nach rechts (Adipositas mit Metabolischem Syndrom) bei konstantem HF/LF-Verhältnis. Quelle: Buchhorn, R. (2016), Powerspektrum, eigene Original-Abbildung, unveröffentlicht, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin.

Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Buchhorn, herzlich für die Ermöglichung dieser Arbeit danken. Vielen Dank, dass Sie mich jederzeit unterstützt haben. Auch für kurzfristige Treffen haben Sie sich stets Zeit genommen und mich jedes Mal aufs Neue motiviert.

Ein Dankeschön möchte ich an die Damen des Sekretariats der Kinderklinik Ambulanz im Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim richten, die mir immer hilfsbereit und freundlich zur Seite standen.

Danke auch an Prof. Dr. med. M. Faßnacht, der sich freundlicherweise als Korreferent zur Verfügung stellte.

Ein besonderer Dank gilt meinem Ehemann, der über viele Stunden, Tage und Monate sehr viel Geduld zeigte. Vielen Dank für das offene Ohr zu jederzeit und die große Hilfe vor allen Dingen bei computertechnischen Fragen.

Ein Dankeschön möchte ich auch an meine Eltern und meinen Bruder richten, die mich mit vielen lieben Worten begleitet und moralisch unterstützt haben.

Zuletzt danke ich meinen Großeltern, die immer an mich geglaubt haben.
