

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert**

**Herzratenvariabilität assoziiert mit der Zunahme von Suizidgedanken  
während der antidepressiven Therapie in Zusammenhang mit  
Traumatisierungen in der Kindheit**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Amelie Judith Sauter**

**aus Ulm**

**Würzburg, 09/2021**

**Referentin: Prof. Dr. Grit Hein**

**Koreferentin: Priv.-Doz. Dr. A. Frey**

**Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

**23.09.2021**

**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Depression .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Ätiologie .....	2
1.1.4 Klinik.....	3
1.1.5 Therapie .....	5
<b>1.2 Suizidalität .....</b>	<b>5</b>
1.2.1 Genetische Polymorphismen zur Prädiktion von TESI/TWOSI.....	7
1.2.2 Biomarker und klinische Prädiktoren für TESI/TWOSI .....	8
<b>1.3 Kindheitstraumata .....</b>	<b>9</b>
<b>1.4 Herzratenvariabilität (HRV) .....</b>	<b>10</b>
1.4.1 HRV assoziiert mit Depression .....	10
1.4.2 Parameter und ihre Bedeutung .....	11
<b>1.5 Fragestellung .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1. Studiendesign .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Fragebögen .....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Columbia Suicide Severity Rating Scale.....	16
2.2.2 Childhood Trauma Questionnaire.....	17
<b>2.3. Treatment emergent/worsening suicidal ideation .....</b>	<b>17</b>
<b>2.4 Herzratenvariabilität – Parametererfassung .....</b>	<b>19</b>
2.4.1 Stundenabschnitt .....	22
<b>2.5. Zusammenfassung der Datenerhebung .....</b>	<b>23</b>
<b>2.6 Statistische Analyse .....</b>	<b>23</b>
<b>2.7 Hypothese.....</b>	<b>24</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>

<b>3.1 Gruppenübersicht</b> .....	25
<b>3.2. Childhood Trauma Questionnaire</b> .....	30
<b>3.3 Herzratenvariabilitätsparameter</b> .....	32
3.3.1 Herzfrequenz.....	32
3.3.3 SDANN.....	38
3.3.4 RMSSD.....	40
<b>3.4. Analyse unter Ausschluss von Patienten mit Betablocker- Medikation</b> .....	41 42
<b>3.5 Analyse des Stundenabschnitts in der Nacht</b> .....	44
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>46</b>
4.1 Limitation.....	55
4.2 Ausblick.....	57
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>59</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>60</b>
<b>7. Anhang</b> .....	<b>73</b>
7.1 Lizenz für Abb. 1-3 .....	73

**Danksagung**

**Lebenslauf**

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition TWOSI .....	18
Tabelle 2: Patienteneigenschaften aufgeteilt in TWOSI und Non-TWOSI .	26
Tabelle 3: Übersicht Childhood Trauma Questionnaire in der TWOSI und Non-TWOSI-Gruppe .....	30
Tabelle 4: Einfluss der verschiedenen Variablen auf die Herzfrequenz im Regressionsmodell .....	33
Tabelle 5: Regressionsanalyse der Variablen, die in die UNIANOVA miteinbezogen wurden, auf die Herzfrequenz .....	35
Tabelle 6: Einfluss der verschiedenen Variablen auf den SDNN im Regressionsmodell .....	36
Tabelle 7: Regressionsanalyse der Variablen, die in die UNIANOVA miteinbezogen wurden, auf den SDNN .....	37
Tabelle 8: Einfluss der verschiedenen Variablen auf den SDANN im Regressionsmodell .....	38
Tabelle 9: Regressionsanalyse der Variablen, die in die UNIANOVA miteinbezogen wurden, auf den SDANN .....	39
Tabelle 10: Einfluss der verschiedenen Variablen auf den RMSSD im Regressionsmodell .....	40
Tabelle 11: Regressionsanalyse der Variablen, die in die UNIANOVA miteinbezogen wurden, auf den RMSSD .....	41

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Automatische Klassifizierung Normalschlag, Extrasystole und Artefakte in Philips Holter 2010 Plus with Zymed Algorithm (selbstangefertigte Bildschirmkopie, mit freundlicher Genehmigung von Philips) .....	20
Abb. 2: Falsch erkanntes supraventrikuläres Couplet in Philips Holter 2010 Plus with Zymed Algorithm und Korrektur (selbstangefertigte Bildschirmkopie, mit freundlicher Genehmigung von Philips) .....	21
Abb. 3: Falsch erkannter verzögerter Schlag in Philips Holter 2010 Plus with Zymed Algorithm und Korrektur (selbstangefertigte Bildschirmkopie, mit freundlicher Genehmigung von Philips) .....	21
Abb. 4: Zusammenfassung der Datenerhebung (mit Microsoft Power Point 2010 ( <i>Microsoft, Washington, USA</i> ) erstellt) .....	23
Abb. 5: Verlauf der Schwere der Erkrankung in der Hamilton Scale for Depression .....	29
Abb. 6: Korrelation zwischen emotionalem Missbrauch und der maximalen Intensität der Suizidgedanken .....	31
Abb. 7: UNIANOVA der mittleren Herzfrequenz .....	34
Abb. 8: Korrelation zwischen der Herzfrequenz und emotionalem Missbrauch.....	34
Abb. 9: UNIANOVA des SDNN.....	37
Abb.10: UNIANOVA des SDANN .....	39
Abb. 11: UNIANOVA des RMSSD .....	41
Abb. 12: UNIANOVA der mittleren Herzfrequenz bei Patienten ohne Betablocker-Medikation.....	42
Abb. 13: UNIANOVA des SDNN bei Patienten ohne Betablocker-Medikation .....	43
Abb. 14: UNIANOVA des SDANN bei Patienten ohne Betablocker-Medikation .....	43
Abb. 15: UNIANOVA der mittleren Herzfrequenz im Stundenabschnitt ...	44
Abb. 16: UNIANOVA des SDNN im Stundenabschnitt.....	45

# Abkürzungsverzeichnis

<b>ACE-Blocker</b>	Angiotensin Converting Enzyme - Blocker
<b>AT1-Blocker</b>	Angiotensin-Rezeptor 1 – Blocker
<b>BDNF</b>	Brain-derived neurotrophic factor
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BPM</b>	Beats per Minute, Schläge pro Minute
<b>C-SSRS</b>	Columbia Suicide Severity Rating Scale
<b>CTQ</b>	Childhood Trauma Questionnaire
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GLM</b>	General Linear Modell
<b>HAMD</b>	Hamilton Rating Scale for Depression
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>HF-Power</b>	High Frequency Power (0,15-0,4 Hz)
<b>HPA-Achse</b>	Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrindenachse
<b>HRV</b>	Herzratenvariabilität
<b>LF-Power</b>	Low Frequency Power (0,004-0,15 Hz)
<b>ms</b>	Millisekunden
<b>MRA</b>	Melatonin-Rezeptor-Agonist
<b>NaSSA</b>	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum

<b>NDRI</b>	Noradrenalin- und Dopamin- Wiederaufnahmehemmer
<b>PFC</b>	Präfrontaler Kortex
<b>QEEG</b>	Quantitative Electroencephalography
<b>RMSSD</b>	The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals
<b>SCID-I</b>	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
<b>SDANN</b>	Standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 min segments
<b>SDNN</b>	Standard deviation of all NN intervals
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus
<b>SNRI</b>	Selektive Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
<b>SSRI</b>	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
<b>STAR*D</b>	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
<b>TESI</b>	Treatment Emergent Suicidal Ideation, Neuauftreten von Suizidgedanken während der antidepressiven Therapie
<b>TSST</b>	Trier Social Stress Test
<b>TWOSI</b>	Treatment Emergent or Worsening Suicidal Ideation, Suizidgedanken, die während der antidepressiven Therapie neu auftreten oder sich verschlechtern
<b>TZA</b>	Trizyklische Antidepressiva
<b>UNIANOVA</b>	Univariate Varianzanalyse
<b>WHO</b>	World Health Organisation



# 1. Einleitung

## 1.1 Depression

### 1.1.1 Definition

Die Depression ist eine psychische Störung, die zu den affektiven Erkrankungen gehört. Zur Hauptsymptomatik zählt die gedrückte Stimmung, Interessenlosigkeit, ein verminderter Antrieb, sowie Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Konzentrationsstörungen, vermindertes Selbstwertgefühl, oder das Gefühl von Wertlosigkeit oder Schuld, welche zu einer Beeinträchtigung des Alltages führen. Mit zunehmender Schwere der Symptomatik können Suizidgedanken und suizidales Verhalten auftreten (Otte et al. 2016).

### 1.1.2 Epidemiologie

Depressive Erkrankungen sind mit einer Lebenszeitprävalenz von 11-20% eine sehr häufige Erkrankung (Bijl et al. 1998; Busch M.A. 2013). Die Zwölf-Monatsprävalenz beträgt zwischen fünf und sieben Prozent, wobei Frauen in etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (Kessler und Bromet 2013). Um die Auswirkungen von körperlichen und psychischen Erkrankungen vergleichen zu können, wurden die *verlorenen Jahre durch eine Erkrankung* (disability adjusted life years) eingeführt. Hier steht die Depression in Ländern mit mittlerem bis hohem Einkommen an erster Stelle (World Health Organisation 2004). Allerdings zeigt die vergleichbare 12-Monatsprävalenz von Ländern mit gutem und schlechten Einkommen, dass die Depression nicht nur ein Problem der Industrieländer ist (Otte et al. 2016).

Die Erkrankung geht mit einer Einschränkung der Lebensqualität einher (IsHak et al. 2011) und führt zu einer ansteigenden Kostenbelastung des Gesundheitssystems (Greenberg et al. 2015). Im Jahr 2015 betragen die Kosten durch Depressionen in Deutschland knapp 9 Milliarden Euro (Statistisches Bundesamt 2015).

Eines der gravierendsten Symptome der Depression ist die Suizidalität. Über die Hälfte der Patienten, die unter einer depressiven Erkrankung leiden, entwickeln Suizidgedanken, bis zu 15% unternehmen einen Suizidversuch (Sokero et al. 2003). Fast neun Prozent der Patienten, bei denen wegen Suizidalität eine Behandlung im Krankenhaus notwendig ist, versterben durch Suizid. Dagegen versterben nur 0,5 Prozent der Bevölkerung ohne affektive Erkrankung durch einen Selbsttötung (Bostwick und Pankratz 2000).

### 1.1.3 Ätiologie

Für die Entstehung einer Depression wird heute ein multifaktorielles Geschehen vermutet, das durch das Vulnerabilitäts-Stress-Modell erklärt wird (Colodro-Conde et al. 2018; Sullivan et al. 2000). Somit ist die Entstehung ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Einflüssen und Umweltfaktoren.

Genetische Einflüsse zur Entstehung einer Depression liegen nahe, da Beobachtungen zeigten, dass Depressionen familiär gehäuft auftreten. Verwandte ersten Grades eines an einer Depression Erkrankten weisen ein ca. dreifach erhöhtes Risiko auf, ebenso an einer Depression zu erkranken. Trotzdem konnten nur wenige Genloci mit der Entstehung einer Depression assoziiert werden, was eine polygenetische Ätiologie mit geringem Einfluss der jeweiligen Gene vermuten lässt. Für die Identifikation der Risikogene ist somit eine sehr große Zahl an Studienteilnehmern notwendig, was die Untersuchungen weiterhin erschwert (Otte et al. 2016; Hyman 2014, 2014; Geschwind und Flint 2015; Howard et al. 2019). Zusätzlich zeigte sich eine Gen-Umwelt-Interaktion, sodass manche Allele nur bei Exposition als Risikofaktoren für eine Depression identifiziert wurden. Hierbei fanden sich auch epigenetische Wechselwirkungen, beispielsweise die FKBP5-Expression in Abhängigkeit von Stress (Wiechmann et al. 2019; Klengel et al. 2013).

Trennungen, finanzielle Probleme oder schwere Erkrankungen gelten unter anderem als Risikofaktor für eine depressive Erkrankung. Auch Personen, die getrennt, verwitwet

oder geschieden sind, weisen ein höheres Risiko für depressive Erkrankungen auf (Hasin et al. 2005; Kessler und Bromet 2013; Kendler et al. 1999). Allerdings sind traumatische Ereignisse in der Kindheit einer der Hauptrisikofaktoren für Depressionen (Bijl et al. 1998; Dahl et al. 2017). Besonders emotionaler Missbrauch und emotionale Ablehnung während der Kindheit erhöhen das Risiko (Mandelli et al. 2015). Hierbei ist ein klares Dosis-Wirkungsprinzip im Hinblick auf Anzahl und Schwere des Missbrauchs in der Kindheit und dem Risiko, der Schwere und der Chronifizierung der depressiven Episode zu beobachten (Otte et al. 2016). Li und Kollegen prognostizieren, dass ca. 80 Millionen Menschen vor einer Depression bewahrt werden könnten, wenn Kindermisshandlungen um 25% reduziert würden (Li et al. 2016).

Weitere Entstehungsmechanismen von depressiven Erkrankungen sind Einflüsse von inflammatorischer Aktivierung, beispielsweise durch das C-reaktive Protein oder Interleukine (Dantzer et al. 2008; Howren et al. 2009), sowie hormonelle Veränderungen, besonders in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse, Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical-Achse) (Burke et al. 2005).

#### 1.1.4 Klinik

Um die Diagnose einer Depression zu stellen, müssen mindestens zwei der Hauptsymptome, nämlich gedrückte Stimmung, Interessen – und Antriebslosigkeit über einen Zeitraum von zwei Wochen erfüllt sein. Die Symptome treten dabei nahezu jeden Tag auf und lassen nur wenig Modulation zu. So lösen Aktivitäten, die dem Patienten früher Freude bereitet haben, kaum eine Gefühlsreaktion mehr aus. Dies wird auch als Gefühl der Gefühllosigkeit beschrieben.

Zudem liegen typischerweise begleitend Schlafstörungen, beispielsweise mit Früherwachen oder auch stark vermehrtem Schlafbedürfnis vor. Oft besteht eine Appetitlosigkeit, die zu einer deutlichen Gewichtsabnahme führen kann. Die Patienten berichten über Konzentrationsstörungen, die besonders in fortgeschrittenem Alter zu der Fehldiagnose einer Demenz führen können. Vermindertem Selbstwertgefühl, ein

Gefühl von Wertlosigkeit oder Schuld bis zu Wahnvorstellungen, wie einem nihilistischen Wahn, Verarmungs- oder Schuldwahn können während einer psychotischen Depression auftreten. Ein besonders schwerwiegendes Symptom der Depression ist die Suizidalität. Die Ausprägung kann vom Wunsch, tot zu sein über anhaltende Suizidgedanken bis zu Suizidhandlungen reichen. (World Health Organisation (WHO) 1993; Otte et al. 2016).

Nach ICD-10 können depressive Episoden in drei Schweregrade eingeteilt werden, welche sich anhand der Erfüllung von Haupt- und Nebenkriterien festgelegt sind:

- Leichte depressive Episode: zwei Hauptkriterien, zwei Nebenkriterien
- Mittelschwere depressive Episode: zwei Hauptkriterien, drei bis vier Nebenkriterien
- Schwere depressive Episode: drei Hauptkriterien, mindestens vier Nebenkriterien

(World Health Organisation (WHO) 1993)

Neben dieser Einteilung kann die Schwere der Depression auch mit Hilfe von standardisierten Fragebögen erhoben und des Weiteren der Verlauf der Erkrankung erfasst und ausgewertet werden. Dabei werden verschiedene Symptome einer Depression abgefragt. Ein Beispiel hierfür ist die Hamilton Scale for Depression (HAMD) (Hamilton M. 1960). Hier werden die Stimmung, der Verlust von Interessen, der Antrieb, die Suizidalität, die Agitation, gastrointestinale Beschwerden, andere somatische Beschwerden, der Gewichtsverlust, Hypochondrie, die Krankheitseinsicht, Derealisation- oder Depersonalisationserleben und Misstrauen erfasst (Hamilton M. 1960).

### 1.1.5 Therapie

Eine leitliniengerechte Therapie depressiver Episoden ergibt sich aus dem Schweregrad, die grundsätzlichen Therapieformen sind antidepressive Medikamente und Psychotherapie. Die Überlegenheit von Antidepressiva gegenüber Placebo konnte mehrfach aufgezeigt werden (Cipriani et al. 2011; Cipriani et al. 2018). Mögliche Therapieoptionen sind unter anderem Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Arroll et al. 2009), Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Gibbons et al. 2012), Trizyklische (Arroll et al. 2009) oder Tetrazyklische Antidepressiva (Watanabe et al. 2011). Die Wirkung von Psychotherapie konnte ebenso zweifelsfrei nachgewiesen werden (Cuijpers et al. 2014). Die Kombination aus Pharmakotherapie und Psychotherapie ist dem jeweils einzelnen dabei besonderes bei schweren Erkrankungen überlegen (Cuijpers et al. 2009a; Cuijpers et al. 2009b; Cuijpers et al. 2010). Trotz der Möglichkeiten der Behandlung kann bei einem Teil der Patienten keine Besserung der Symptomatik erzielt werden. Nach dem zweiten Therapieversuch mit einem Antidepressivum aus zwei verschiedenen Klassen spricht man von therapieresistenter Depression (Souery et al. 1999). Dann können weitere Therapiemöglichkeiten wie beispielsweise die Augmentation der antidepressiven Therapie mit Lithium oder atypischen Antipsychotika, oder die Elektrokonvulsionstherapie eingesetzt werden (Bauer et al. 2014; Nelson und Papakostas 2009; The UK ECT Review Group 2003).

### 1.2 Suizidalität

Wie schon aufgeführt, haben an einer Depression Erkrankte ein erhöhtes Risiko für Suizidalität. Mehrere klinische und sozioökonomische Merkmale konnten als zusätzliche Risikofaktoren identifiziert werden. So zeigten sich mehr durchgeführte Suizide bei depressiven Patienten mit vorhergehenden Suizidversuchen, einer bekannten psychischen Erkrankung in der Familie, mit zunehmender Schwere der Erkrankung oder komorbidem Drogen- oder Alkoholmissbrauch. Besonders Männer haben ein erhöhtes Risiko für Suizide (Hawton et al. 2013). Zudem haben Personen, die alleine leben, an

einer chronischen Erkrankung leiden, traumatisierende Erlebnisse aufweisen, an Schlaflosigkeit leiden oder finanzielle Sorgen haben, ein erhöhtes Risiko für Suizidalität (Turecki und Brent 2016). Des Weiteren erhöht sich das Risiko für Suizidversuche bei Patienten mit impulsiv-aggressiven Zügen, und Personen, die Traumaerfahrungen im Kindesalter oder kürzlich ungünstige Lebensereignisse erfahren haben (Isometsä 2014; Björkenstam et al. 2017; Dube et al. 2001).

Obwohl eine antidepressive Therapie Suizidhandlungen generell reduziert (Weitz et al. 2014), gibt es eine kleine Gruppe von Patienten, bei denen sich Suizidgedanken während der Therapie noch verschlechtern oder neu auftreten (treatment emergent or worsening suicidal ideation, TESI/TWOSI). Die Häufigkeit für diese unerwünschte Nebenwirkung wird mit 3-14 Prozent angegeben. Dabei kann TWOSI sowohl bei medikamentöser als auch psychotherapeutischer Therapie auftreten (Rucci et al. 2011; Zisook et al. 2011). Vor allem in den ersten Wochen nach Beginn der antidepressiven Medikation ist das Risiko für die Zunahme der Suizidgedanken erhöht (Coughlin et al. 2016). Trotz der Zunahme der Suizidgedanken sind Suizidversuche bei TESI-Patienten (treatment emergent suicidal ideation; Neuauftreten der Suizidgedanken während der Therapie) selten (Brent et al. 2010).

Die Zunahme von Suizidgedanken tritt vor allem bei Patienten unter 25 Jahren auf, konnte aber auch in anderen Altersgruppen gezeigt werden (Carpenter et al. 2011; Cristancho et al. 2016). Auf Grund einer Metaanalyse zu diesem Thema veröffentlichte die FDA (Food and Drug Administration) 2007 eine „Black Box“ Warnung für verschiedene Antidepressiva (Hammad et al. 2006). Danach wurde eine Reduktion der Diagnosestellung und der Therapie depressiver Erkrankungen verzeichnet (Libby et al. 2009; Olfson et al. 2008; Valuck et al. 2007). Gleichzeitig zeigte sich ein Anstieg der Suizidraten sowohl in den Niederlanden als auch in den Vereinigten Staaten zwischen 2003 und 2005, woraufhin viele Untersuchungen zur Identifizierung von Risikofaktoren für TESI initiiert wurden (Gibbons et al. 2007; Jureidini 2007; Olfson und Shaffer 2007).

### 1.2.1 Genetische Polymorphismen zur Prädiktion von TESI/TWOSI

Verschiedene Genvarianten konnten mit TWOSI oder TESI assoziiert werden. Beispielsweise konnten Polymorphismen zweier Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) identifiziert werden, die in der Region des CREB1 Gens liegen. In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass dieses Gen mit Depressionen und dem Ausdruck von Ärger bei Männern assoziiert ist (Perlis et al. 2007). Weitere Polymorphismen wurden in den Regionen des PAPLN- und des IL28RA Gens gefunden, welches für einen Interleukin-Rezeptor kodiert (Laje et al. 2009). Auch im Gen, das für das Protein brain-derived neurotrophic factor (BDNF) kodiert, als auch für das Gen, das für den Rezeptor für BDNF kodiert (NTRK2), wurden Polymorphismen entdeckt. BDNF beeinflusst sowohl das Wachstum von 5-HT-Neuronen, als auch die neuronale Plastizität als Antwort auf akuten und chronischen Stress und konnte außerdem mit Suizidalität assoziiert werden (Perroud et al. 2009a). Eine Assoziation zu NTRK2 wurde auch in einer weiteren Studie beobachtet, allerdings in gegensätzlicher Richtung (Voegeli et al. 2016).

Des Weiteren zeigten sich Polymorphismen in Glutamatrezeptor-Genen und eines Gens, das in den Serotoninstoffwechsel involviert ist, die mit TESI assoziiert waren (Laje et al. 2007; Menke et al. 2008; Musil et al. 2013; Perroud et al. 2012). Außerdem konnten Varianten des FKBP5-Gens in Zusammenhang mit TESI gebracht werden. FKBP5-Varianten können zu einer Abnahme der Sensitivität des Glucokortikoidrezeptors führen. Es konnte gezeigt werden, dass Polymorphismen von FKBP5 mit Suizidalität assoziiert sind (Brent et al. 2009).

In einer genomweiten Analyse konnten 79 SNPs identifiziert werden, die mit TESI in Zusammenhang stehen. 91 Prozent der Patienten konnten mit Hilfe dieser SNPs richtig in die TESI oder Non-TESI-Gruppe zugeteilt werden (Menke et al. 2011).

### 1.2.2 Biomarker und klinische Prädiktoren für TESI/TWOSI

Nicht nur genetische Untersuchungen, sondern auch klinische Studien zur Risikoidentifizierung wurden durchgeführt. Hier zeigte sich beispielsweise in der quantitativen Elektroenzephalographie (QEEG; Quantitative Electroencephalography) eine Asymmetrie im Alpha- und Theta-Rhythmus, die sich vor Behandlung signifikant zwischen Patienten, die eine Verschlechterung der Suizidgedanken während der Therapie erfuhren und den Patienten, deren Suizidgedanken während der Therapie zurückgingen oder keine Änderung zeigten, unterschied (Iosifescu et al. 2008). Außerdem wurde eine reduzierte Kordanzmessung im Mittellinien- und rechtsfrontalen QEEG bei TESI-Patienten 48h nach Beginn der antidepressiven Therapie gefunden. Dies legt frühe neurophysiologische Veränderungen bei TESI-Patienten durch die Medikation nahe (Hunter et al. 2010).

Weitere klinische Prädiktoren sind die Schwere der Depression, die Einnahme von Sedativa, die ethnische Herkunft oder eine kardiale Erkrankung, die mit dem neuen Auftreten von Suizidgedanken während der Therapie mit SSRI assoziiert waren (Coughlin et al. 2016; Zisook et al. 2009). Außerdem sind das Alter, Therapieresistenz, die Zahl der bisher notwendigen Krankenhausaufenthalte und Akathisie weitere Risikofaktoren für TESI (Seemüller et al. 2009).

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, bei den bereits Suizidgedanken während der Therapie auftraten, ein erhöhtes Risiko für eine Wiederholung haben, wenn die Therapie geändert, medikamentös augmentiert oder mit Psychotherapie unterstützt wird (Perlis et al. 2012).

Des Weiteren haben Patienten mit komorbiden psychischen Erkrankungen, wie beispielsweise sozialer Phobie, Bulimia nervosa, Suchterkrankung oder einer Persönlichkeitsstörung ein höheres Risiko, sowie auch die Anzahl bisheriger depressiver Episoden das Risiko für TESI erhöht (Morris et al. 2010; Seemüller et al. 2009; Zisook et al. 2009). Es wird vermutet, dass auch die Wahl des Antidepressivums einen Einfluss auf die Entstehung von TESI hat. Da die Nebenwirkung allerdings nur selten auftritt, ist eine Analyse nur schwer durchzuführen (Perroud et al. 2009b; Hammad et al. 2006).



### 1.3 Kindheitstraumata

Traumata in der Kindheit wurden als Risikofaktoren für mehrere psychische Erkrankungen identifiziert. Darunter sind affektive Erkrankungen, ADHS, sowie Angst- und Suchterkrankungen (Björkenstam et al. 2016; Kessler et al. 2010). Dabei sind Kindheitstraumata Risikofaktoren sowohl für die Depression als auch für Suizidalität (Björkenstam et al. 2017; Dahl et al. 2017; Dias de Mattos Souza et al. 2016). Das Zusammenspiel mehrerer Traumata verschiedener Arten erhöht hierbei das Risiko noch weiter (Björkenstam et al. 2017; Otte et al. 2016).

Es wurden Zusammenhänge zwischen in der Kindheit erfahrener Traumata und stärkerer Aktivierung der HPA-Achse gefunden (Heim et al. 2000). Des Weiteren zeigte sich bei depressiven Frauen, die einen emotionalen Missbrauch in ihrer Kindheit erfahren hatten, eine reduzierte Herzratenvariabilität (Stone et al. 2018). Sowohl die HPA-Achse als auch die Herzratenvariabilität und Herzfrequenz können das individuelle Stresslevel widerspiegeln und korrelieren dabei miteinander (Sgoifo et al. 2003).

## 1.4 Herzratenvariabilität (HRV)

### 1.4.1 HRV assoziiert mit Depression

Depressionen gehen mit einer erhöhten adrenergen Aktivierung einher. Mehrere Studien zeigen eine reduzierte Herzratenvariabilität bei Patienten mit einer depressiven Episode (Licht et al. 2008; Kemp et al. 2012; Yeh et al. 2016; Brunoni et al. 2013; Kemp et al. 2010). Andere wiederum konnten keinen Unterschied zwischen depressiven Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe finden (Lehofer et al. 1997; Yeragani et al. 1991). Eine Metaanalyse zeigte, dass die Unterschiede nur eine geringe Effektstärke aufweisen und die Depression nur wenig der Varianz der Herzratenvariabilität erklären kann (Rottenberg 2007).

Viel diskutiert wird, ob der Einfluss der antidepressiven Medikation auf die Herzratenvariabilität den Unterschied zwischen depressiven Patienten und der Kontrollgruppe vermittelt (O'Regan et al. 2015; Licht et al. 2008). Für mehrere Antidepressiva konnte ein negativer Einfluss auf die Herzratenvariabilität gezeigt werden, beispielsweise Trizyklica, SNRI und Mirtazapin (Rechlin et al. 1994; Terhardt et al. 2013). Andererseits konnten die Unterschiede in der Herzratenvariabilität auch in Studien gezeigt werden, die ausschließlich depressive Patienten ohne antidepressive Medikamente einschlossen (Kemp et al. 2012; Brunoni et al. 2013).

Ein möglicher Grund für die gemischten Ergebnisse bezüglich der Herzratenvariabilität bei depressiven Patienten ist die Assoziation der adrenergen Aktivierung zu bestimmten depressiven Symptomen, nicht zu dem heterogenen klinischen Erscheinungsbild der Depression (Borrione et al. 2018; Rottenberg 2007).

So konnte eine gesteigerte adrenerge Aktivierung nicht nur bei depressiven Patienten, sondern auch unabhängig der Depression bei suizidalen Patienten beobachtet werden. Patienten mit einem Suizidversuch in der Vorgeschichte und Patienten mit Suizidgedanken zeigten eine reduzierte HF-Power, nachdem sie Stress ausgesetzt wurden (Wilson et al. 2016; Adolph et al. 2018). Auch in Ruhe wiesen Patienten mit Suizidgedanken eine reduzierte parasympathische Aktivität auf (Chang et al. 2017;

Forkmann et al. 2016). Diese korreliert umgekehrt mit der Intensität der Suizidgedanken. So ist die parasympathische Aktivität umso niedriger, je stärker die Suizidgedanken ausfallen (Chang et al. 2017). Bis zu 94 % der Patienten mit Suizidgedanken konnten mit Hilfe von Herzratenvariabilitätsparametern und klinischen Daten der richtigen Gruppe (Depressive mit oder ohne Suizidgedanken und Kontrollgruppe) zugeordnet werden (Khandoker et al. 2017).

#### 1.4.2 Parameter und ihre Bedeutung

Die Herzfrequenz wird durch parasympathische und sympathische Einflüsse reguliert. Die Variation zwischen den Schlägen nennt man Herzratenvariabilität. Beispielsweise steigt die Herzfrequenz während der Einatmung, bei der die parasympathische Aktivität sinkt. Dieses Phänomen wird respiratorische Sinusarrhythmie genannt (Berntson et al. 1997; Rottenberg 2007).

Das 24-Stunden EKG ist gut geeignet, um die Herzratenvariabilität zu erheben, da es ein gut reproduzierbares Messinstrument ist (Sztajzel et al. 2008; Kleiger et al. 1991; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996).

Bei hoher parasympathischer und niedriger sympathischer Aktivität ist die Herzratenvariabilität hoch, während sie bei niedriger parasympathischer und hoher sympathischer Aktivität sinkt (Stein et al. 1994). Parameter können sowohl zeit- als auch frequenzbasiert erhoben werden. Dabei korrelieren sie stark miteinander (Kleiger et al. 1991).

Die zeitbasierten (time domain) Parameter können weiter eingeteilt werden in SDNN, SDANN und RMSSD. Der SDNN beschreibt die Standardabweichung aller RR-Intervalle über die 24-Stunden-Messung. Er gilt als Parameter der Gesamtvariabilität des Herzens, spiegelt die langfristigen Komponenten wider und wird vom Tag-Nacht-Rhythmus beeinflusst. Der SDANN beschreibt die Standardabweichung des RR-Intervalldurchschnitts von 5-Minuten-Segmenten und vergleicht diese miteinander. Er

gilt ähnlich dem SDNN als Parameter der Langzeitvariabilität und auch er wird vom zirkadianen Rhythmus und durch körperliche Aktivität beeinflusst. Der RMSSD ist die Wurzel der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen den aufeinander folgenden Schlägen. Er spiegelt dabei die Kurzzeitvariabilität wider und ist weitgehend unabhängig vom Tag-Nach-Rhythmus (Sztajzel 2004; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996).

Die frequenzbasierten (frequency domain) Parameter zerlegen die Gesamtvariabilität in verschiedene Frequenzen, die definierten Bereichen zugeordnet werden können. Diese wiederum werden von verschiedenen autonomen Vorgängen reguliert. Der Bereich der hohen Frequenzen (0,15Hz-0,4Hz; high frequency, HF) wird dem parasympathischen System zugeordnet, während die niedrigen Frequenzen (0,004Hz- 0,15Hz; low frequency, LF) dem sympathischen oder einer Mischung aus sympathischen und parasympathischen System zugeordnet werden können (Kleiger et al. 1991; Malliani et al. 1991; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). Weitere Frequenzbereiche sind der ultra-niedrige und niedrige Bereich, deren physiologische Bedeutung aber weniger klar zugeordnet werden kann.

## 1.5 Fragestellung

Suizidalität ist eines der besorgniserregendsten Symptome einer Depression. Während viele Patienten mit einer Depression durch die Behandlung von diesen Symptomen befreit werden können (Weitz et al. 2014), gibt es eine gewisse Anzahl an Patienten, die Suizidgedanken erst während der Therapie entwickeln oder deren Suizidgedanken schlimmer werden. Dies führte dazu, dass die FDA im Jahr 2007 eine „Black Box“ Warnung für mehrere Antidepressiva publizierte. Danach konnte eine Abnahme der Diagnosestellung und der Therapie depressiver Episoden, sowohl bei jungen Patienten als auch bei Erwachsenen beobachtet werden (Libby et al. 2009; Olfson et al. 2008; Valuck et al. 2007). Zudem ergaben sich Hinweise, dass parallel hierzu die Suizidraten in den Niederlanden und den USA anstiegen, weshalb mehrere Untersuchungen angestrebt wurden, um Risikopatienten für TESI und TWOSI zu identifizieren (Olfson und Shaffer 2007; Jureidini 2007). Während bereits mehrere genetische Polymorphismen mit TESI assoziiert werden konnten, gibt es noch keine geeignete Methode, Patienten, bei denen Suizidgedanken während der Therapie neu auftreten oder zunehmen vor Therapiebeginn zu identifizieren, um deren Krankheitsverlauf genauer zu überwachen. Klinische Prädiktoren konnten nur sehr wenig der Varianzen erklären (Coughlin et al. 2016).

Da eine erhöhte adrenerge Aktivität mit Suizidalität in Zusammenhang steht, liegt auch eine Assoziation zu TESI und TWOSI nahe (Forkmann et al. 2016). Ein direkter Zusammenhang wurde bisher allerdings noch nicht untersucht. Da Kindheitstraumata einen starken Einfluss auf die Entwicklung von Suizidalität haben und auch eine Störung des autonomen Nervensystems nach sich ziehen (Björkenstam et al. 2017; Stone et al. 2018), erscheint es vielversprechend, Traumaerfahrungen während der Kindheit in die Untersuchung miteinzubeziehen.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Unterscheidet sich die autonome Regulation von Patienten mit einer Zunahme der Suizidgedanken während der antidepressiven Behandlung von den Patienten, die keine Zunahme der Suizidgedanken zeigen?
- 2a. Wird die Entstehung suizidaler Gedanken während der Therapie durch Traumata während der Kindheit beeinflusst?
- b. Inwieweit beeinflusst eine Traumatisierung in der Kindheit das autonome Nervensystem in Abhängigkeit von TWOSI?

Wir führten eine Langzeit-EKG-Messung durch, um die Herzfrequenz, SDNN, SDANN und RMMSD zu untersuchen, welche das autonome Nervensystem widerspiegeln (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996), und um zu prüfen, ob sich dies bei Patienten mit oder ohne Zunahme von Suizidgedanken während der Therapie unterscheidet. Dies könnte als Biomarker zur Identifizierung von Risikopatienten dienen.

Um den Einfluss der Traumatisierung in der Kindheit zu prüfen, wurden Kindheitstraumata retrospektiv mittels des Childhood Trauma Questionnaires (CTQ) erfasst.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Diese Arbeit wurde im Rahmen einer naturalistischen Fall-Kontroll-Studie erstellt. Die medikamentöse Behandlung erfolgte entsprechend des naturalistischen Designs individuell unabhängig von der Studie. Die Studie wurde von der Ethikkommission geprüft, das Ethikvotum liegt vor (AZ-128/15).

Im Zeitraum vom 01.11.2015 bis 31.08.2017 wurden geeignete Patienten der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Zentrum für psychische Gesundheit des Universitätsklinikums Würzburg, für die Teilnahme in der Studie identifiziert. Die Voraussetzung dafür war eine schwere depressive Episode nach den Kriterien des DSM-IV.

Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien und mit Erteilung der Einverständniserklärung konnten 133 Patienten rekrutiert werden. Das strukturierte klinische Interview für Achse-1 Störungen (SCID-I) wurde durchgeführt und der Grad der Ausprägung der Erkrankung durch die Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) (HAMILTON 1960) ermittelt.

Ausschlusskriterien waren eine durch Drogen- oder Substanzmissbrauch ausgelöste Depression, schwere neurologische Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Apoplex oder dementielle Erkrankungen, Malignome, schizophrene Psychosen, eine systemische Medikation mit Glukokortikoiden sowie eine Herzinsuffizienz.

## 2.2 Fragebögen

Nach der Aufnahme und der Erteilung des schriftlichen Einverständnisses wurden innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme der HAMD, sowie die Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) (Posner et al. 2011) erhoben.

Des Weiteren wurden dem Patienten Selbstbeurteilungsskalen, wie der Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein et al. 2003) zur Bearbeitung ausgehändigt.

Die Erfassung des HAMD und der C-SSRS wurden in den ersten vier Behandlungswochen wöchentlich wiederholt, um den Verlauf der Erkrankung zu ermitteln. Für dieses Projekt konnten nur Patientendaten analysiert werden, deren Daten von mindestens zwei der vier Erhebungszeitpunkte dokumentiert worden waren.

### 2.2.1 Columbia Suicide Severity Rating Scale

Die Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erfasst Suizidgedanken und Suizidhandlungen. Sie ist eine Fremdbeurteilungsskala, die im ersten Teil die Schwere der Suizidgedanken erhebt. Die Schwere wird in fünf Punkte aufgeteilt. Sie reicht vom passiven Wunsch, tot zu sein bis zur aktiven Suizidabsicht mit erfolgter Planung. Im nächsten Teil wird die Intensität der Suizidgedanken beurteilt. Hier wird erfasst, wie oft und wie lange die Suizidgedanken andauern, der Grund für die Suizidgedanken, wie gut der Patient diese Gedanken kontrollieren kann, und was den Patienten von einem Suizid abhält. Jede Antwort wird in einer Abstufung von fünf Ausprägungsgraden erfasst. Im dritten Teil wird das Suizidverhalten beurteilt. Dies beinhaltet tatsächliche, unterbrochene und abgebrochene Suizidversuche, sowie Vorbereitungen und selbstverletzendes Verhalten (Posner et al. 2011).

Der Fragebogen kann für verschiedene Zeiträume eingesetzt werden. Auf die Lebenszeit bezogen, werden die schlimmsten Suizidgedanken und -handlungen erfasst. Im klinischen Kontext kann er aber auch in bestimmten Abständen eingesetzt werden, um den Verlauf der Suizidalität zu beurteilen (Posner et al. 2011).



## 2.2.2 Childhood Trauma Questionnaire

Der Childhood Trauma Questionnaire ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der retrospektiv Traumaerfahrungen in der Kindheit erfasst. Die Kurzversion besteht aus 25 Fragen, die in fünf Gruppen eingeteilt werden können. Es wird unterteilt in emotionalen, körperlichen und sexuellen Missbrauch, sowie emotionale und körperliche Vernachlässigung (Bernstein et al. 2003; Bernstein et al. 1994). Emotionaler Missbrauch bezieht sich auf verbale Beleidigungen, die das Selbstbewusstsein des Kindes schädigen, demütigendes oder ablehnendes Verhalten dem Kind gegenüber. Die Fragen zum körperlichen Missbrauch fragen ab, ob der Patient in der Kindheit Gewalt erfahren hat, durch was die Verletzungen verursacht wurden und ob sie von Außenstehenden wahrgenommen wurden. Sexueller Missbrauch bezieht sich auf sexuelle Annäherungen und den Zwang zu sexuellen Handlungen durch eine ältere Person gegenüber dem Kind. Emotionale Vernachlässigung meint, dass dem Kind zu wenig Wertschätzung, Liebe und Unterstützung entgegengebracht wurde, und körperliche Vernachlässigung bezieht sich auf Krankheitsversorgung, das Vorhandensein von Nahrung und angemessener Kleidung.

## 2.3. Treatment emergent/worsening suicidal ideation

In dieser Untersuchung wurde das Auftreten und die Intensivierung von Suizidgedanken während der antidepressiven Behandlung (Treatment emergent or worsening suicidal ideation; TWOSI) durch die C-SSRS erfasst. Diese beinhaltet eine detaillierte Beschreibung der Suizidgedanken, eingeteilt in folgende Punktvorgaben:

1. Haben Sie sich gewünscht tot zu sein oder den Wunsch gehabt, Sie könnten einschlafen und müssten nicht mehr aufwachen?
2. Haben Sie tatsächlich daran gedacht sich umzubringen?
3. Haben Sie darüber nachgedacht, wie Sie sich umbringen könnten?
4. Haben Sie diese Gedanken mit der Absicht, diese auch in die Tat umzusetzen?
5. Haben Sie schon Pläne dafür ausgearbeitet oder Vorbereitungen getroffen?  
Haben Sie vor, diesen Plan durchzuführen?

Hierbei ergibt sich der Score aus der Summe der Fragen, die der Patient mit „Ja“ beantwortet.

TWOSI wurde als Verschlechterung des Scores zu jedem Zeitpunkt definiert. Die folgende Beispieltabelle (Tabelle 1) zur Gruppeneinteilung soll die Definition veranschaulichen:

**Tabelle 1: Definition TWOSI**

Beispielhafte Darstellung der Klassifikation in TWOSI und Non-TWOSI anhand des Scores im C-SSRS über die ersten vier Behandlungswochen.

C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale; TWOSI – Treatment emergent or worsening suicidal ideation

	C-SSRS-Score in Woche				zugeordnete Gruppe
	1	2	3	4	
Patient 1	4	1	5	3	TWOSI
Patient 2	0	3	3	1	TWOSI
Patient 3	2	4	1	1	TWOSI
Patient 4	0	0	0	0	Non-TWOSI
Patient 5	4	2	2	0	Non-TWOSI

## 2.4 Herzratenvariabilität – Parametererfassung

Die Herzratenvariabilität wurde mittels einer 24-Stunden-EKG-Messung erhoben. Am Patienten wurden die EKG-Elektroden eines Phillips Holter-Gerät DigiTrakt XT (Phillips, USA) nach Gebrauchsanweisung platziert:

Elektrode 1: Mitte des Brustbeins im fünften Interkostalraum

Elektrode 2: Medioaxillarlinie links im fünften Intercostalraum

Elektrode 3: Manubrium sterni

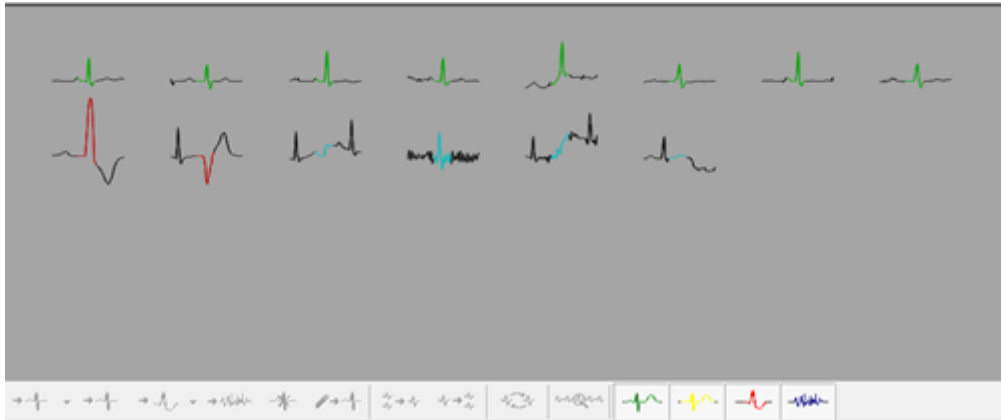
Elektrode 4: Medioaxillarlinie rechts im fünften Intercostalraum

Elektrode 5: Erdungselektrode, beliebig

(Koninklijke Philips Electronics N.V, 2008)

Die Daten der 24-Stunden-Messung wurden am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz in Würzburg ärztlich befundet. Im Anschluss erfolgte die Analyse der Messung mit dem Programm „Philips Holter 2010 Plus with Zymed Algorithm“ (Phillips, USA).

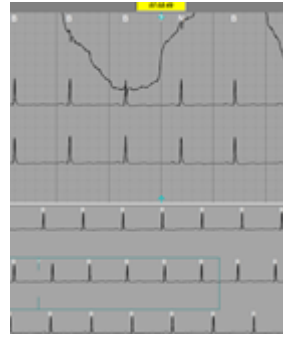
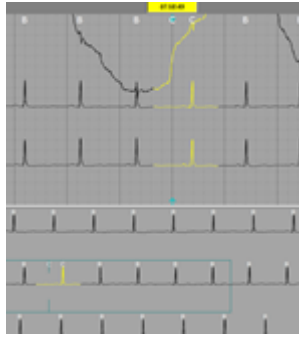
Im Rahmen der Doktorarbeit wurden Artefakte und ventrikuläre Extrasystolen, die das Programm automatisch screenet, selbstständig manuell verifiziert und gegebenenfalls umklassifiziert.



**Abb. 1: Automatische Klassifizierung Normalschlag, Extrasystole und Artefakte in Philips Holter 2010 Plus with Zymed Algorithm (selbstangefertigte Bildschirmkopie, mit freundlicher Genehmigung von Philips)**

Im Bild (Abb. 1) erkennt man die klassifizierten Schläge. Die Normalschläge sind grün markiert, ventrikuläre Extrasystolen rot und erkannte Artefakte blau. In dieser Ansicht können falsch zugeordnete Schläge in die jeweils anderen Gruppen umklassifiziert werden.

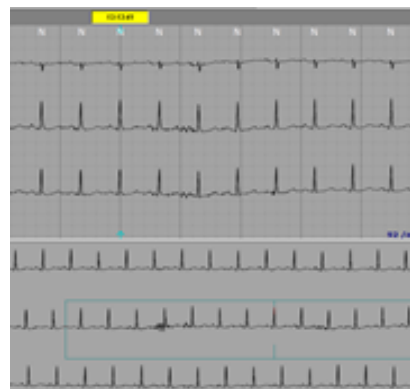
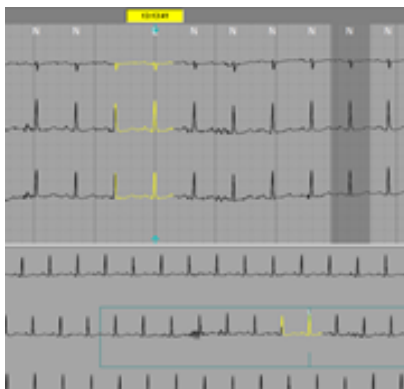
Supraventrikuläre Extrasystolen, die das Programm in der Übersicht nicht anzeigt, wurden einzeln geprüft und gegebenenfalls korrigiert. Beispiele für Korrekturen sind falsch erkannte Couplets durch Artefakte (Abb. 2) oder ein falsch erkannter verzögerter Schlag, da der vorherige Schlag nicht als solcher erkannt wurde (Abb. 3).



**Abb. 2: Falsch erkanntes supraventrikuläres Couplet in Philips Holter 2010 Plus with Zymed Algorithm und Korrektur (selbstangefertigte Bildschirmkopie, mit freundlicher Genehmigung von Philips)**

Falsch als Couplet (C)  
erkannter Artefakt

korrigierter Artefakt



**Abb. 3: Falsch erkannter verzögerter Schlag in Philips Holter 2010 Plus with Zymed Algorithm und Korrektur (selbstangefertigte Bildschirmkopie, mit freundlicher Genehmigung von Philips)**

Falsch erkannter verzögerter Schlag (L)

korrigierter Schlag

Über das Programm konnten dann die Parameter der Zeitanalyse bestimmt werden.

Zeitanalyse:

Mittlere Herzfrequenz: Durchschnitt der Herzfrequenz über den gemessenen Zeitraum

SDNN: Standardabweichung aller RR-Intervalle

SDANN: Standardabweichung des RR-Intervall-Durchschnitts von 5-Minuten-Segmenten

RMSSD: Wurzel aus der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen den aufeinanderfolgenden RR-Abständen

$$\sqrt{(RR2 - RR1)^2 + (RR2 - RR1)^2}$$

(Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996)

#### 2.4.1 Stundenabschnitt

24-Stunden-EKGs sind anfällig für Artefaktverunreinigungen, die zu falschen Ergebnissen führen können (Márquez et al. 2002). Deshalb wurde im Anschluss an die Analyse der Langzeitmessung ein Stunden-Abschnitt zwischen 1:00 Uhr und 5:00 Uhr, der besonders wenige Artefakte enthält, identifiziert. Dieser wurde einzeln analysiert.

## 2.5. Zusammenfassung der Datenerhebung

Folgende Abbildung (Abb. 4) fasst die bereits unter 2.2 bis 2.4 beschriebene Datenerhebung in der ersten Woche, sowie die der darauffolgenden Wochen zusammen.



**Abb. 4: Zusammenfassung der Datenerhebung (mit Microsoft Power Point 2010 (Microsoft, Washington, USA) erstellt)**

## 2.6 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit IBM SPSS Statistics 24 (IBM, USA) analysiert.

Die Übersicht über die Kenndaten der Patienten erfolgte durch Kreuztabellen mit zweiseitiger Signifikanz nach dem exakten Test nach Fisher, und mit T-Tests beziehungsweise nicht-parametrischen Tests (Whitney-Man-U-Test) bei nicht normalverteilten Daten. Der Verlauf der Schwere der Depression wurde mit einer General Linear Model-Analyse berechnet. Zur Suche nach weiteren Einflussfaktoren auf die Herzratenvariabilitätsparameter erfolgte eine lineare Regressionsanalyse. Hierbei wurden in der Literatur beschriebene mögliche Variablen miteinbezogen. Der Einfluss der antidepressiven Medikation, Diabetes mellitus, ACE- und AT1-Blocker, Calciumantagonisten und BMI wurde geprüft (Kemp et al. 2014a; Kemp et al. 2010; Benichou et al. 2018; Menezes et al. 2004; Petretta et al. 1999). Dort auffällige Werte wurden dann in die weiteren Berechnungen als Kovariate miteinbezogen.

Die Gruppenvergleiche der Herzvariabilitätsparameter wurden durch UNIANOVA-Analysen bestimmt. Hier wurden neben den in der jeweiligen Regressionsanalyse auffälligen Werten, Alter, Geschlecht, der Hamilton-Score in der ersten Behandlungswoche, sowie auch die Faktoren, die sich in beiden Gruppen signifikant voneinander unterschieden, als Kontrollvariablen miteinbezogen, nämlich die Einnahme von Betablockern, Suizidversuche in der Vorgeschichte und der Score des emotionalen Missbrauchs im CTQ. Auch für die partielle Korrelation wurden diese Kontrollvariablen verwendet.

Die Graphiken wurden mit Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Washington, USA) erstellt.

## 2.7 Hypothese

Bezüglich der in 1.5 formulierten Fragestellung ergibt sich folgende Hypothese: Bei Patienten, deren Suizidgedanken sich während der Therapie verstärken, wird eine höhere adrenerge Aktivität im Sinne einer höheren Herzfrequenz und reduziertem SDNN, SDANN und RMSSD vermutet. Dabei wird eine Traumatisierung in der Kindheit als ein Risikofaktor für die Entstehung von Suizidgedanken während der antidepressiven Therapie angenommen und könnte die vermutete veränderte Herzratenvariabilität der TWOSI-Patienten bedingen.



## 3. Ergebnisse

Voraussetzung der hier zu analysierenden Daten war, neben der schriftlichen Einverständniserklärung, die Teilnahme an der 24h-EKG-Messung, ein vollständiger CTQ und HAMD, sowie die Erhebung der Columbia Suicide Severity Rating Scale zu mindestens zwei Zeitpunkten in den ersten vier Wochen der Behandlung. Diese Bedingungen erfüllten 89 Patienten. Bei 11 Patienten wurde eine Intensivierung der Suizidgedanken während der antidepressiven Therapie festgestellt. 18% des Auftretens oder der Intensivierung der Suizidgedanken wurde in Woche 2 der Therapie beobachtet, 46% in Woche 3 und die restlichen 36% in Woche 4.

### 3.1 Gruppenübersicht

Patienten der TWOSI-Gruppe waren signifikant jünger als die der Non-TWOSI-Gruppe. Des Weiteren hatten sie mehr Suizidversuche in ihrer Vorgeschichte. Außerdem hatten Patienten der TWOSI-Gruppe einen schwereren Verlauf der depressiven Episode als die Vergleichsgruppe (Abb. 5).

Sowohl in der antidepressiven als auch der kardiologischen Medikation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch in den anderen klinischen und soziodemographischen Daten wurden keine Unterschiede festgestellt.

Die folgende Tabelle (Tabelle 2) gibt einen Überblick über die Kenndaten der Patienten im Gruppenvergleich.

**Tabelle 2: Patienteneigenschaften aufgeteilt in TWOSI und Non-TWOSI**

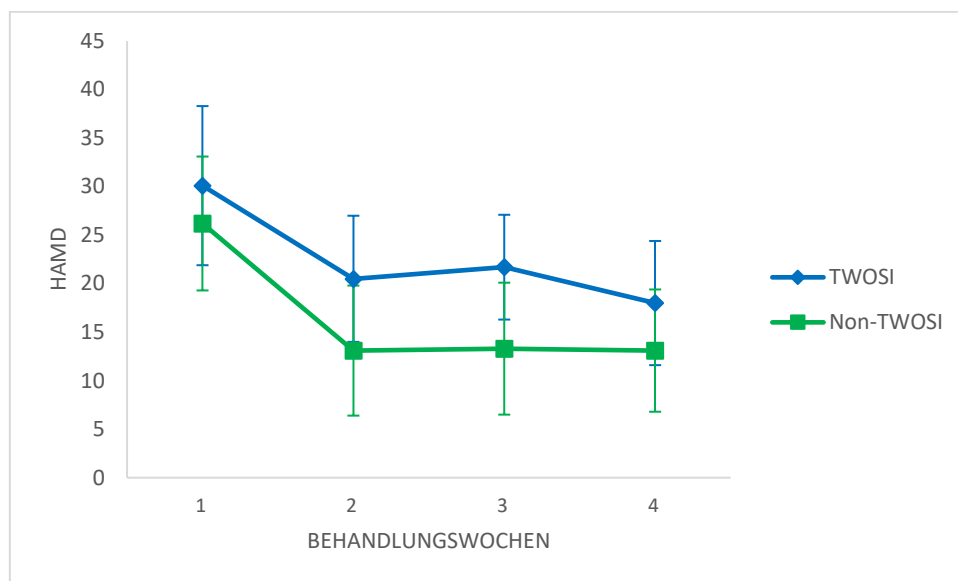
Gruppenübersicht nach TWOSI und Non-TWOSI aufgeteilt, hierbei sind signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hervorgehoben. Nominalskalierte Variablen wurden nach dem exakten Test nach Fisher, metrisch skalierte Variablen mittels T-Test beziehungsweise Whitney-Man-U-Test) bei nicht normalverteilten Variablen berechnet.

ACE-Blocker – Angiotensin Converting Enzym – Blocker; AT1-Blocker – Angiotensin-Rezeptor 1 -Blocker; BMI – Body Mass Index; Ca-Antagonist – Calcium-Antagonist; HAMD – Hamilton Rating Scale for Depression; MRA – Melatonin-Rezeptor-Agonist ; N – Anzahl; NaSSA – Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum; NDRI – Noradrenalin – und Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitor; p – Signifikanzwert; SD – Standardabweichung; SNRI – Selektiver Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor; SSRI – Selektiver Serotonin- Wiederaufnahme-Inhibitor; TWOSI-Suizidgedanken, die während der antidepressiven Therapie neu auftreten oder zunehmen; TZA – Trizyklische Antidepressiva;  $\chi^2$  - Chi-Quadrat; % - prozentualer Anteil innerhalb der Patientengruppe

Eigenschaften	TWOSI		Non-TWOSI		$\chi^2$	p-Wert
	N	%	N	%		
<i>Geschlecht</i>					0,04	1,0
Männlich	5	45,5	38	48,7		
Weiblich	6	54,5	40	51,3		
	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>		
<b>Alter</b>	<b>36.1</b>	<b>14.5</b>	<b>47.6</b>	<b>13</b>		<b>0.02</b>
	N	%	N	%		
<i>Raucherstatus</i>					0,9	0,3
Raucher	5	45,5	24	30,8		
Nichtraucher	6	54,5	54	69,2		
<i>Familienstand</i>					2,3	0,2
In Partnerschaft	4	36,4	47	60,3		
Ohne Partnerschaft	7	63,6	31	39,7		
<i>Schulabschluss</i>					1,4	0,5
Hauptschule	5	45,5	22	28,2		
Realschule	3	27,3	25	32,1		
Abitur	3	27,3	31	39,7		

Eigenschaften	TWOSI		Non-TWOSI		x <sup>2</sup>	p-Wert
	N	%	N	%		
<i>Beschäftigungsverhältnis</i>					1,5	0,5
Berentet	1	9,1	12	15,4		
Beschäftigt	6	54,5	50	64,1		
Arbeitssuchend	4	36,4	16	20,5		
<i>Familienanamnese</i>						
Depression	7	63,6	51	65,4	0,01	1,0
<b>Vorherige Suizidversuche</b>	<b>7</b>	<b>63,6</b>	<b>19</b>	<b>24,4</b>	<b>7,2</b>	<b>0,01</b>
<i>Vorbehandlung</i>						
Antidepressiva	9	81,8	66	84,6	0,06	0,7
Psychotherapie	6	54,5	25	32,1	2,2	0,2
<i>Art der Depression</i>					0,3	1,0
Bipolar	1	9,1	12	15,4		
Unipolar	10	90,9	66	84,6		
Diabetes mellitus	1	9,1	7	9,0	0,0	1,0
<i>Medikation Woche 1</i>						
SSRI	5	45,5	21	26,9	1,6	0,29
SNRI	4	36,4	44	56,4	1,6	0,3
TZA	4	36,4	17	21,8	1,1	0,3
NaSSA	4	36,4	31	39,7	0,05	1,0
NDRI	0	0	5	6,4	0,7	1,0
MRA	1	9,1	4	5,1	0,3	0,5
Lithium	0	0	8	10,3	1,2	0,6
Antipsychotika	6	54,5	46	59	0,1	1,0
Benzodiazepine	7	63,6	36	46,2	1,2	0,3

Eigenschaften	TWOSI		Non-TWOSI		x <sup>2</sup>	p-Wert
	N	%	N	%		
Betablocker	0	0	17	21,8	3,0	0,12
ACE/AT1-Blocker	0	0	21	26,9	3,9	0,06
Ca-Antagonist	0	0	7	9,0	1,1	0,6
<i>Medikation Woche 4</i>						
SSRI	5	45,5	14	26,4	1,6	0,3
SNRI	6	54,5	29	54,7	0,0	1,0
TZA	5	45,5	18	34	0,5	0,5
NaSSA	4	36,4	12	22,6	0,9	0,4
NDRI	0	0	0	0		
MRA	0	0	2	3,8	0,4	1,0
Lithium	2	18,2	9	17,0	0,01	1,0
Antipsychotika	8	72,7	35	66	0,2	1,0
<b>Benzodiazepine</b>	<b>6</b>	<b>54,5</b>	<b>10</b>	<b>18,9</b>	<b>6,2</b>	<b>0,02</b>
Remission Woche 4	0	0	9	17	2,17	0,34
Response Woche 4	3	27,3	20	37,7	0,43	0,73
Eigenschaften	TWOSI		Non-TWOSI			p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD		
HAMD Woche 1	30,1	8,2	26,2	6,9		0,09
<b>HAMD Woche 4</b>	<b>18</b>	<b>6,4</b>	<b>13,1</b>	<b>6,3</b>		<b>0,023</b>
BMI	25,5	5,9	27,7	6,3		0,32



**Abb. 5: Verlauf der Schwere der Erkrankung in der Hamilton Scale for Depression**

General Linear Model; Verlauf der Schwere der Depression im Hamilton Score über die ersten vier Wochen der Behandlung mit einem signifikant schlechteren Verlauf der TWOSI-Gruppe (+/- 1 Standardabweichung;  $F(1, 62)=10,24, p=0,002$ )

### 3.2. Childhood Trauma Questionnaire

Der Childhood Trauma Questionnaire zeigte eine schwerere Traumatisierung der Patienten in der TWOSI-Gruppe in den Items des emotionalen Missbrauchs. Andere Subgruppen des CTQ zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 3).

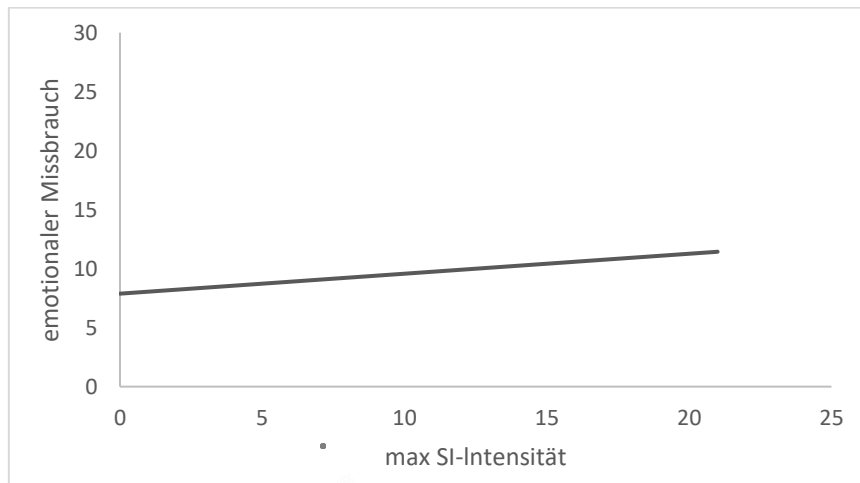
#### **Tabelle 3: Übersicht Childhood Trauma Questionnaire in der TWOSI und Non-TWOSI-Gruppe**

Gruppenübersicht nach TWOSI und Non-TWOSI aufgeteilt, hierbei sind signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hervorgehoben. Nominalskalierte Variablen wurden nach dem exakten Test nach Fisher, metrisch skalierte Variablen mittels T-Test beziehungsweise Whitney-Man-U-Test bei nicht normalverteilten Variablen berechnet. Cut-off Werte für die Kategorien wurden wie folgt festgelegt: emotionaler Missbrauch >12; emotionale Vernachlässigung > 14; körperlicher Missbrauch > 9; körperliche Vernachlässigung > 9; sexueller Missbrauch > 7 (Bernstein et al. 2003). CTQ – Childhood Trauma Questionnaire; N – Anzahl; SD – Standardabweichung; p – Signifikanzwert; TWOSI – Suizidgedanken, die während der antidepressiven Therapie neu auftreten oder zunehmen; % - prozentualer Anteil innerhalb der Patientengruppe

Eigenschaften	TWOSI		Non-TWOSI		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
CTQ	46,3	17,3	41,1	13,4	0,25
<b>Emotionaler Missbrauch</b>	<b>12,6</b>	<b>6,8</b>	<b>9,1</b>	<b>4,5</b>	<b>0,047</b>
Emotionale Vernachlässigung	14,0	6,5	12,2	5,1	0,44
Körperlicher Missbrauch	5,9	1,6	6,5	2,9	0,76
Körperliche Vernachlässigung	7,5	3,4	7,6	3,0	0,64
Sexueller Missbrauch	6,4	2,8	5,8	1,9	0,53

Eigenschaft	TWOSI		Non-TWOSI		p-Wert
	N	%	N	%	
Emotionaler Missbrauch	4	36,4	15	19,2	0,24
Emotionale Vernachlässigung	6	54,5	23	29,5	0,17
Körperlicher Missbrauch	0	0	10	12,8	0,35
Körperliche Vernachlässigung	2	18,2	18	23,1	1,0
Sexueller Missbrauch	2	18,2	9	11,5	0,62

Die Werte des emotionalen Missbrauchs korrelieren signifikant mit der maximalen Intensität der Suizidgedanken der ersten vier Behandlungswochen in der Columbia Suicide Severity Rating Scale (Abb.6).



**Abb. 6: Korrelation zwischen emotionalem Missbrauch und der maximalen Intensität der Suizidgedanken**

Nicht parametrische Korrelation des Emotionaler Missbrauchs mit dem Maximum der Intensität der Suizidgedanken  
( $R^2=0,325$ ,  $p=0,002$ )

### 3.3 Herzratenvariabilitätsparameter

#### 3.3.1 Herzfrequenz

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Einflussfaktoren auf die Herzfrequenz in der Regressionsanalyse, wobei die hier signifikanten in die weiteren Berechnungen miteinbezogen wurden. Entsprechend werden für die weiteren Herzratenvariabilitätsparameter die jeweiligen Einflussfaktoren der Regressionsanalyse in Tabelle 6 für den SDNN, in Tabelle 8 für den SDANN und in Tabelle 10 für den RMSSD dargestellt.

Im Gruppenvergleich zeigte die TWOSI-Gruppe eine signifikant höhere mittlere Herzfrequenz im 24-Stunden-EKG (Abb. 7). Die mittlere Herzfrequenz korreliert mit dem Score des emotionalen Missbrauchs (Abb. 8).

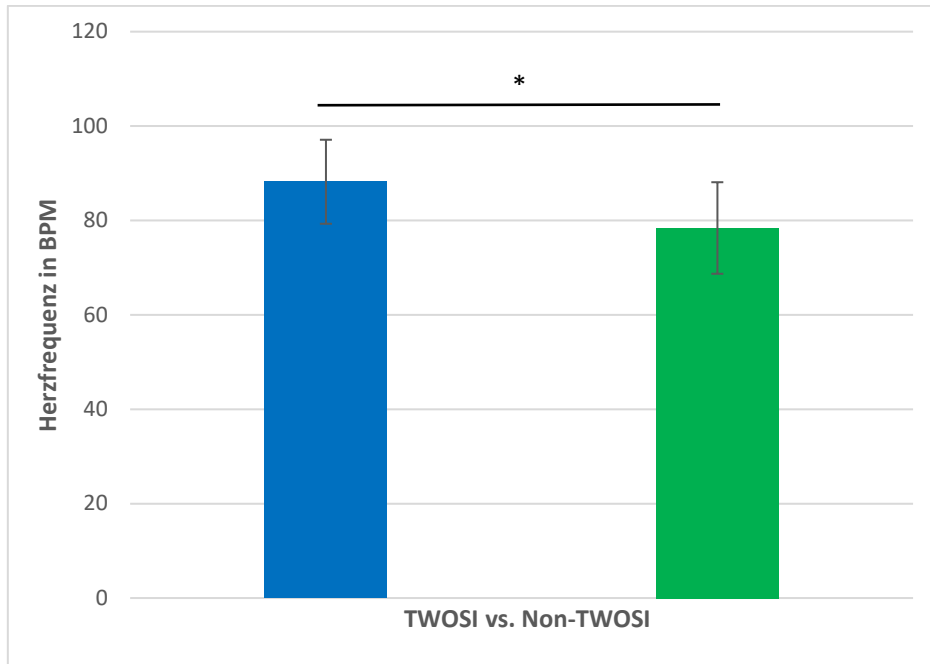
Außerdem zeigt Tabelle 5 den jeweiligen Einfluss der Variablen, die in die univariate Varianzanalyse auf die Herzfrequenz miteinbezogen wurden. Zudem werden an entsprechender Stelle der Einfluss der Variablen in der univariaten Varianzanalyse für die weiteren Herzratenvariabilitätsparameter dargestellt (Tabelle 7 für den SDNN; Tabelle 9 für den SDANN und Tabelle 11 für den RMSSD).



**Tabelle 4: Einfluss der verschiedenen Variablen auf die Herzfrequenz im Regressionsmodell**

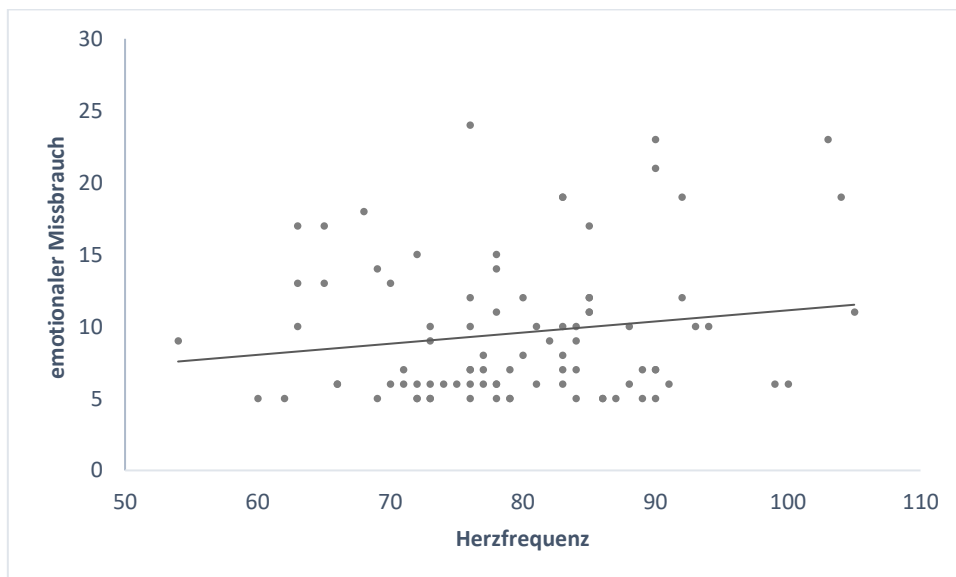
ACE-Hemmer – Angiotensin Converting Enzym-Hemmer; Angiotensin 1-Antagonisten; BMI – Body Mass Index; MRA – Melatonin-Rezeptor-Agonist; NaSSA – Noradrenerges und spezifisches serotonerges Antidepressivum; NDRI – Noradrenalin- und Dopamin Wiederaufnahme-Inhibitor; p – Signifikanzwert; SNRI – Selektiver Noradrenalin- und Serotonin Wiederaufnahme- Inhibitor; SSRI – Selektiver Serotonin Wiederaufnahme-Inhibitor; TCA- Trizyklische Antidepressiva

<b>Eigenschaft</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
SSRI	0,07	0,57
SNRI	0,27	0,04
TCA	0,11	0,39
MRA	0,01	0,94
NaSSA	-0,06	0,61
NDRI	0,1	0,43
Lithium	-0,23	0,06
Diabetes mellitus	0,06	0,66
BMI	-0,14	0,3
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	-0,21	0,11
Calciumantagonisten	0,08	0,53



**Abb. 7: UNIANOVA der mittleren Herzfrequenz**

UNIANOVA der mittleren Herzfrequenz; Herzfrequenz in der TWOSI-Gruppe höher als in der Non-TWOSI-Gruppe (HF=88,2BPM vs. 78,4BPM; +/- 1 SD;  $F(1, 81) = 8,8$ ,  $*p=0,004$ ,  $\eta^2=0,099$ ), korrigiert für Alter, Geschlecht, Betablocker-Einnahme, Suizide in der Vorgeschichte, emotionalen Missbrauch, Hamilton-Score und SNRI-Einnahme



**Abb. 8: Korrelation zwischen der Herzfrequenz und emotionalem Missbrauch**

Partielle Korrelation zwischen emotionalem Missbrauch und der mittleren Herzfrequenz ( $R^2=0,292$ ;  $p=0,008$ )

**Tabelle 5: Regressionsanalyse der Variablen, die in die UNIANOVA miteinbezogen wurden, auf die Herzfrequenz**

CTQ – Childhood Trauma Questionnaire; SNRI – Selektiver Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor; p - Signifikanzwert

---

<b>Eigenschaft</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
Alter	-0,06	0,6
Geschlecht	-0,16	0,13
Betablocker	-0,34	0,002
Suizidversuche in der Vorgeschichte	0,02	0,88
Emotionaler Missbrauch (CTQ)	0,08	0,45
Hamilton Score	-0,09	0,4
SNRI	0,16	0,124

---

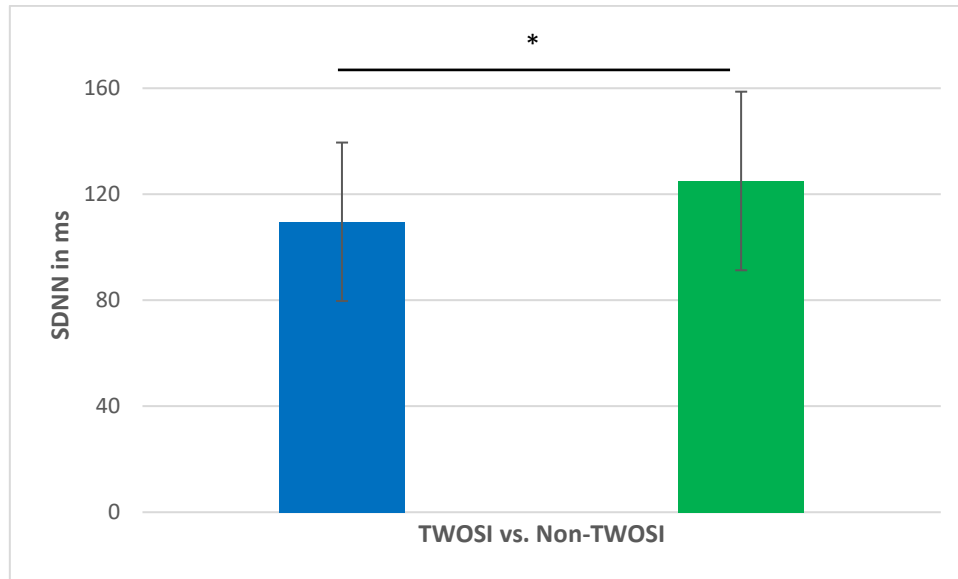
### 3.3.2 SDNN

Im SDNN zeigte sich eine niedrigere Herzratenvariabilität bei den Patienten, die während der Therapie Suizidgedanken entwickeln im Gegensatz zur Vergleichsgruppe (Abb. 9).

#### **Tabelle 6: Einfluss der verschiedenen Variablen auf den SDNN im Regressionsmodell**

ACE-Hemmer – Angiotensin Converting Enzym-Hemmer; Angiotensin 1-Antagonisten; BMI – Body Mass Index; MRA – Melatonin-Rezeptor-Agonist; NaSSA – Noradrenerges und spezifisches serotonerges Antidepressivum; NDRI – Noradrenalin- und Dopamin Wiederaufnahme-Inhibitor; p – Signifikanzwert; SNRI – Selektiver Noradrenalin- und Serotonin Wiederaufnahme- Inhibitor; SSRI – Selektiver Serotonin Wiederaufnahme-Inhibitor; TCA- Trizyklische Antidepressiva

<b>Eigenschaft</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
SSRI	-0,05	0,69
SNRI	-0,16	0,25
TCA	-0,25	0,06
MRA	-0,06	0,64
NaSSA	-0,02	0,86
NDRI	-0,02	0,89
Lithium	0,1	0,42
Diabetes mellitus	-0,07	0,57
BMI	-0,06	0,65
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	0,16	0,22
Calciumantagonisten	-0,13	0,32



**Abb. 9: UNIANOVA des SDNN**

UNIANOVA des SDNN; SDNN in der TWOSI-Gruppe niedriger als in der Non-TWOSI-Gruppe (SDNN=109,6ms vs. 125ms; +/- 1 SD;  $F(1, 81) = 5,4$ ,  $*p=0,023$ ,  $\eta^2=0,063$ ), korrigiert für Alter, Geschlecht, Betablocker-Einnahme, Suizidversuche in der Vorgeschichte, emotionaler Missbrauch und den Hamilton-Score

**Tabelle 7: Regressionsanalyse der Variablen, die in die UNIANOVA miteinbezogen wurden, auf den SDNN**

CTQ- Childhood Trauma Questionnaire; p – Signifikanzwert

Eigenschaft	Beta	p
Alter	-0,14	0,2
Geschlecht	0,38	<0,001
Betablocker	-0,008	0,94
Suizidversuche in der Vorgeschichte	-0,01	0,9
Emotionaler Missbrauch (CTQ)	0,09	0,45
Hamilton Score	0,05	0,64

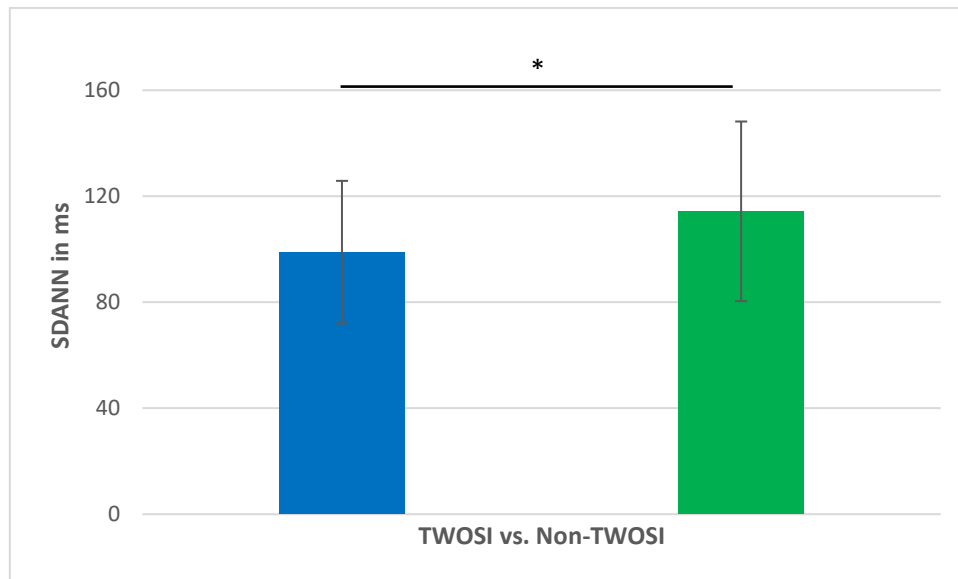
### 3.3.3 SDANN

Auch im SDANN konnten niedrigere Werte in der TWOSI-Gruppe als in der Non-TWOSI-Gruppe gezeigt werden (Abb. 10).

**Tabelle 8: Einfluss der verschiedenen Variablen auf den SDANN im Regressionsmodell**

ACE-Hemmer – Angiotensin Coverting Enzym-Hemmer; Angiotensin 1-Antagonisten; BMI – Body Mass Index; MRA – Melatonin-Rezeptor-Agonist; NaSSA – Noradrenerges und spezifisches serotonerges Antidepressivum; NDRI – Noradrenalin- und Dopamin Wiederaufnahme-Inhibitor; p – Signifikanzwert; SNRI – Selektiver Noradrenalin- und Serotonin Wiederaufnahme- Inhibitor; SSRI – Selektiver Serotonin Wiederaufnahme-Inhibitor; TCA- Trizyklische Antidepressiva

Eigenschaft	Beta	p
SSRI	-0,11	0,44
SNRI	-0,14	0,3
TCA	0,19	0,15
MRA	-0,05	0,69
NaSSA	0,01	0,95
NDRI	0,03	0,84
Lithium	0,06	0,61
Diabetes mellitus	-0,11	0,4
BMI	-0,06	0,68
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	0,16	0,24
Calciumantagonisten	-0,11	0,39



**Abb. 10: UNIANOVA des SDANN**

UNIANOVA des SDANN; SDANN in der TWOSI-Gruppe niedriger als in der Non-TWOSI-Gruppe (SDANN=98,9ms vs. 114,3ms; +/- 1 SD;  $F(1, 81)=4,89$ ,  $*p=0,03$ ,  $\eta^2=0,057$ ), korrigiert für Alter, Geschlecht, Betablocker-Einnahme, Suizidversuche in der Vorgeschichte, emotionaler Missbrauch und dem Hamilton-Score

**Tabelle 9: Regressionsanalyse der Variablen, die in die UNIANOVA miteinbezogen wurden, auf den SDANN**

CTQ- Childhood Trauma Questionnaire; p – Signifikanzwert

Eigenschaft	Beta	p
Alter	-0,07	0,53
Geschlecht	0,4	<0,001
Betablocker	-0,06	0,6
Suizidversuche in der Vorgeschichte	<0,001	1,0
Emotionaler Missbrauch (CTQ)	0,07	0,51
Hamilton Score	0,05	0,64

### 3.3.4 RMSSD

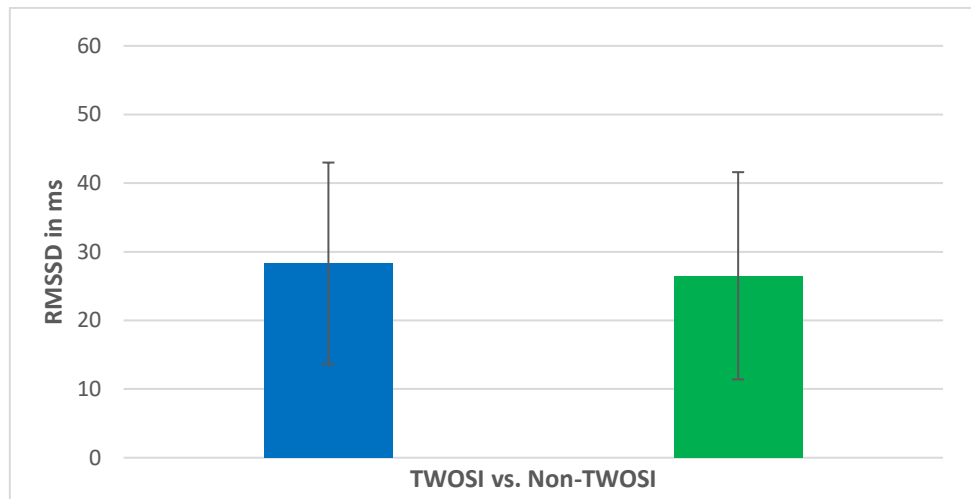
In Bezug auf den RMSSD dagegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der TWOSI- und der Vergleichsgruppe (Abb. 11).

**Tabelle 10: Einfluss der verschiedenen Variablen auf den RMSSD im Regressionsmodell**

ACE-Hemmer – Angiotensin Converting Enzym-Hemmer; Angiotensin-Rezeptor 1-Antagonisten; BMI – Body Mass Index; MRA – Melatonin-Rezeptor-Agonist; NaSSA – Noradrenerges und spezifisches serotonerges Antidepressivum; NDRI – Noradrenalin- und Dopamin Wiederaufnahme-Inhibitor; p – Signifikanzwert; SNRI – Selektiver Noradrenalin- und Serotonin Wiederaufnahme- Inhibitor; SSRI – Selektiver Serotonin Wiederaufnahme-Inhibitor; TCA- Trizyklische Antidepressiva

Eigenschaft	Beta	p
SSRI	0,18	0,12
SNRI	-0,32	0,006
TCA	-0,25	0,03
MRA	-0,1	0,29
NaSSA	-0,11	0,33
NDRI	-0,23	0,05
Lithium	0,04	0,68
Diabetes mellitus	0,29	0,01
BMI	0,07	0,54
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	0,14	0,22
Calciumantagonisten	-0,1	0,37





**Abb. 11: UNIANOVA des RMSSD**

UNIANOVA des RMSSD; Kein signifikanter Unterschied im RMSSD zwischen den Gruppen (RMSSD=28,3ms vs. 26,5ms; +/- 1 SD;  $F(1, 81)=0,022$ ,  $p=0,88$ ,  $\eta^2=0,0$ ), korrigiert für Alter, Geschlecht, Betablocker-Einnahme, Trizyklika-Einnahme, SNRI-Einnahme, NDRI-Einnahme, Suizidversuche in der Vorgeschichte, emotionalen Missbrauch, Diabetes mellitus und den Hamilton-Score

**Tabelle 11: Regressionsanalyse der Variablen, die in die UNIANOVA miteinbezogen wurden, auf den RMSSD**

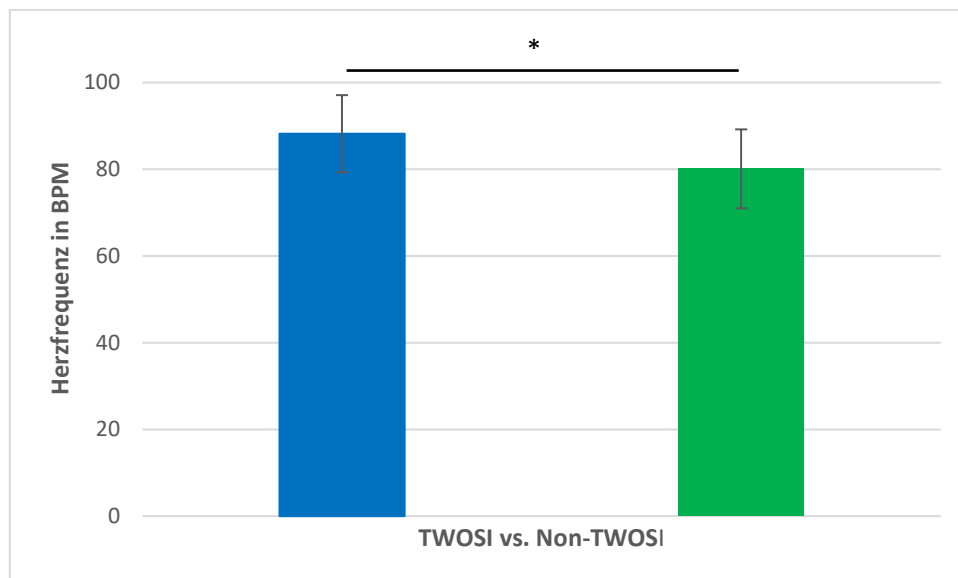
CTQ – Childhood Trauma Questionnaire; NDRI – Noradrenalin- und Dopamin Wiederaufnahme-Inhibitor; p – Signifikanzwert; SNRI – Selektiver Noradrenalin- und Serotonin Wiederaufnahme- Inhibitor; TCA- Trizyklische Antidepressiva

Eigenschaft	Beta	p
Alter	-0,21	0,05
Geschlecht	0,16	0,11
Betablocker	0,13	0,22
Suizidversuche in der Vorgeschichte	0,01	0,94
Emotionaler Missbrauch (CTQ)	0,01	0,94
Hamilton Score	-0,02	0,81
Diabetes mellitus	0,27	0,02
TCA	-0,25	0,01
SNRI	-0,34	0,001
NDRI	-0,06	0,58

### 3.4. Analyse unter Ausschluss von Patienten mit Betablocker-Medikation

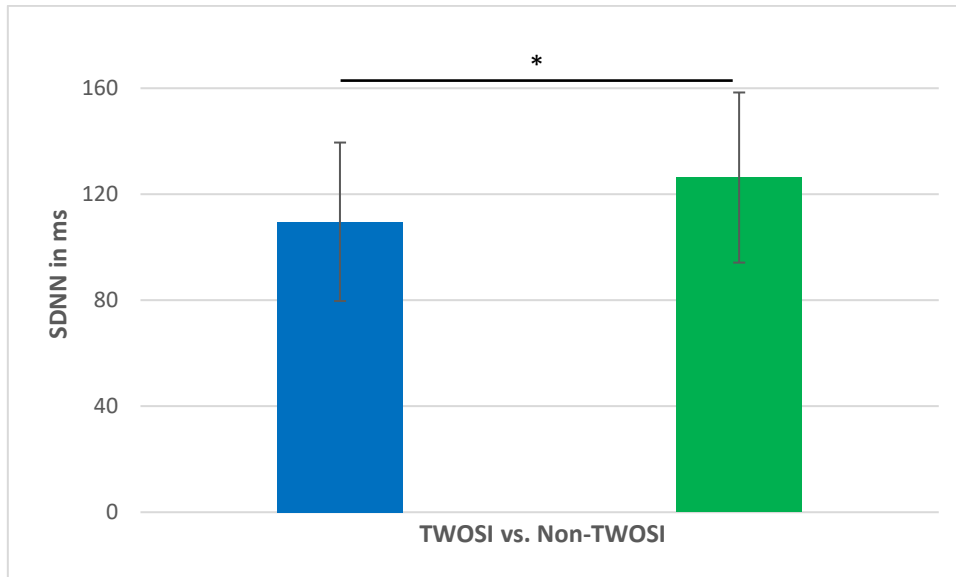
Die Medikation mit Betablockern hat einen starken Einfluss sowohl auf die Herzfrequenz, die dadurch gesenkt wird, als auch auf die Herzratenvariabilität, die durch Betablocker gesteigert wird (Pousset et al. 1996; Aronson und Burger 2001) .

Aus diesem Grund wurde die Analyse wiederholt, nachdem Patienten, die Betablocker einnahmen, von der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Herzratenvariabilität ließen sich auch unter diesen Bedingungen finden (Abb. 12 – Abb.14).



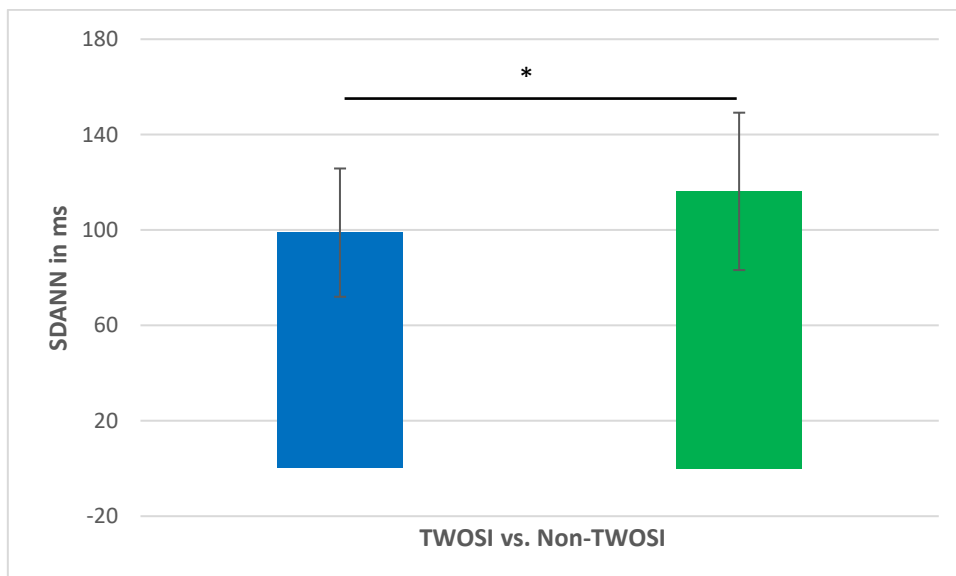
**Abb. 12: UNIANOVA der mittleren Herzfrequenz bei Patienten ohne Betablocker-Medikation**

UNIANOVA der mittleren Herzfrequenz; Mittlere Herzfrequenz in der TWOSI-Gruppe höher als in der Non-TWOSI-Gruppe (HF=88,2BPM vs. 80,1BPM; +/- 1 SD;  $F(1, 64)=9,66$ ,  $*p=0,003$ ,  $\eta^2=0,13$ ), korrigiert für Alter, Geschlecht, Suizidversuche in der Vorgeschichte, emotionalen Missbrauch, SNRI-Einnahme und den Hamilton-Score



**Abb. 13: UNIANOVA des SDNN bei Patienten ohne Betablocker-Medikation**

UNIANOVA des SDNN; SDNN in der TWOSI-Gruppe niedriger als in der Non-TWOSI-Gruppe (SDNN=109,6ms vs. 126,3ms; +/- 1 SD;  $F(1, 65)=5,31$ ,  $*p=0,015$ ,  $\eta^2=0,09$ ), korrigiert für Alter, Geschlecht, Suizidversuche in der Vorgeschichte, emotionalen Missbrauch und den Hamilton-Score

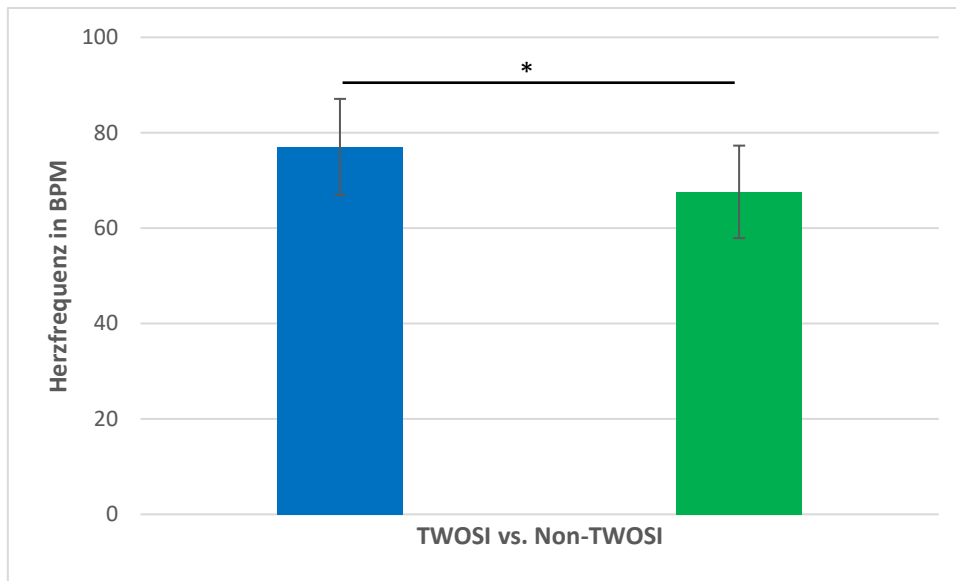


**Abb. 14: UNIANOVA des SDANN bei Patienten ohne Betablocker-Medikation**

UNIANOVA des SDANN; SDANN in der TWOSI-Gruppe niedriger als in der Non-TWOSI-Gruppe (SDANN=98,9ms vs. 116,2ms; +/- 1SD;  $F(1, 65)=5,1$ ,  $*p=0,027$ ,  $\eta^2=0,07$ ), korrigiert für Alter, Geschlecht, Suizidversuche in der Vorgeschichte, emotionalen Missbrauch und den Hamilton-Score

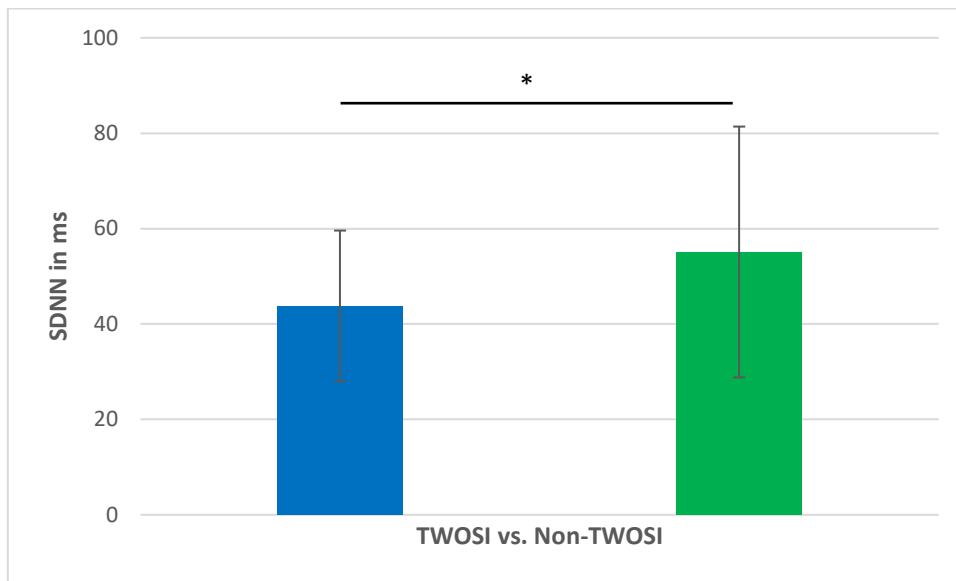
### 3.5 Analyse des Stundenabschnitts in der Nacht

Auch im Stundenabschnitt konnte eine erhöhte mittlere Herzfrequenz der Patienten der TWOSI-Gruppe im Gegensatz zur Vergleichsgruppe gezeigt werden (Abb. 15). Der SDNN hingegen war, wie auch in den vorherigen Analysen in der TWOSI-Gruppe reduziert (Abb. 16).



**Abb. 15: UNIANOVA der mittleren Herzfrequenz im Stundenabschnitt**

UNIANOVA der Herzfrequenz; Herzfrequenz in der TWOSI-Gruppe höher als in der Non-TWOSI-Gruppe (HF=77,6BPM vs. 67,6 BPM; +/- 1 SD;  $F(1, 81)=10,45$ ,  $*p=0,002$ ,  $\eta^2=0,12$ ), korrigiert für Alter, Geschlecht, Betablocker-Einnahme, Suizidversuche in der Vorgeschichte, emotionalen Missbrauch, SNRI-Einnahme und den Hamilton-Score



**Abb. 16: UNIANOVA des SDNN im Stundenabschnitt**

UNIANOVA des SDNN; SDNN in der TWOSI-Gruppe niedriger als in der Non-TWOSI-Gruppe (SDNN= 43,8ms vs. 55,1ms; +/- 1SD; F (1, 81)=9,16, \*p=0,003,  $\eta^2=0,1$ ), korrigiert für Alter, Geschlecht, Betablocker-Einnahme, Suizidversuche in der Vorgeschichte, emotionaler Missbrauch und den Hamilton-Score

Im SDANN und RMSSD zeigten sich nicht signifikante Trends, dass auch hier die TWOSI-Gruppe eine niedrigere Herzratenvariabilität hat als die Kontrollgruppe. Der SDANN in der TWOSI-Gruppe beträgt 17,4ms, in der Non-TWOSI 26,6ms (p=0,091). Der RMSSD beträgt in der TWOSI-Gruppe 25,2ms, in der Non-TWOSI-Gruppe 28,6ms (p=0,11).

## 4. Diskussion

In dieser Untersuchung zeigten 11 der 89 depressiven Patienten eine Zunahme der Suizidgedanken unter einer antidepressiven Therapie. Diese Patienten waren jünger als die Vergleichsgruppe und hatten anamnestisch häufiger Suizidversuche in der Vergangenheit.

Vor allem Kinder und Jugendliche wurden in der Literatur als besonders gefährdet für TESI beschrieben (Hammad et al. 2006), aber auch Erwachsene leiden unter dieser Nebenwirkung (Cristancho et al. 2016; Brent et al. 2010; Menke et al. 2011). Interessanterweise identifizierten Seemüller und Kollegen das Alter als unabhängigen Risikofaktor. Hierbei waren jüngere Patienten gefährdeter Suizidgedanken während der Therapie zu entwickeln, besonders diejenigen die jünger als 45 Jahre waren. Passend hierzu waren in unserer Untersuchung Patienten der TWOSI-Gruppe durchschnittlich 36 Jahre alt, während Patienten der Vergleichsgruppe durchschnittlich mit 47 Jahren 11 Jahre älter und über dem von Seemüller aufgezeigten Grenzwert waren (Seemüller et al. 2009).

Bereits begangene Suizidversuche gelten als starker Prädiktor für erneute Suizidhandlungen, sowie auch TESI-Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen einer erneuten Zunahme der Suizidgedanken bei einem Therapiewechsel ausgesetzt zu sein (Spirito und Esposito-Smythers 2006; Hawton et al. 2013; Perlis et al. 2012). Auch in unserer Untersuchung hatten TWOSI-Patienten signifikant häufiger bereits einen Suizidversuch in ihrer Vorgeschichte unternommen als die Vergleichsgruppe.

Im Verlauf der ersten vier Wochen nach Krankenhausaufnahme konnte ein schwererer Verlauf der depressiven Episode der TWOSI-Gruppe beobachtet werden. Dies konnte in mehreren Studien, welche sich mit Suizidgedanken während der Therapie beschäftigen, erfasst werden (Perroud et al. 2009a). Ein signifikant schlechterer Verlauf im Hamilton-Score über die ersten zwölf Wochen nach Krankenhausaufnahme für Patienten, die Suizidgedanken während der Therapie entwickelten, wurde auch in der Untersuchung von Menke et al. gezeigt (Menke et al. 2011). Laje und Kollegen fanden eine nur 25-

prozentige Remissionsrate in der TESI-Gruppe, obwohl das Antidepressivum bereits höher dosiert war als in der Vergleichsgruppe, welche eine Remissionsrate von 42% erreichte (Laje et al. 2007). Obwohl die Schwere der Depression als Prädiktor für die Zunahme der Suizidgedanken während der Therapie identifiziert wurde (Coughlin et al. 2016; Zisook et al. 2009), konnte im STAR\*D-Sample zu Beginn der Erhebung kein Unterschied bezüglich der Schwere der Symptomatik gezeigt werden und auch Menke et al. fanden, je nach Definition von TESI, unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Schwere der Erkrankung zu Beginn der Therapie bei TESI-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Menke et al. 2011; Laje et al. 2007). Auch in unserer Untersuchung erreichte die TWOSI-Gruppe zwar im Mittel einen höheren Score im Hamilton-Test, dieser unterschied sich allerdings nicht signifikant von der Vergleichsgruppe.

Zusammenfassend zeigt das Patientenkollektiv eine gute Übereinstimmung mit früheren größeren Untersuchungen bezüglich des Auftretens oder der Zunahme der Suizidgedanken unter antidepressiver Therapie.

In dieser Untersuchung wurde gezeigt, dass sich der Grad der Traumaerfahrungen in der Kindheit bei Patienten, deren Suizidgedanken während der Behandlung zunahm, schwerer sind als bei der Vergleichsgruppe ohne Entwicklung suizidaler Gedanken während der Therapie. Traumaerfahrungen wurden hier mittels Childhood Trauma Questionnaire erfasst. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ließ sich hinsichtlich der Kategorie des emotionalen Missbrauchs nachweisen. Diese Beobachtung lässt einen spezifischen Zusammenhang zwischen bestimmten Traumata und der Entwicklung von Suizidgedanken vermuten.

Ein Zusammenhang zwischen Kindheitstraumata und Depression, sowie Suizidalität konnte bereits mehrfach gezeigt werden (Dahl et al. 2017).

Eine große Kohortenstudie von Björkenstam et al. bestätigt die Ergebnisse des erhöhten Risikos für Suizidalität nach Kindheitstraumata und zeigte auch, dass dem Risiko dabei ein Dosis-Wirkungsprinzip zu Grunde liegt. So haben Patienten mit mehreren verschiedenen Traumata ein höheres Risiko für Suizidalität. Der Vorteil dieser Studie

besteht neben der Größe darin, dass die Traumata hier nicht retrograd erfasst wurde, damit dem Risiko ausgesetzt sind, verzerrt zu werden (Björkenstam et al. 2017). Die in dieser Studie verwendeten Kategorien der Traumata sind allerdings nur schwierig mit denen unserer Untersuchung vergleichbar, da sie nicht mit einem standardisierten Fragebogen, sondern über verschiedene Register erhoben wurden.

Dube et. al konnten ein zwei- bis fünffach erhöhtes Risiko für einen Suizidversuch feststellen, wenn der Patient eine Traumatisierung während der Kindheit erlebte. Hierbei wurden die Arten an Traumatisierungen, ähnlich dem CTQ, in verschiedene Kategorien eingeteilt, unter anderem nämlich in emotionalen, körperlichen und sexuellen Missbrauch. Bemerkenswert ist hierbei, dass die größte Risikoerhöhung durch emotionalen Missbrauch beobachtet wurde, wie auch unsere Untersuchung den Einfluss von emotionalem Missbrauch in der Kindheit auf Suizidgedanken nahelegt.

In einem Projekt von Dias de Mattos Souza et al. wurden verschiedene Traumaerfahrungen in der Kindheit bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung auf Zusammenhänge mit Suizidalität geprüft. Auch hier konnte eine Assoziation zu emotionalem Missbrauch und emotionaler Vernachlässigung gefunden werden, während sich für körperliche Traumata kein Zusammenhang darstellte. Zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich des Zusammenhangs zwischen emotionalen Traumata und Suizidalität kam Sarchiapone et al. (Sarchiapone et al. 2007). Im Kontrast hierzu konnten Brodsky und Kollegen ein erhöhtes Suizidalitätsrisiko für Patienten mit körperlichen und sexuellen Missbrauchserfahrungen aufzeigen (Brodsky et al. 2001). Diese Beobachtungen werden durch eine Untersuchung von Kim et al. gestützt, die zu ähnlichen Ergebnissen kamen (Kim et al. 2013). Allerdings wurden in beiden Untersuchungen emotionale Traumaerfahrungen nicht erhoben und können somit zu dieser spezifischen Traumatisierung keine Information geben.

Da verschiedene Traumata eng miteinander verknüpft sind und nur selten einzeln auftreten, könnte dies eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse sein (Dube et al. 2001; Felitti et al. 1998).



In der Regressionsanalyse hatte der emotionale Missbrauch nur einen geringen und nicht signifikanten Einfluss auf die Herzratenvariabilitätsparameter. Trotzdem korreliert die Stärke des emotionalen Missbrauchs mit der mittleren Herzfrequenz im 24-Stunden-EKG. Umso stärker der emotionale Missbrauch in der Kindheit war, desto höher ist die adrenerge Aktivität bei den depressiven Patienten im Erwachsenenalter.

Diese Beobachtungen werden von mehreren Untersuchungen gestützt. Beispielsweise konnten erhöhte Stressparameter für heranwachsende Mädchen gezeigt werden, die Traumata in ihrer Kindheit erlebt hatten. Diese Parameter blieben über sechs Monate weitgehend stabil (Miskovic et al. 2009). In einer neueren Studie von Stone et al. wurde auch festgestellt, dass Änderungen im Sinne einer reduzierten parasympathischen Aktivität auch noch Jahre später bestehen. Passend zu den hier gezeigten Ergebnissen, wurde die verminderte parasympathische Aktivität für Personen gezeigt, die einen emotionalen Missbrauch in der Kindheit erfahren haben (Stone et al. 2018). Interessanterweise konnte diese Verbindung auch in unserem Projekt nur für eine Subgruppe der traumatischen Erfahrungen, dem emotionalen Missbrauch, gefunden werden. In einer Untersuchung von Jin et al. wird ein Modell vorgeschlagen, in dem die Herzratenvariabilität sowohl direkt durch Traumata während der Kindheit beeinflusst wird, als auch über die Depression und Anspannung (Jin et al. 2017).

Wir untersuchten das adrenerge Nervensystem mit einer Langzeit-EKG-Messung bei der Aufnahme der Patienten in die psychiatrische Klinik. Die Untersuchung wurde innerhalb der ersten Woche durchgeführt. Die folgende antidepressive Medikation wurde unabhängig der Studie gewählt und die Suizidalität mittels C-SSRS im Verlauf jede Woche erfasst. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die eine Zunahme der Suizidgedanken während der Behandlung entwickelten, bereits vor Beginn der neuen antidepressiven Medikation eine erhöhte Herzfrequenz, als auch reduzierte Herzratenvariabilitätsparameter und somit eine gestörte Balance des autonomen Nervensystems aufwiesen.

Viele Projekte beschäftigten sich bereits mit dem Zusammenhang zwischen Veränderungen in der Herzratenvariabilität und einer Depression, die Datenlage ist allerdings nicht konsistent.

Eine Metaanalyse von Kemp et al. ergab eine reduzierte Herzratenvariabilität bei depressiven Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen. Hierbei korrelierte die Depressionsschwere negativ mit der Herzratenvariabilität. Antidepressive Medikationen konnten zwar die Symptome der Depression lindern, hatten aber keinen positiven Einfluss auf die Herzratenvariabilität. Gestützt werden diese Beobachtungen durch weitere Studien, die zu ähnlichen Ergebnissen kamen (Yeh et al. 2016; Kemp et al. 2010).

Mehrere Studien zeigten sich allerdings gegenteilige Ergebnisse. In einem Projekt von Vikram et al. zeigten sich Veränderungen der Herzratenvariabilität lediglich für Patienten mit Panikstörungen, nicht aber für Depressive (Vikram K. Yeragani). Mehrere Erklärungsansätze für die unterschiedlichen Ergebnisse werden diskutiert.

Eine mögliche Erklärung hierbei ist der Einfluss der antidepressiven Medikation auf die Herzratenvariabilität. Licht et al. konnte eine Reduktion der HRV bei depressiven Patienten nachweisen, allerdings wurde der Effekt nach der Korrektur der eingenommenen Medikation stark abgeschwächt. Zudem korrelierte die HRV negativ mit der Dosierung des Antidepressivums (Licht et al. 2008). Vor allem für Trizyklika wurden die Veränderungen der HRV nachgewiesen (Tulen et al. 1996; Rechlin et al. 1994). Andererseits konnten die Unterschiede hinsichtlich der HRV zwischen Depressiven und Gesunden auch nachgewiesen werden bevor Antidepressiva eingenommen wurden (Kemp et al. 2012; Brunoni et al. 2013). Zudem zeigte eine Untersuchung von Brunoni et al. keine Änderung der HRV im Krankheitsverlauf, weder durch pharmakologische noch nicht-pharmakologische Therapien (Brunoni et al. 2013). In unserer Untersuchung ergab sich trotz der stark abweichenden Gruppengröße keine unterschiedliche Verteilung der antidepressiven Medikation zwischen den beiden Gruppen. Der Einfluss der antidepressiven Therapie auf die Herzratenvariabilität wurde

zudem in einer Regressionsanalyse geprüft. Medikamente mit signifikanten Einflüssen wurden in die Analyse miteinbezogen, um mögliche Verzerrungen zu reduzieren.

Abgesehen von der antidepressiven Medikation kann auch die kardial wirksame medikamentöse Therapie zur Verfälschung der Ergebnisse führen. Nur Patienten der Non-TWOSI-Gruppe nahmen Betablocker, ACE-Hemmer, AT1-Blocker oder Calciumantagonisten ein. Während sich die Einnahme von ACE-Hemmern, AT1-Blockern und Calciumantagonisten zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied, war hinsichtlich der Betablocker-Medikation ein fast signifikanter Unterschied festzustellen. Die Aussagekraft unserer Ergebnisse konnte allerdings unterstrichen werden, indem die Analysen unter Ausschluss der Patienten, welche Betablocker einnahmen wiederholt wurden und weiterhin signifikant blieben.

Eine weitere Erklärung für die verschiedenen Ergebnisse und die relativ geringe Effektstärke durch eine depressive Erkrankung auf die parasympathische Regulation könnte der heterogen Symptomkomplex sein, aus dem sich das klinische Bild einer Depression zusammensetzt (Rottenberg 2007). So ergaben sich beispielsweise melancholische Züge einer Depression als Prädiktor für eine reduzierte HRV (Borrione et al. 2018)

Auch Suizidalität als weiteres Symptom der Depression konnte mit einer niedrigen Herzratenvariabilität assoziiert werden. So konnten Wilson und Kollegen nachweisen, dass Frauen mit einem Suizidversuch in der Vorgeschichte eine niedrigere HRV während des Trier Social Stress Tests zeigten als Patientinnen mit einer affektiven Störung ohne bisherige Suizidhandlungen. Eine abgeschwächte Reaktion des autonomen Nervensystems als Antwort auf eine Stresssituation spricht hierbei für eine Dysregulation der Stressreaktion bei suizidalen Patienten (Wilson et al. 2016). Interessanterweise fanden auch Adolph et al. eine gestörte Regulation der Stressreaktion bei Patienten mit Suizidgedanken. Hier wurde die HRV während eines traurigen Filmes als Stressor erhoben. Bei Männern war eine niedrigere HRV während des Filmes mit einem höheren Score an Suizidgedanken assoziiert, während bei Frauen

sowohl eine niedrige HRV in Ruhe als auch während der Stresssituation als Prädiktor für Suizidgedanken aufgezeigt werden konnte (Adolph et al. 2018).

Ähnlich wie in unserer Untersuchung fanden sowohl Chang et al. als auch Forkmann et al. eine Assoziation zwischen einer niedrigeren parasympathischen Aktivität und Suizidgedanken unabhängig von einer Stresssituation (Chang et al. 2017; Forkmann et al. 2016). Die Intensität der Suizidgedanken korrelierte negativ mit der vagalen Aktivität. Passend hierzu konnte in unserem Projekt eine Korrelation zwischen der mittleren Herzfrequenz und der maximalen Intensität der Suizidgedanken gezeigt werden.

Khandoker und Kollegen konnten durch Kombination mehrerer HRV-Parameter und unter Einbezug anderer demographischer Variablen mit einer fast 95-prozentigen Genauigkeit Patienten mit Suizidgedanken in einer Gruppe von depressiven Patienten identifizieren (Khandoker et al. 2017). Dies unterstreicht die Nützlichkeit und Bedeutung weiterer Untersuchungen bezüglich der Herzratenvariabilitätsparameter als Biomarker für Suizidalität.

Um die Aktivität des autonomen Nervensystems zu messen, nutzten wir eine 24-Stunden-EKG-Messung. Dies erwies sich als gut reproduzierbar (Sztajzel et al. 2008; Kleiger et al. 1991; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996) und wurde bereits in vielen weiteren Untersuchungen genutzt (Carney et al. 2000; Carney et al. 2001). Während sowohl hinsichtlich der mittleren Herzfrequenz und des SDNN sowie des SDANN signifikante Unterschiede zwischen der TWOSI und der Nicht-TWOSI-Gruppe gefunden werden konnten, zeigte sich in der Langzeitmessung kein Unterschied hinsichtlich des RMSSD. Der RMSSD spiegelt besonders die parasympathische Aktivität wider (Weippert et al. 2013). Sowohl Parameter, die mit der parasympathischen als auch Parameter, die mit der sympathischen Aktivität in Verbindung stehen, konnten bisher mit Suizidalität assoziiert werden (Chang et al. 2017). Ein möglicher Grund, wieso keine Assoziation zwischen dem RMSSD und TWOSI gefunden werden konnte, ist, dass der RMSSD anfälliger für Artefakte ist als andere HRV-Parameter (Stapelberg et al. 2018) und die

Ergebnisse somit verfälscht sein können. Um eine Verfälschung durch Artefakte möglichst zu minimieren, wählten wir zusätzlich zu der Langzeit-EKG-Messung einen Ein-Stunden-Abschnitt der Messung mit besonders wenigen Artefakten aus und analysierten diesen separat. Hier fiel ein reduzierter RMSSD für die TWOSI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf, der allerdings nicht signifikant war. Trotzdem stützt dieses Ergebnis die Erklärung und deutet weiterhin auf eine reduzierte parasympathische Aktivität bei TWOSI-Patienten hin.

Bisher wurden Herzvariabilitätsparameter nicht im Zusammenhang mit der Zunahme von Suizidgedanken während der antidepressiven Therapie untersucht. Kemp et al. schlugen allerdings bereits eine unterschiedliche Reaktion des autonomen Nervensystems als Antwort auf eine antidepressive Medikation als möglichen Mechanismus für die Entstehung von TESI vor. In dieser Untersuchung wurden Frauen ohne antidepressive Medikation eingeschlossen und bekamen im Verlauf entweder Escitalopram oder ein Placebo. Sowohl vor als auch eine Woche nach Beginn der Therapie wurde die Herzfrequenz und Herzratenvariabilität sowohl in Ruhe als auch während einer Stresssituation (TSST) erhoben. Während sich die Herzfrequenz nach Escitaloprameinnahme bei über 25-Jährigen sowohl in Ruhe als auch während des Stresstests reduzierte und die HRV stieg, konnte bei den unter 25-Jährigen kein solcher Effekt beobachtet werden. Daraus wird gefolgert, dass die parasympathisch vermittelte kardiovaskuläre Funktion bei jüngeren Patienten durch die antidepressive Therapie nicht verbessert werden kann und dies eine Erklärung dafür sein könnte, dass diese Gruppe ein erhöhtes Risiko für Suizidalität auch während der Therapie aufweist. Es wird diskutiert, ob für die fehlende Verbesserung der parasympathischen Aktivität die verzögerte Reife des präfrontalen Kortex (PFC), welcher zusammen mit serotoninerger Rezeptoren bis zum dreißigsten Lebensjahr ausreift, von Bedeutung ist. Bei über 25-Jährigen könnte Escitalopram auf einen reifen PFC wirken und dadurch die Inhibition des parasympathischen Nervensystems herunterregulieren (Kemp et al. 2014b).

Der präfrontale Kortex beeinflusst über ein komplexes Zusammenspiel mit weiteren kortikalen und subkortikalen Strukturen die Aktivität des autonomen Nervensystems. Informationen des zentralen Nervensystems werden über präganglionäre sympathische und parasympathische Neurone weitervermittelt, welche über das Ganglion stellatum und den Vagusnerv letztendlich das Herz innervieren. Hierdurch ist die Herzratenvariabilität direkt mit dem zentralen Nervensystem verbunden und beeinflusst. Zudem werden sensorische Informationen an die kortikalen Strukturen zurückvermittelt. Somit dient die Herzratenvariabilität als Indikator für die zentrale und periphere Rückkopplung und deren Zusammenführung (Thayer und Brosschot 2005).

Die Balance zwischen parasympathischem und sympathischem Nervensystem spielt für einen gesunden und anpassungsfähigen Organismus eine wichtige Rolle. Hinsichtlich der HRV überwiegt der parasympathische Einfluss bei gesunden Personen (Levy 1990; Thayer und Brosschot 2005). Ein „Ausfall“ oder eine Störung des PFCs hat eine reduzierte Herzratenvariabilität zur Folge und zeigt den permanenten Einfluss des PFC, unter dem die Regulation des autonomen Nervensystems steht (Ahern et al. 2001).

Zudem konnten Störungen des PFCs im Sinne einer reduzierten Größe des frontalen Kortex bei Patienten, die einen Suizidversuch begingen gefunden werden (Gosnell et al. 2016). Dysregulationen im Serotoninstoffwechsel des Gehirns, besonders auch des PFCs spielen hierbei eine große Rolle (Mann 2001). Ein weiterer Hinweis für die Verbindung zwischen dem präfrontalen Kortex, Herzratenvariabilität und Suizidalität ergibt eine Studie von Booiij und Kollegen. Hier wurden Patienten mit einer remittierten Depression unter Therapie mit SSRI oder SNRI untersucht. Diese bekamen eine Tryptophandepletion mittels einer verschieden konzentrierten Aminosäurenmixtur. Hierdurch kann die Vorstufe der Serotoninproduktion reduziert und somit der Serotoninspiegel herabgesetzt werden. Patienten, die während der vorhergehenden depressiven Episode Suizidgedanken angaben, präsentierten eine reduzierte HRV nach der hochkonzentrierten Tryptophandepletion (Booiij et al. 2006). Auch in unserer Untersuchung konnte eine reduzierte HRV bei Patienten gefunden werden, die eine Zunahme der Suizidgedanken während der Behandlung aufwiesen. Möglicherweise kann die antidepressive Therapie auf Grund der erhöhten sympathischen Aktivität bei

TWOSI-Patienten nicht ihre volle Wirkung entfalten. Diese Überlegung wird durch die schon vorgestellten Ergebnisse von Kemp et al. unterstützt, die keine Verbesserung der HRV bei depressiven Patienten unter 25-jährigen, bei welchen der PFC nicht vollständig ausgereift ist, finden konnten (Kemp et al. 2014b).

Passend hierzu konnten auch Hunter et al. Unterschiede im quantitativen EEG bei TESI-Patienten 48 Stunden nach Therapiebeginn nachweisen, was die Überlegung, dass Antidepressiva bei diesen Patienten einen anderweitigen Einfluss auf diese Teile des Gehirns haben, zulässt. Interessanterweise konnten diese EEG-Unterschiede für „Midline-right-frontal“-Region gezeigt werden, welche möglicherweise auch die Aktivität des anterioren Gyrus cinguli widerspiegeln kann, welcher die Regulation des autonomen Nervensystem beeinflusst (Hunter et al. 2010; Thayer und Brosschot 2005).

#### 4.1 Limitation

Die Gruppengröße mit 89 Patienten ist relativ klein, besonders im Hinblick darauf, dass die Zunahme suizidaler Gedanken während der antidepressiven Therapie nur selten auftritt. Zudem ist die Definition der TWOSI-Gruppe weit gefasst. Mit 12,4% stimmt der Prozentsatz von Patienten, die mit dieser Definition als TWOSI identifiziert wurden allerdings mit Angaben in der Literatur überein (Brent et al. 2010; Coughlin et al. 2016; Perroud et al. 2009a). Zudem konnte Perroud et al. zeigen, dass TESI und TWOSI-Patienten ähnliche Risikofaktoren haben, weshalb auch in anderen Studien beide Entitäten gemeinsam betrachtet wurden (Perroud et al. 2009a; Perroud et al. 2009b). Coughlin wiederum fand verschiedene klinische Prädiktoren für die Zunahme und das Neuauftreten von suizidalen Gedanken während der Therapie (Coughlin et al. 2016). Somit muss kritisch hinterfragt werden, ob die beiden Definitionen gemeinsam betrachtet werden können. Generell sind die Definitionen für TESI und TWOSI in der Literatur heterogen, da eine eindeutige Definition für diese Nebenwirkungen bisher fehlt und die Vergleichbarkeit von Studien einschränkt (Menke et al. 2011; Perroud et al. 2009a; Perlis et al. 2007). Auf Grund der begrenzten Gruppengröße wurde in dieser

Untersuchung auf die getrennte Betrachtung verzichtet, diese sollte aber in weiteren Projekten berücksichtigt werden.

Es wird diskutiert, ob die Verschlechterung oder das Auftreten von Suizidgedanken nur dem schlechteren Ansprechen dieser Patienten auf die antidepressive Therapie geschuldet ist (Laje et al. 2007; Perroud et al. 2009a). Die Schwere der Erkrankung stellt einen Risikofaktor für TESI dar (Coughlin et al. 2016). Patienten mit Auftreten von Suizidgedanken während der Therapie sprechen häufig schlecht auf die antidepressive Therapie an (Cheng et al. 2007). So hatten auch in dieser Untersuchung Patienten mit Zunahme der Suizidgedanken einen signifikant schlechteren Verlauf der Erkrankung über die ersten vier Wochen gezeigt. In anderen Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass verschiedene Genvariationen zwar mit TESI assoziiert werden konnten, nicht aber mit Non-Response oder Therapieresistenz (Menke et al. 2011; Brent et al. 2009). Dies spricht dafür, dass Patienten, die nicht auf die antidepressive Medikation respondieren und Patienten mit Auftreten von Suizidgedanken während der Therapie, zwei verschiedenen Subgruppen beschreiben.

Zudem gehören Suizidgedanken als Symptom einer Depression oft zum Krankheitsverlauf und können auch unabhängig der Medikation auftreten. Um das Auftreten der Suizidgedanken im Verlauf auf die antidepressive Medikation zurückzuführen, müsste eine Kontrollgruppe ohne antidepressive Therapie zusätzlich betrachtet werden, was ethisch allerdings fragwürdig erscheint.

Langzeit-EKGs sind anfällig für Artefakte, was zu Verzerrungen der Herzratenvariabilität führen kann. Auch Herzrhythmusstörungen haben Einfluss auf die HRV (Márquez et al. 2002). Hier wurden die vom Programm automatisch erkannten Störungen manuell verifiziert, trotzdem können nicht erkannte Artefakte die Messung verfälscht haben. Da der Stunden-Abschnitt, der auf Artefakte und Rhythmusstörungen kontrolliert wurde, allerdings ähnliche Ergebnisse zeigt, wie die Langzeitmessung, sind die Verfälschungen weitgehend unwahrscheinlich. Alle Patienten wurden zum Messzeitpunkt der Herzratenvariabilität bereits mit einer antidepressiven Medikation behandelt. Obwohl sich die Medikamente zwischen den Gruppen nicht unterscheiden und in die



Berechnungen als Kontrollvariablen miteinbezogen wurden, können Einflüsse auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. In dieser Untersuchung konnten nur hinsichtlich time-domain-Parameter Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden, während sich bezüglich der frequency-domain-Parameter kein Unterschied ergab.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung müssen als vorläufig betrachtet werden, da einerseits eine Replikation noch aussteht, und andererseits die Gruppengröße zu klein ist, um die Ergebnisse verallgemeinernd anzuwenden.

## 4.2 Ausblick

In dieser Untersuchung wurde gezeigt, dass emotionaler Missbrauch in der Kindheit mit einer höheren adrenergen Aktivität im Erwachsenenalter einhergeht. Patienten mit einer höheren sympathischen Aktivität wiederum hatten ein höheres Risiko für eine Zunahme der Suizidgedanken während der antidepressiven Therapie.

Eine Möglichkeit, wozu die Erkenntnisse der Projektes nutzen können, ist die Identifikation von Patienten, die einem erhöhten Risiko unterliegen unter einer antidepressiven Therapie vermehrt suizidale Gedanken entwickeln und diese dann zu Therapiebeginn engmaschig zu überwachen. Der Einbezug klinischer Charakteristika, wie Kindheitstraumata, könnte die Validität der Identifizierung noch weiter steigern.

Zum anderen ergibt sich aus den Ergebnissen neue Möglichkeiten für Therapieansätze. Beispielsweise könnte die Reduktion der sympathischen Aktivität der Zunahme der Suizidgedanken während der Behandlung entgegenwirken. In Betracht kämen hierbei die Förderung von Ausdauersport, Intervalltraining oder Krafttraining, besonders bei der gefährdeten Gruppe, da dies die sympathische Aktivität reduzieren kann (Kingsley und Figueroa 2016; Lemos et al. 2018; Besnier et al. 2019; Fisher und Fadel 2010). Weitere Ansätze wären Yogaübungen oder Biofeedback, um die parasympathische Aktivität zu steigern (Hernando et al. 2019; Pinter et al. 2019). Zudem könnten pharmakologische Therapien geprüft werden, die die sympathische Aktivität vermindern, beispielsweise

Betablocker, deren sympathikolytische Wirkung bei der Herzinsuffizienztherapie eine große Rolle spielt oder zentrale Sympatholytika, wie beispielsweise Clonidin als Alpha-2-Rezeptor-Agonist (Pepper und Lee 1999; Krum 1999; Fisher und Fadel 2010).

## 5. Zusammenfassung

Die Depression ist eine Erkrankung mit einer hohen Prävalenz, die mit einem hohen Risiko für Suizidalität assoziiert ist. Traumata während der Kindheit gelten als einer der Hauptrisikofaktoren für Depressionen und Suizide. Die Assoziation einer Hyperaktivität des adrenergen Nervensystems und sowohl Depressionen als auch Suizidalität ist gut belegt. Mit einer antidepressiven Behandlung können suizidale Handlungen verhindert werden, jedoch gibt es eine Subgruppe, in der Suizidgedanken während der Therapie neu auftreten oder sich intensivieren (TWOSI). Während bereits mehrere genetische Polymorphismen mit dem Auftreten von Suizidgedanken während der Therapie assoziiert werden konnten, gibt es noch keine geeignete Methode, diese Patienten vor Therapiebeginn zu identifizieren, um deren Krankheitsverlauf genauer zu überwachen. Im Rahmen unserer Studie untersuchten wir stationäre Patienten mit einer depressiven Episode mittels eines Langzeit-EKGs zur Messung der Herzfrequenz und verschiedener Herzratenvariabilitätsparameter. Außerdem wurde bei Studieneinschluss durch einen Selbstbeurteilungsfragebogen verschiedene Formen einer Traumatisierung in der Kindheit erhoben und sowohl bei Aufnahme als auch in den darauffolgenden Wochen eine Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung der Suizidgedanken durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass elf der insgesamt 89 Patienten ein Neuauftreten oder eine Verschlechterung von Suizidgedanken zeigten. Hierbei stellte sich heraus, dass TWOSI-Patienten schwerwiegendere emotionale Missbrauchserfahrungen in ihrer Kindheit erlebt hatten. Zudem zeigten diese Patienten eine höhere adrenerge Aktivität, widergespiegelt durch eine erhöhte Herzfrequenz und eine niedrigere Herzratenvariabilität. Somit könnte sich mit zunehmender Schwere der Kindheitstraumatisierung ein Überwiegen der sympathischen Aktivität ergeben, und daraus wiederum ein höheres Risiko für die Intensivierung der Suizidgedanken während der Behandlung. Messungen des autonomen Nervensystems könnten in Zukunft als Werkzeug dienen, Patienten mit einem erhöhten Risiko für TWOSI zu identifizieren.

## 6. Literaturverzeichnis

- Adolph, Dirk; Teismann, Tobias; Forkmann, Thomas; Wannemüller, Andre; Margraf, Jürgen (2018): High frequency heart rate variability: Evidence for a transdiagnostic association with suicide ideation. In: *Biological psychology* 138, S. 165–171. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2018.09.006.
- Ahern, G. L.; Sollers, J. J.; Lane, R. D.; Labiner, D. M.; Herring, A. M.; Weinand, M. E. et al. (2001): Heart rate and heart rate variability changes in the intracarotid sodium amobarbital test. In: *Epilepsia* 42 (7), S. 912–921. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.042007912.x.
- Aronson, D.; Burger, A. J. (2001): Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure. In: *International journal of cardiology* 79 (1), S. 31–39.
- Arroll, Bruce; Elley, C. Raina; Fishman, Tana; Goodyear-Smith, Felicity A.; Kenealy, Tim; Blashki, Grant et al. (2009): Antidepressants versus placebo for depression in primary care. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), CD007954. DOI: 10.1002/14651858.CD007954.
- Bauer, Michael; Adli, Mazda; Ricken, Roland; Severus, Emanuel; Pilhatsch, Maximilian (2014): Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. In: *CNS drugs* 28 (4), S. 331–342. DOI: 10.1007/s40263-014-0152-8.
- Benichou, Thomas; Pereira, Bruno; Mermillod, Martial; Tauveron, Igor; Pfabigan, Daniela; Maqdasy, Salwan; Dutheil, Frédéric (2018): Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. In: *PloS one* 13 (4), e0195166. DOI: 10.1371/journal.pone.0195166.
- Bernstein, D. P.; Fink, L.; Handelsman, L.; Foote, J.; Lovejoy, M.; Wenzel, K. et al. (1994): Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. In: *The American journal of psychiatry* 151 (8), S. 1132–1136. DOI: 10.1176/ajp.151.8.1132.
- Bernstein, David P.; Stein, Judith A.; Newcomb, Michael D.; Walker, Edward; Pogge, David; Ahluvalia, Taruna et al. (2003): Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. In: *Child abuse & neglect* 27 (2), S. 169–190.
- Berntson, G. G.; Bigger, J. T.; Eckberg, D. L.; Grossman, P.; Kaufmann, P. G.; Malik, M. et al. (1997): Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. In: *Psychophysiology* 34 (6), S. 623–648.
- Besnier, Florent; Labrunée, Marc; Richard, Lisa; Faggianelli, Florence; Kerros, Hélène; Soukarié, Laurent et al. (2019): Short-term effects of a 3-week interval training program on heart rate variability in chronic heart failure. A randomised controlled trial. In: *Annals of physical and rehabilitation medicine* 62 (5), S. 321–328. DOI: 10.1016/j.rehab.2019.06.013.
- Bijl, R. V.; Ravelli, A.; van Zessen, G. (1998): Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). In: *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 33 (12), S. 587–595.

Björkenstam, Charlotte; Kosidou, Kyriaki; Björkenstam, Emma (2017): Childhood adversity and risk of suicide: cohort study of 548 721 adolescents and young adults in Sweden. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 357, j1334. DOI: 10.1136/bmj.j1334.

Björkenstam, Emma; Burström, Bo; Vinnerljung, Bo; Kosidou, Kyriaki (2016): Childhood adversity and psychiatric disorder in young adulthood: An analysis of 107,704 Swedes. In: *Journal of psychiatric research* 77, S. 67–75. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.018.

Booij, Linda; Swenne, Cees A.; Brosschot, Jos F.; Haffmans, P. M. Judith; Thayer, Julian F.; van der Does, A. J. Willem (2006): Tryptophan depletion affects heart rate variability and impulsivity in remitted depressed patients with a history of suicidal ideation. In: *Biological psychiatry* 60 (5), S. 507–514. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.010.

Borrione, Lucas; Brunoni, Andre R.; Sampaio-Junior, Bernardo; Aparicio, Luana M.; Kemp, Andrew H.; Benseñor, Isabela et al. (2018): Associations between symptoms of depression and heart rate variability: An exploratory study. In: *Psychiatry research* 262, S. 482–487. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.09.028.

Bostwick, J. M.; Pankratz, V. S. (2000): Affective disorders and suicide risk: a reexamination. In: *The American journal of psychiatry* 157 (12), S. 1925–1932. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.12.1925.

Brent, David; Melhem, Nadine; Ferrell, Robert; Emslie, Graham; Wagner, Karen Dineen; Ryan, Neal et al. (2009): Association of FKBP5 Polymorphisms With Suicidal Events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) Study. In: *The American journal of psychiatry* 167 (2), S. 190–197. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09040576.

Brent, David; Melhem, Nadine; Turecki, Gustavo (2010): Pharmacogenomics of suicidal events. In: *Pharmacogenomics* 11 (6), S. 793–807. DOI: 10.2217/pgs.10.64.

Brodsky, B. S.; Oquendo, M.; Ellis, S. P.; Haas, G. L.; Malone, K. M.; Mann, J. J. (2001): The relationship of childhood abuse to impulsivity and suicidal behavior in adults with major depression. In: *The American journal of psychiatry* 158 (11), S. 1871–1877. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.11.1871.

Brunoni, Andre Russowsky; Kemp, Andrew H.; Dantas, Eduardo M.; Goulart, Alessandra C.; Nunes, Maria Angélica; Boggio, Paulo S. et al. (2013): Heart rate variability is a trait marker of major depressive disorder: evidence from the sertraline vs. electric current therapy to treat depression clinical study. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 16 (9), S. 1937–1949. DOI: 10.1017/S1461145713000497.

Burke, Heather M.; Davis, Mary C.; Otte, Christian; Mohr, David C. (2005): Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. In: *Psychoneuroendocrinology* 30 (9), S. 846–856. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.02.010.

Busch M.A. (2013): Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. In: *Bundesgesundheitsblatt* (56), S. 733–739.

Carney, R. M.; Blumenthal, J. A.; Stein, P. K.; Watkins, L.; Catellier, D.; Berkman, L. F. et al. (2001): Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. In: *Circulation* 104 (17), S. 2024–2028. DOI: 10.1161/hc4201.097834.

Carney, R. M.; Freedland, K. E.; Stein, P. K.; Skala, J. A.; Hoffman, P.; Jaffe, A. S. (2000): Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. In: *Psychosomatic medicine* 62 (5), S. 639–647. DOI: 10.1097/00006842-200009000-00007.

Carpenter, David J.; Fong, Regan; Kraus, John E.; Davies, John T.; Moore, Christine; Thase, Michael E. (2011): Meta-analysis of efficacy and treatment-emergent suicidality in adults by psychiatric indication and age subgroup following initiation of paroxetine therapy: a complete set of randomized placebo-controlled trials. In: *The Journal of clinical psychiatry* 72 (11), S. 1503–1514. DOI: 10.4088/JCP.08m04927blu.

Chang, Chuan-Chia; Tzeng, Nian-Sheng; Kao, Yu-Chen; Yeh, Chin-Bin; Chang, Hsin-An (2017): The relationships of current suicidal ideation with inflammatory markers and heart rate variability in unmedicated patients with major depressive disorder. In: *Psychiatry research* 258, S. 449–456. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.08.076.

Cheng, I-Chih; Liao, Shih-Cheng; Lee, Ming-Been; Tseng, Meg Mei-Chih (2007): Predictors of treatment response and length of stay for inpatients with major depression. In: *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 106 (11), S. 903–910. DOI: 10.1016/S0929-6646(08)60060-1.

Cipriani, Andrea; Barbui, Corrado; Butler, Rob; Hatcher, Simon; Geddes, John (2011): Depression in adults: drug and physical treatments. In: *BMJ clinical evidence* 2011.

Cipriani, Andrea; Furukawa, Toshi A.; Salanti, Georgia; Chaimani, Anna; Atkinson, Lauren Z.; Ogawa, Yusuke et al. (2018): Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. In: *The Lancet* 391 (10128), S. 1357–1366. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.

Colodro-Conde, L.; Couvy-Duchesne, B.; Zhu, G.; Coventry, W. L.; Byrne, E. M.; Gordon, S. et al. (2018): A direct test of the diathesis-stress model for depression. In: *Molecular psychiatry* 23 (7), S. 1590–1596. DOI: 10.1038/mp.2017.130.

Coughlin, Catherine G.; Jakubovski, Ewgeni; Bloch, Michael H. (2016): Time Course and Predictors of Suicidal Ideation During Citalopram Treatment in the STAR\*D Trial. In: *The Journal of clinical psychiatry* 77 (10), e1262-e1269. DOI: 10.4088/JCP.15m10075.

Cristancho, Pilar; O'Connor, Brendan; Lenze, Eric J.; Blumberger, Daniel M.; Reynolds, Charles F.; Dixon, David; Mulsant, Benoit H. (2016): Treatment Emergent Suicidal Ideation in depressed older adults. In: *International journal of geriatric psychiatry* 32 (6), S. 596–604. DOI: 10.1002/gps.4498.

Cuijpers, Pim; Dekker, Jack; Hollon, Steven D.; Andersson, Gerhard (2009a): Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. In: *The Journal of clinical psychiatry* 70 (9), S. 1219–1229. DOI: 10.4088/JCP.09r05021.

Cuijpers, Pim; Karyotaki, Eirini; Weitz, Erica; Andersson, Gerhard; Hollon, Steven D.; van Straten, Annemieke (2014): The effects of psychotherapies for major depression in adults on

remission, recovery and improvement: a meta-analysis. In: *Journal of affective disorders* 159, S. 118–126. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.026.

Cuijpers, Pim; van Straten, Annemieke; Schuurmans, Josien; van Oppen, Patricia; Hollon, Steven D.; Andersson, Gerhard (2010): Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. In: *Clinical psychology review* 30 (1), S. 51–62. DOI: 10.1016/j.cpr.2009.09.003.

Cuijpers, Pim; van Straten, Annemieke; Warmerdam, Lisanne; Andersson, Gerhard (2009b): Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. In: *Depression and anxiety* 26 (3), S. 279–288. DOI: 10.1002/da.20519.

Dahl, Signe Kirk; Larsen, Janne Tidselbak; Petersen, Liselotte; Ubbesen, Mads Bonde; Mortensen, Preben Bo; Munk-Olsen, Trine; Musliner, Katherine Louise (2017): Early adversity and risk for moderate to severe unipolar depressive disorder in adolescence and adulthood: A register-based study of 978,647 individuals. In: *Journal of affective disorders* 214, S. 122–129. DOI: 10.1016/j.jad.2017.03.014.

Dantzer, Robert; O'Connor, Jason C.; Freund, Gregory G.; Johnson, Rodney W.; Kelley, Keith W. (2008): From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (1), S. 46–56. DOI: 10.1038/nrn2297.

Dias de Mattos Souza, Luciano; Lopez Molina, Mariane; Azevedo da Silva, Ricardo; Jansen, Karen (2016): History of childhood trauma as risk factors to suicide risk in major depression. In: *Psychiatry research* 246, S. 612–616. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.11.002.

Dube, S. R.; Anda, R. F.; Felitti, V. J.; Chapman, D. P.; Williamson, D. F.; Giles, W. H. (2001): Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. In: *JAMA* 286 (24), S. 3089–3096.

Felitti, Vincent J.; Anda, Robert F.; Nordenberg, Dale; Williamson, David F.; Spitz, Alison M.; Edwards, Valerie et al. (1998): Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults. In: *American Journal of Preventive Medicine* 14 (4), S. 245–258. DOI: 10.1016/S0749-3797(98)00017-8.

Fisher, James P.; Fadel, Paul J. (2010): Therapeutic strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension. In: *Experimental physiology* 95 (5), S. 572–580. DOI: 10.1113/expphysiol.2009.047332.

Forkmann, Thomas; Meessen, Judith; Teismann, Tobias; Sütterlin, Stefan; Gauggel, Siegfried; Mainz, Verena (2016): Resting vagal tone is negatively associated with suicide ideation. In: *Journal of affective disorders* 194, S. 30–32. DOI: 10.1016/j.jad.2016.01.032.

Geschwind, Daniel H.; Flint, Jonathan (2015): Genetics and genomics of psychiatric disease. In: *Science (New York, N.Y.)* 349 (6255), S. 1489–1494. DOI: 10.1126/science.aaa8954.

Gibbons, Robert D.; Brown, C. Hendricks; Hur, Kwan; Marcus, Sue M.; Bhaumik, Dulal K.; Erkens, Joëlle A. et al. (2007): Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings

- on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. In: *The American journal of psychiatry* 164 (9), S. 1356–1363. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07030454.
- Gibbons, Robert D.; Hur, Kwan; Brown, C. Hendricks; Davis, John M.; Mann, J. John (2012): Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. In: *Archives of general psychiatry* 69 (6), S. 572–579. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2044.
- Gosnell, Savannah N.; Velasquez, Kenia M.; Molfese, David L.; Molfese, Peter J.; Madan, Alok; Fowler, James C. et al. (2016): Prefrontal cortex, temporal cortex, and hippocampus volume are affected in suicidal psychiatric patients. In: *Psychiatry research. Neuroimaging* 256, S. 50–56. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2016.09.005.
- Greenberg, Paul E.; Fournier, Andree-Anne; Sisitsky, Tammy; Pike, Crystal T.; Kessler, Ronald C. (2015): The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). In: *The Journal of clinical psychiatry* 76 (2), S. 155–162. DOI: 10.4088/JCP.14m09298.
- HAMILTON, M. (1960): A rating scale for depression. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23, S. 56–62.
- Hamilton M. (1960): A rating scale for depression. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, S. 56–62.
- Hammad, Tarek A.; Laughren, Thomas; Racoosin, Judith (2006): Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. In: *Archives of general psychiatry* 63 (3), S. 332–339. DOI: 10.1001/archpsyc.63.3.332.
- Hasin, Deborah S.; Goodwin, Renee D.; Stinson, Frederick S.; Grant, Bridget F. (2005): Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. In: *Archives of general psychiatry* 62 (10), S. 1097–1106. DOI: 10.1001/archpsyc.62.10.1097.
- Hawton, Keith; Casañas I Comabella, Carolina; Haw, Camilla; Saunders, Kate (2013): Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. In: *Journal of affective disorders* 147 (1-3), S. 17–28. DOI: 10.1016/j.jad.2013.01.004.
- Heim, C.; Newport, D. J.; Heit, S.; Graham, Y. P.; Wilcox, M.; Bonsall, R. et al. (2000): Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. In: *JAMA* 284 (5), S. 592–597.
- Hernando, David; Laguna, Pablo; Brophy, Colleen; Bailon, Raquel; Nardelli, Mimma; Hocking, Kyle et al. (2019): Effect of yoga on pulse rate variability measured from a venous pressure waveform. In: *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2019*, S. 372–375. DOI: 10.1109/EMBC.2019.8856657.
- Howard, David M.; Adams, Mark J.; Clarke, Toni-Kim; Hafferty, Jonathan D.; Gibson, Jude; Shirali, Masoud et al. (2019): Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. In: *Nature neuroscience* 22 (3), S. 343–352. DOI: 10.1038/s41593-018-0326-7.



Howren, M. Bryant; Lamkin, Donald M.; Suls, Jerry (2009): Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. In: *Psychosomatic medicine* 71 (2), S. 171–186. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b.

Hunter, A. M.; Leuchter, A. F.; Cook, I. A.; Abrams, M. (2010): Brain functional changes (QEEG concordance) and worsening suicidal ideation and mood symptoms during antidepressant treatment. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 122 (6), S. 461–469. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2010.01560.x.

Hyman, S. (2014): Mental health: depression needs large human-genetics studies. In: *Nature* 2014, 2014 (515), S. 189–191.

Iosifescu, D. V.; Greenwald, S.; Devlin, P.; Perlis, R. H.; Denninger, J. W.; Alpert, J. E.; Fava, M. (2008): Pretreatment frontal EEG and changes in suicidal ideation during SSRI treatment in major depressive disorder. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 117 (4), S. 271–276. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01156.x.

IsHak, Waguih William; Greenberg, Jared Matt; Balayan, Konstantin; Kapitanski, Nina; Jeffrey, Jessica; Fathy, Hassan et al. (2011): Quality of life: the ultimate outcome measure of interventions in major depressive disorder. In: *Harvard review of psychiatry* 19 (5), S. 229–239. DOI: 10.3109/10673229.2011.614099.

Isometsä, Erkki (2014): Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why? In: *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 59 (3), S. 120–130. DOI: 10.1177/070674371405900303.

Jin, Min Jin; Kim, Ji Sun; Kim, Sungkean; Hyun, Myoung Ho; Lee, Seung-Hwan (2017): An Integrated Model of Emotional Problems, Beta Power of Electroencephalography, and Low Frequency of Heart Rate Variability after Childhood Trauma in a Non-Clinical Sample: A Path Analysis Study. In: *Frontiers in psychiatry* 8, S. 314. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00314.

Jureidini, Jon (2007): The black box warning: decreased prescriptions and increased youth suicide? In: *The American journal of psychiatry* 164 (12), 1907; author reply 1908-10. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07091463.

Kemp, Andrew H.; Brunoni, Andre R.; Santos, Itamar S.; Nunes, Maria A.; Dantas, Eduardo M.; Carvalho de Figueiredo, Roberta et al. (2014a): Effects of depression, anxiety, comorbidity, and antidepressants on resting-state heart rate and its variability: an ELSA-Brasil cohort baseline study. In: *The American journal of psychiatry* 171 (12), S. 1328–1334. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13121605.

Kemp, Andrew H.; Outhred, Tim; Saunders, Sasha; Brunoni, Andre R.; Nathan, Pradeep J.; Malhi, Gin S. (2014b): Impact of escitalopram on vagally mediated cardiovascular function in healthy participants: implications for understanding differential age-related, treatment emergent effects. In: *Psychopharmacology* 231 (11), S. 2281–2290. DOI: 10.1007/s00213-013-3374-4.

Kemp, Andrew H.; Quintana, Daniel S.; Felmingham, Kim L.; Matthews, Slade; Jelinek, Herbert F. (2012): Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically

healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk. In: *PloS one* 7 (2), e30777. DOI: 10.1371/journal.pone.0030777.

Kemp, Andrew H.; Quintana, Daniel S.; Gray, Marcus A.; Felmingham, Kim L.; Brown, Kerri; Gatt, Justine M. (2010): Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. In: *Biological psychiatry* 67 (11), S. 1067–1074. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.12.012.

Kendler, K. S.; Karkowski, L. M.; Prescott, C. A. (1999): Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. In: *The American journal of psychiatry* 156 (6), S. 837–841. DOI: 10.1176/ajp.156.6.837.

Kessler, Ronald C.; Bromet, Evelyn J. (2013): The epidemiology of depression across cultures. In: *Annual review of public health* 34, S. 119–138. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409.

Kessler, Ronald C.; McLaughlin, Katie A.; Green, Jennifer Greif; Gruber, Michael J.; Sampson, Nancy A.; Zaslavsky, Alan M. et al. (2010): Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 197 (5), S. 378–385. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.080499.

Khandoker, A. H.; Luthra, V.; Abouallaban, Y.; Saha, S.; Ahmed, K. I.; Mostafa, R. et al. (2017): Predicting depressed patients with suicidal ideation from ECG recordings. In: *Medical & biological engineering & computing* 55 (5), S. 793–805. DOI: 10.1007/s11517-016-1557-y.

Kim, Sung-Wan; Kang, Hee-Ju; Kim, Seon-Young; Kim, Jae-Min; Yoon, Jin-Sang; Jung, Sung-Won et al. (2013): Impact of childhood adversity on the course and suicidality of depressive disorders: the CRESCEND study. In: *Depression and anxiety* 30 (10), S. 965–974. DOI: 10.1002/da.22088.

Kingsley, J. Derek; Figueroa, Arturo (2016): Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability. In: *Clinical physiology and functional imaging* 36 (3), S. 179–187. DOI: 10.1111/cpf.12223.

Kleiger, R. E.; Bigger, J. T.; Bosner, M. S.; Chung, M. K.; Cook, J. R.; Rolnitzky, L. M. et al. (1991): Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. In: *The American journal of cardiology* 68 (6), S. 626–630.

Klengel, Torsten; Mehta, Divya; Anacker, Christoph; Rex-Haffner, Monika; Pruessner, Jens C.; Pariante, Carmine M. et al. (2013): Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. In: *Nature neuroscience* 16 (1), S. 33–41. DOI: 10.1038/nn.3275.

Koninklijke Philips Electronics N.V.: Philips Holter with Zymed Algorithm, USA: 2008, 1. Auflage

Krum, H. (1999): Sympathetic activation and the role of beta-blockers in chronic heart failure. In: *Australian and New Zealand journal of medicine* 29 (3), S. 418–427. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1999.tb00737.x.

Laje, Gonzalo; Allen, Andrew S.; Akula, Nirmala; Manji, Hussein; John Rush, A.; McMahon, Francis J. (2009): Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during

citalopram treatment of depressed outpatients. In: *Pharmacogenetics and genomics* 19 (9), S. 666–674. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32832e4bcd.

Laje, Gonzalo; Paddock, Silvia; Manji, Husseini; Rush, A. John; Wilson, Alexander F.; Charney, Dennis; McMahon, Francis J. (2007): Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. In: *The American journal of psychiatry* 164 (10), S. 1530–1538. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.06122018.

Lehofer, M.; Moser, M.; Hoehn-Saric, R.; McLeod, D.; Liebmann, P.; Drnovsek, B. et al. (1997): Major depression and cardiac autonomic control. In: *Biological psychiatry* 42 (10), S. 914–919. DOI: 10.1016/S0006-3223(96)00494-5.

Lemos, Marina de Paiva; Mota, Gustavo Ribeiro da; Marocolo, Moacir; Sordi, Carla Cristina de; Chriguer, Rosângela Soares; Barbosa Neto, Octávio (2018): Exercise Training Attenuates Sympathetic Activity and Improves Morphometry of Splenic Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats. In: *Arquivos brasileiros de cardiologia* 110 (3), S. 263–269. DOI: 10.5935/abc.20180053.

Levy, M. N. (1990): Autonomic interactions in cardiac control. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 601, S. 209–221. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb37302.x.

Li, M.; D'Arcy, C.; Meng, X. (2016): Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. In: *Psychological medicine* 46 (4), S. 717–730. DOI: 10.1017/S0033291715002743.

Libby, Anne M.; Orton, Heather D.; Valuck, Robert J. (2009): Persisting decline in depression treatment after FDA warnings. In: *Archives of general psychiatry* 66 (6), S. 633–639. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.46.

Licht, Carmilla M. M.; Geus, Eco J. C. de; Zitman, Frans G.; Hoogendijk, Witte J. G.; van Dyck, Richard; Penninx, Brenda W. J. H. (2008): Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). In: *Archives of general psychiatry* 65 (12), S. 1358–1367. DOI: 10.1001/archpsyc.65.12.1358.

Malliani, A.; Pagani, M.; Lombardi, F.; Cerutti, S. (1991): Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. In: *Circulation* 84 (2), S. 482–492.

Mandelli, L.; Petrelli, C.; Serretti, A. (2015): The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. Childhood trauma and adult depression. In: *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 30 (6), S. 665–680. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2015.04.007.

Mann, J. (2001): The Neurobiology and Genetics of Suicide and Attempted Suicide: A Focus on the Serotonergic System. In: *Neuropsychopharmacology* 24 (5), S. 467–477. DOI: 10.1016/S0893-133X(00)00228-1.

Márquez, Manlio F.; Colín, Luis; Guevara, Milton; Iturralde, Pedro; Hermsillo, Antonio G. (2002): Common electrocardiographic artifacts mimicking arrhythmias in ambulatory monitoring. In: *American heart journal* 144 (2), S. 187–197.

Menezes, Antônio da Silva; Moreira, Humberto Graner; Daher, Murilo Tavares (2004): Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. In: *Arquivos brasileiros de cardiologia* 83 (2), 169-72; 165-8.

Menke, Andreas; Domschke, Katharina; Czamara, Darina; Klengel, Torsten; Hennings, Johannes; Lucae, Susanne et al. (2011): Genome-Wide Association Study of Antidepressant Treatment-Emergent Suicidal Ideation. In: *Neuropsychopharmacology* 37 (3), S. 797–807. DOI: 10.1038/npp.2011.257.

Menke, Andreas; Lucae, Susanne; Kloiber, Stefan; Horstmann, Sonja; Bettecken, Thomas; Uhr, Manfred et al. (2008): Genetic markers within glutamate receptors associated with antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. In: *The American journal of psychiatry* 165 (7), S. 917–918. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08020274.

Miskovic, Vladimir; Schmidt, Louis A.; Georgiades, Katholiki; Boyle, Michael; MacMillan, Harriet L. (2009): Stability of resting frontal electroencephalogram (EEG) asymmetry and cardiac vagal tone in adolescent females exposed to child maltreatment. In: *Developmental psychobiology* 51 (6), S. 474–487. DOI: 10.1002/dev.20387.

Morris, D. W.; Trivedi, M. H.; Husain, M. M.; Fava, M.; Budhwar, N.; Wisniewski, S. R. et al. (2010): Indicators of pretreatment suicidal ideation in adults with major depressive disorder. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 121 (6), S. 480–484. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2009.01516.x.

Musil, Richard; Zill, Peter; Seemüller, Florian; Bondy, Brigitta; Meyer, Sebastian; Spellmann, Ilja et al. (2013): Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment--data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 23 (7), S. 663–674. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.009.

Nelson, J. Craig; Papakostas, George I. (2009): Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. In: *The American journal of psychiatry* 166 (9), S. 980–991. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09030312.

Olfson, Mark; Marcus, Steven C.; Druss, Benjamin G. (2008): Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample. In: *Archives of general psychiatry* 65 (1), S. 94–101. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.5.

Olfson, Mark; Shaffer, David (2007): SSRI prescriptions and the rate of suicide. In: *The American journal of psychiatry* 164 (12), 1907-8; author reply 1908-10. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07091467.

O'Regan, C.; Kenny, R. A.; Cronin, H.; Finucane, C.; Kearney, P. M. (2015): Antidepressants strongly influence the relationship between depression and heart rate variability: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). In: *Psychological medicine* 45 (3), S. 623–636. DOI: 10.1017/S0033291714001767.

Otte, Christian; Gold, Stefan M.; Penninx, Brenda W.; Pariante, Carmine M.; Etkin, Amit; Fava, Maurizio et al. (2016): Major depressive disorder. In: *Nature reviews. Disease primers* 2, S. 16065. DOI: 10.1038/nrdp.2016.65.

Pepper, G. S.; Lee, R. W. (1999): Sympathetic activation in heart failure and its treatment with beta-blockade. In: *Archives of internal medicine* 159 (3), S. 225–234. DOI: 10.1001/archinte.159.3.225.

Perlis, Roy H.; Purcell, Shaun; Fava, Maurizio; Fagerness, Jesen; Rush, A. John; Trivedi, Madhukar H.; Smoller, Jordan W. (2007): Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR\*D study. In: *Archives of general psychiatry* 64 (6), S. 689–697. DOI: 10.1001/archpsyc.64.6.689.

Perlis, Roy H.; Uher, Rudolf; Perroud, Nader; Fava, Maurizio (2012): Do suicidal thoughts or behaviors recur during a second antidepressant treatment trial? In: *The Journal of clinical psychiatry* 73 (11), S. 1439–1442. DOI: 10.4088/JCP.12m07777.

Perroud, N.; Uher, R.; Ng, M. Y. M.; Guipponi, M.; Hauser, J.; Henigsberg, N. et al. (2012): Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. In: *The pharmacogenomics journal* 12 (1), S. 68–77. DOI: 10.1038/tpj.2010.70.

Perroud, Nader; Aitchison, Katherine J.; Uher, Rudolf; Smith, Rebecca; Huezo-Diaz, Patricia; Marusic, Andrej et al. (2009a): Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. In: *Neuropsychopharmacology* 34 (12), S. 2517–2528. DOI: 10.1038/npp.2009.81.

Perroud, Nader; Uher, Rudolf; Marusic, Andrej; Rietschel, Marcella; Mors, Ole; Henigsberg, Neven et al. (2009b): Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. In: *BMC medicine* 7, S. 60. DOI: 10.1186/1741-7015-7-60.

Petretta, M.; Canonico, V.; Madrid, A.; Mickiewicz, M.; Spinelli, L.; Marciano, F. et al. (1999): Comparison of verapamil versus felodipine on heart rate variability in hypertensive patients. In: *Journal of hypertension* 17 (5), S. 707–713.

Pinter, Alexandra; Szatmari, Szabolcs; Horvath, Tamas; Penzlin, Ana Isabel; Barlinn, Kristian; Siepmann, Martin; Siepmann, Timo (2019): Cardiac dysautonomia in depression - heart rate variability biofeedback as a potential add-on therapy. In: *Neuropsychiatric disease and treatment* 15, S. 1287–1310. DOI: 10.2147/NDT.S200360.

Posner, Kelly; Brown, Gregory K.; Stanley, Barbara; Brent, David A.; Yershova, Kseniya V.; Oquendo, Maria A. et al. (2011): The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. In: *The American journal of psychiatry* 168 (12), S. 1266–1277. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10111704.

Pousset, F.; Copie, X.; Lechat, P.; Jaillon, P.; Boissel, J. P.; Hetzel, M. et al. (1996): Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. In: *The American journal of cardiology* 77 (8), S. 612–617.

Rechlin, T.; Weis, M.; Claus, D. (1994): Heart rate variability in depressed patients and differential effects of paroxetine and amitriptyline on cardiovascular autonomic functions. In: *Pharmacopsychiatry* 27 (3), S. 124–128. DOI: 10.1055/s-2007-1014291.

- Rottenberg, Jonathan (2007): Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. In: *Biological psychology* 74 (2), S. 200–211. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.010.
- Rucci, P.; Frank, E.; Scocco, P.; Calugi, S.; Miniati, M.; Fagiolini, A.; Cassano, G. B. (2011): Treatment -Emergent Suicidal Ideation During 4 Months of Acute Management of Unipolar Major Depression with SSRI Pharmacotherapy or Interpersonal Psychotherapy in a Randomized Clinical Trial. In: *Depression and anxiety* 28 (4), S. 303–309. DOI: 10.1002/da.20758.
- Sarchiapone, Marco; Carli, Vladimir; Cuomo, Chiara; Roy, Alec (2007): Childhood trauma and suicide attempts in patients with unipolar depression. In: *Depression and anxiety* 24 (4), S. 268–272. DOI: 10.1002/da.20243.
- Seemüller, Florian; Riedel, Michael; Obermeier, Michael; Bauer, Michael; Adli, Mazda; Mundt, Christoph et al. (2009): The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 12 (2), S. 181–189. DOI: 10.1017/S1461145708009139.
- Sgoifo, Andrea; Braglia, Francesca; Costoli, Tania; Musso, Ezio; Meerlo, Peter; Ceresini, Graziano; Troisi, Alfonso (2003): Cardiac autonomic reactivity and salivary cortisol in men and women exposed to social stressors: relationship with individual ethological profile. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 27 (1-2), S. 179–188.
- Sokero, T. Petteri; Melartin, Tarja K.; Ryttsälä, Heikki J.; Leskelä, Ulla S.; Lestelä-Mielonen, Paula S.; Isometsä, Erkki T. (2003): Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. In: *The Journal of clinical psychiatry* 64 (9), S. 1094–1100.
- Souery, D.; Amsterdam, J.; Montigny, C. de; Lecrubier, Y.; Montgomery, S.; Lipp, O. et al. (1999): Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 9 (1-2), S. 83–91.
- Spirito, Anthony; Esposito-Smythers, Christianne (2006): Attempted and completed suicide in adolescence. In: *Annual review of clinical psychology* 2, S. 237–266. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095323.
- Stapelberg, Nicolas J. C.; Neumann, David L.; Shum, David H. K.; McConnell, Harry; Hamilton-Craig, Ian (2018): The sensitivity of 38 heart rate variability measures to the addition of artifact in human and artificial 24-hr cardiac recordings. In: *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 23 (1). DOI: 10.1111/anec.12483.
- Stein, P. K.; Bosner, M. S.; Kleiger, R. E.; Conger, B. M. (1994): Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. In: *American heart journal* 127 (5), S. 1376–1381.
- Stone, Lindsey B.; Amole, Marlissa C.; Cyranowski, Jill M.; Swartz, Holly A. (2018): History of childhood emotional abuse predicts lower resting-state high-frequency heart rate variability in depressed women. In: *Psychiatry research* 269, S. 681–687. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.08.106.

Sullivan, P. F.; Neale, M. C.; Kendler, K. S. (2000): Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. In: *The American journal of psychiatry* 157 (10), S. 1552–1562. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552.

Sztajzel, Juan (2004): Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. In: *Swiss medical weekly* 134 (35-36), S. 514–522.

Sztajzel, Juan; Jung, Michel; Bayes de Luna, Antonio (2008): Reproducibility and gender-related differences of heart rate variability during all-day activity in young men and women. In: *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 13 (3), S. 270–277. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2008.00231.x.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996): Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. In: *European heart journal* 17 (3), S. 354–381.

Terhardt, Johannes; Lederbogen, Florian; Feuerhack, Anne; Hamann-Weber, Bettina; Gilles, Maria; Schilling, Claudia et al. (2013): Heart rate variability during antidepressant treatment with venlafaxine and mirtazapine. In: *Clinical neuropharmacology* 36 (6), S. 198–202. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3182a76fbb.

Thayer, Julian F.; Brosschot, Jos F. (2005): Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. In: *Psychoneuroendocrinology* 30 (10), S. 1050–1058. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.04.014.

The UK ECT Review Group (2003): Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. In: *Lancet (London, England)* 361 (9360), S. 799–808. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12705-5.

Tulen, J. H.; Bruijn, J. A.; Man, K. J. de; Pepplinkhuizen, L.; van den Meiracker, A. H.; Man in 't Veld, A. J. (1996): Cardiovascular variability in major depressive disorder and effects of imipramine or mirtazapine (Org 3770). In: *Journal of clinical psychopharmacology* 16 (2), S. 135–145.

Turecki, Gustavo; Brent, David A. (2016): Suicide and suicidal behaviour. In: *Lancet (London, England)* 387 (10024), S. 1227–1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00234-2.

Valuck, Robert J.; Libby, Anne M.; Orton, Heather D.; Morrato, Elaine H.; Allen, Richard; Baldessarini, Ross J. (2007): Spillover effects on treatment of adult depression in primary care after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. In: *The American journal of psychiatry* 164 (8), S. 1198–1205. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07010007.

Vikram K. Yeragani: Heart Rate Variability in Patients With Major Depression. In: *Psychiatry research* 1991 (37), S. 35–46.

Voegeli, Géraldine; Ramoz, Nicolas; Shekhtman, Tatyana; Courtet, Philippe; Gorwood, Philip; Kelsoe, John R. (2016): Neurotrophin Genes and Antidepressant-Worsening Suicidal Ideation: A Prospective Case-Control Study. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 19 (11). DOI: 10.1093/ijnp/pyw059.

- Watanabe, Norio; Omori, Ichiro M.; Nakagawa, Atsuo; Cipriani, Andrea; Barbui, Corrado; Churchill, Rachel; Furukawa, Toshi A. (2011): Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (12), CD006528. DOI: 10.1002/14651858.CD006528.pub2.
- Weippert, Matthias; Behrens, Kristin; Rieger, Annika; Stoll, Regina; Kreuzfeld, Steffi (2013): Heart rate variability and blood pressure during dynamic and static exercise at similar heart rate levels. In: *PloS one* 8 (12), e83690. DOI: 10.1371/journal.pone.0083690.
- Weitz, Erica; Hollon, Steven D.; Kerkhof, Ad; Cuijpers, Pim (2014): Do depression treatments reduce suicidal ideation? The effects of CBT, IPT, pharmacotherapy, and placebo on suicidality. In: *Journal of affective disorders* 167, S. 98–103. DOI: 10.1016/j.jad.2014.05.036.
- Wiechmann, Tobias; Röh, Simone; Sauer, Susann; Czamara, Darina; Arloth, Janine; Ködel, Maik et al. (2019): Identification of dynamic glucocorticoid-induced methylation changes at the FKBP5 locus. In: *Clinical epigenetics* 11 (1), S. 83. DOI: 10.1186/s13148-019-0682-5.
- Wilson, Scott T.; Chesin, Megan; Fertuck, Eric; Keilp, John; Brodsky, Beth; Mann, J. John et al. (2016): Heart rate variability and suicidal behavior. In: *Psychiatry research* 240, S. 241–247. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.04.033.
- World Health Organisation (2004): The Global Burden of Diseases, 2004 Update.
- World Health Organisation (WHO) (1993): The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research and diagnostic guidelines.
- Yeh, Ta-Chuan; Kao, Lien-Cheng; Tzeng, Nian-Sheng; Kuo, Terry B. J.; Huang, San-Yuan; Chang, Chuan-Chia; Chang, Hsin-An (2016): Heart rate variability in major depressive disorder and after antidepressant treatment with agomelatine and paroxetine: Findings from the Taiwan Study of Depression and Anxiety (TAISDA). In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 64, S. 60–67. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.07.007.
- Yeragani, V. K.; Pohl, R.; Balon, R.; Ramesh, C.; Glitz, D.; Jung, I.; Sherwood, P. (1991): Heart rate variability in patients with major depression. In: *Psychiatry research* 37 (1), S. 35–46.
- Zisook, Sidney; Lesser, Ira M.; Lebowitz, Barry; Rush, A. John; Kallenberg, Gene; Wisniewski, Stephen R. et al. (2011): Effect of antidepressant medication treatment on suicidal ideation and behavior in a randomized trial: an exploratory report from the Combining Medications to Enhance Depression Outcomes Study. In: *The Journal of clinical psychiatry* 72 (10), S. 1322–1332. DOI: 10.4088/JCP.10m06724.
- Zisook, Sidney; Trivedi, Madhukar H.; Warden, Diane; Lebowitz, Barry; Thase, Michael E.; Stewart, Jonathan W. et al. (2009): Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an examination of citalopram in the STAR\*D study. In: *Journal of affective disorders* 117 (1-2), S. 63–73. DOI: 10.1016/j.jad.2009.01.002.



## 7. Anhang

### 7.1 Lizenz für Abb. 1-3

Sehr geehrte Frau Sauter,

Philips hat an seinen Produktbildern und Videos gemäß §§ 72, 15 ff. UrhG die Nutzungsrechte. Ohne Einwilligung von Philips dürfen diese Bilder von Dritten nicht verwendet werden.

Sie dürfen den Screenshot des Philips Holters in Ihrer entwickelten Doktorarbeit verwenden. Im Zusammenhang mit dem Gebrauch des Produktbilds sind jegliche Handlungen untersagt, die wettbewerbsrechtlich angreifbar sind. Eine Weitergabe an Dritte ist ebenfalls untersagt. Diese Einwilligung ist jederzeit widerruflich. Die Einwilligung ist nur für den oben beschriebenen Zweck gültig.

Freundliche Grüße

Thomas Groß

Business Modality, Sales & Application Leader

# Danksagung

Mein großer Dank gilt allen Personen, die an der Entstehung dieser Dissertation beteiligt waren und mich unterstützt haben.

Ein besonderes Wort des Dankes gilt

Herrn Dr. Andreas Menke für die Einarbeitung und die Betreuung während der Durchführung der Studie und die Korrektur meiner Arbeit,

Herrn Prof. Dr. Jürgen Deckert für die Möglichkeit der Promotion und die damit verbundenen Untersuchungen an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg durchzuführen,

Der gesamten Arbeitsgruppe für die stets freundliche und kollegiale Zusammenarbeit,

Den Patientinnen und Patienten für die Teilnahme an der Studie,

und meiner Familie und meinen Freunden, die mich während des Studiums und der Promotion stets unterstützt und begleitet haben.