

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. Dr. med. univ. Elisabeth Binder

**Herzfrequenzvariabilität im Schlaf im Vergleich zwischen Patienten
mit Depression und gesunden Probanden**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Susanne Isabella Fischer

aus

München

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Axel Steiger

Mitberichterstatter: PD Dr. Britta Herbig
PD Dr. Florian Seemüller
PD Dr. Jan Rémi

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Marcel Zeising

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.04.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Biomarker	5
1.2	Die Herzfrequenzvariabilität	7
1.2.1	Messung der HRV	8
1.2.2	Definition der HRV-Parameter	10
1.2.3	Einflüsse auf die HRV	13
1.2.4	Anwendungsgebiete der HRV	14
1.2.5	Die Depression und die HRV	15
1.3	Das Elektrokardiogramm	18
1.4	Schlaf	19
1.4.1	Schlafarchitektur	19
1.4.2	Klassische Schlafparameter	20
1.4.3	Zusammenführung HRV, Depression und Schlaf	22
1.5	Die Polysomnografie	25
1.6	Zielsetzung	27
2	Material und Methoden	28
2.1	Untersuchungskollektiv	28
2.1.1	Einschlusskriterien	28
2.1.2	Ausschlusskriterien	29
2.2	Untersuchungsablauf	31
2.2.1	Bei Patienten	31
2.2.2	Bei Probanden	34
2.3	Datenanalyse	35
2.3.1	PSQI	35
2.3.2	HAM-D	35
2.3.3	Herzfrequenzvariabilität – statistische Kennwerte	36
2.4	Statistische Methoden	39
3	Ergebnisse	41
3.1	Demographische Angaben	41
3.2	HRV-Analyse innerhalb der Gruppierung Patient/Kontrolle	42
3.2.1	Repeated Measures AN(C)OVA und multivariate Varianz- analysen	45

3.3	Geschlechtsabhängige HRV-Analyse	47
3.4	Subjektive Schlafqualität und Schlafarchitektur	50
4	Diskussion	52
4.1	Reduzierte HRV im Schlaf bei Patienten mit Depression	52
4.1.1	Einfluss des Geschlechts auf die HRV	54
4.1.2	Rückschlüsse von den HRV-Veränderungen auf das autonome Nervensystem	55
4.1.3	Reduzierte Schlafqualität bei Depression	57
4.2	Einschränkungen und Perspektiven	58
4.3	Zusammenfassung	60
	Glossar	61
	Literaturverzeichnis	64
5	Anhang	74
6	Danksagung	85
7	Eidesstattliche Versicherung	86

1 Einleitung

„Depressionen zählen zu den häufigsten, aber hinsichtlich ihrer individuellen und gesellschaftlichen Bedeutung am meisten unterschätzten Erkrankungen“ [DGPPN et al., 2015, S.17]. Laut der S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ aus dem Jahr 2017 liegt die Jahresinzidenz bei ein bis zwei Fällen auf 100 Personen und die Lebenszeitprävalenz national sowie international bei 16-20%. Nach Selbstauskunft leiden in Deutschland 8.1% der Bevölkerung im Alter von 18-79 Jahren unter einer depressiven Symptomatik und laut WHO 322 Millionen Menschen weltweit [Busch et al., 2013]. Frauen sind dabei etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer [Picinelli und Gomez Homen, 1997]. Grundsätzlich kann die depressive Störung in jedem Alter auftreten, egal ob Kind oder Greis, dennoch lassen sich zwei Gipfel für den Beginn festmachen: das frühe Erwachsenenalter und die vierte Lebensdekade [Angst und Preisig, 1995].

Die Depression ist eine häufig wiederkehrende psychische Störung und schränkt die Betroffenen stark in ihrer Lebensgestaltung ein. „[Sie] ist eine potenziell tödliche Krankheit, jedes Jahr sterben weltweit eine Millionen Menschen an Selbstmord“ [vgl. S.1 Breitenstein et al., 2014, Ü.d.A.]. Es werden die drei klassischen Hauptsymptome Antriebslosigkeit, Interessensverlust und depressive Verstimmung von einer Vielzahl an weiteren Zusatzsymptomen unterschieden. Dazu zählen ein niedriges Selbstwertgefühl, verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, Schuldgefühle, Suizidgedanken, Schlafstörungen und vieles mehr. Bei Behandlungsversagen droht der soziale Abstieg, Invalidität und der Tod [DGPPN et al., 2015]. Dabei erleben 50-85% der Patienten mehr als eine depressive Episode [Baghai et al., 2012; Kennedy und Paykel, 2004]. Sowohl der Schweregrad einer Depression als auch der episodische Verlauf weist große interindividuelle Variabilität auf. Hält eine depressive Episode länger als zwei Jahre ohne Besserung bzw. Remission im Intervall an, spricht man von einer chronischen depressiven Episode [DGPPN et al., 2015].

Der hohe sozioökonomische Stellenwert der Depression beruht nicht nur auf ihrer eigenen hohen Inzidenz und Prävalenz, sondern auch auf ihrem vergesellschafteten Auftreten mit anderen Leiden. Besonders die Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen hierbei sicherlich im Vordergrund. So gehen auf affektive und kardiovaskuläre Erkrankungen ein sehr hoher Anteil an Berufsunfähigkeiten und Krankheitstagen zurück [Katon, 2003; Ruo et al., 2003; Yves, 2001].

Die Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung einer depressiven Episode stellt die Ärzte auch heutzutage vor eine Herausforderung. Als Werkzeuge dienen das Patientengespräch und standardisierte Fragebögen wie z.B. die Hamilton Depressionsskala (HAM-D). Hierbei wird jedoch das Erkennen einer Depression häufig dadurch erschwert, dass Patienten nicht immer spontan über typische Symptome einer Depression berichten oder wahrheitsgemäß antworten [DGPPN et al., 2015]. Auch die Einstellung auf das richtige Medikament erfolgt meist durch die zeitaufwendige Methode von Versuch und Irrtum [Hollon et al., 2002; Souery et al., 2007].

Von enormer Bedeutung wäre es, objektiv messbare Biomarker zu finden, die die bisherigen Testverfahren in der Diagnosestellung unterstützen könnten und als therapeutischer Verlaufsparemeter die Wirksamkeit eines Antidepressivums vorhersagen könnten. Mit der Frage, ob sich die Herzfrequenzvariabilität als solcher Biomarker eignet und inwieweit sie eine kardiologische Relevanz bei Depressiven einnimmt, beschäftigt sich diese Arbeit.

1.1 Biomarker

Die Biomarkers Definitions Working Group definiert einen Biomarker als „ein Merkmal, das als Indikator für normale biologische Prozesse, pathogene Prozesse oder pharmakologische Reaktionen auf eine therapeutische Intervention objektiv gemessen und bewertet wird“ [S.91 Atkinson et al., 2001, Ü.d.A.]. Es werden verschiedene Formen der Biomarker unterschieden [vgl. Lopresti et al., 2014]:

- Diagnostische Biomarker: unterstützen die Hypothese einer Diagnose
- Prognostische Biomarker: Messwerte, die den Behandlungsverlauf anzeigen
- Prädiktive Biomarker: sagen voraus, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Patient auf eine spezifische Behandlung ansprechen wird.

Besonders in der Depressionsforschung stellt die Suche nach solchen Biomarkern einen vielversprechenden Ansatz dar, um die bisherige Diagnosestellung auf Grundlage ausführlicher verbaler Kommunikation sowie subjektiven (Selbst-) Beschreibungen und Befragungen zu erweitern [DGPPN et al., 2015]. Falsche Selbst- und Fremdeinschätzung sind dabei unumgänglich. Von vielen Seiten wurde und wird bereits auf dieser Ebene geforscht, doch die Vielzahl der sehr unterschiedlichen Symptome und deren Ausprägung sowie die häufige Komorbidität der Depression mit anderen Erkrankungen stellt hierbei ein großes Problem dar. Nicht außer Acht darf zudem auch die Geschwindigkeit gelassen werden, mit der sich die diagnostischen Kriterien und Leitlinien national und international ändern. Im Folgenden wird eine kleine Auswahl an bisherigen Ansatzpunkten vorgestellt. Weiterführend wird zudem auf die Arbeit von [Breitenstein et al., 2014] verwiesen. [vgl. von Werder, 2014]

Lopresti u.a. stellten in einer Übersichtsstudie verschiedene peripher messbare Biomarker vor. Schwerpunkt wurde dabei auf Messwerte des Immunsystems und der Stressantwort gelegt. Ihre Arbeit untermauert die Erkenntnis, dass bei der depressiven Störung eine Überaktivität von Stresshormonen aus dem System der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) vorliegt. Als Kennwert dient dabei u.a. ein erhöhter Cortisolspiegel im Blutplasma. Dabei sind HPA-Parameter, z.B. Dex-Test, Dex-CRH-Test und Cortisolspiegel Verlaufparameter der Depression. Sie sind erhöht bei akuter Erkrankung und normal in der Remission. Trotz dieser Assoziation reichen die Sensitivität und Spezifität dieser Biomarker nicht für klare diagnostische Aussagen aus. Depressionen können unterschiedliche Pathophysiologien und Kennwerte haben. [vgl. Lopresti et al., 2014]

Von entscheidender Bedeutung ist es, wie gut ein eingesetztes Antidepressivum vom Körper aufgenommen werden kann und über die Blut-Hirn-Schranke hinweg an die Zielrezeptoren transportiert wird. Uhr u.a. untersuchten solch einen prädiktiven Biomarker in Form des Transportermoleküls ABCB1 (MDR1). Auf genetischer Ebene konnte entdeckt werden, dass ein Polymorphismus bzw. die Vielgestaltigkeit in dem ABCB1 Gen zu unterschiedlichen Therapieerfolgen führte, sofern Medikamente eingesetzt wurden, die Substrate von ABCB1 sind. Patienten mit einem bestimmten Polymorphismus des ABCB1 Gens remittierten achtmal häufiger bei einer Behandlung mit Citalopram oder Venlafaxin als Patienten, die diese Allele nicht auf ihren Genen trugen. [vgl. Uhr et al., 2008]

Eine weitere vielversprechende prädiktive Messmethode ist das Elektroenzephalogramm (EEG), welches Spannungsunterschiede zwischen am Schädel positionierten Elektroden misst. Von Interesse sind dabei qualitative und quantitative Analysen des Alpha- und Theta-Frequenzbandes, hemisphärische Alpha-Asymmetrie und evozierte Potenziale. Ein tieferer Einblick in diese Methodik übersteigt die Thematik dieser Arbeit. [vgl. Alhaj et al., 2011; Tomarken et al., 1992]

Idealerweise sollte ein Biomarker ein nicht-invasives Verfahren und möglichst kostengünstig sein. Die Patientencompliance wird dadurch sichergestellt und Ergebnisse sind schnell verfügbar. Gut geeignet scheint da das Elektrokardiogramm (EKG) zu sein, mit dem unter anderem die Herzfrequenzvariabilität gemessen werden kann. Zahlreiche Studien zeigten bereits vielversprechende Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs von Depression, HRV, antidepressive Therapie und Schlaf. Einen Überblick des aktuellen Forschungsstandes auf diesem Gebiet sollen deshalb die nachfolgenden Kapitel geben.

1.2 Die Herzfrequenzvariabilität

Ein gesundes Herz schlägt in einem normofrequenten Sinusrhythmus von 50–100 bpm. Die Steuerung und Innervation der Herzparameter erfolgt über Leitungsbahnen des autonomen Nervensystems [Trappe und Schuster, 2017]. Die HRV wiederum ist ein Ausmaß der Schwankungen des Sinusrhythmus um den Mittelwert und damit eine einfach durchzuführende Untersuchung, die Aussagen über die Tätigkeit von Sympathikus und Parasympathikus zulässt [Birkhofer et al., 2005]. Das Herz reagiert mit Schwankungen der Schlagfrequenz zum einen auf wechselnde physische und psychische Anforderungen und zum anderen auf physiologische Prozesse wie z.B. die Atmung. Hierbei kommt es zu periodischen Schwankungen der Herzfrequenz, was als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet wird. Eine hohe Variabilität der Frequenz ist dabei ein gutes Zeichen im Sinne einer erhaltenen Adaptionsfähigkeit des autonomen Nervensystems. Des Weiteren führt eine erhöhte sympathische Innervierung zu einer Verminderung der HRV und ein Überwiegen der cholinergen Aktivität zu einer erhöhten HRV.

Birkhofer beschreibt die Auswirkungen einer Imbalance des autonomen Nervensystems auf die HRV [Birkhofer et al., 2005]. So sind bei vielerlei Erkrankungen mit autonomer Neuropathie wie z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie, Alkoholerkrankungen und Thyreotoxikose die HRV vermindert oder aufgehoben. Auch den Wirkungsgrad von Interventionen und Folgen von Medikamenteneinnahmen versucht man mithilfe der HRV besser zu verstehen. Weiterführend kann „[...] die konsequente Analyse der HRV im (Langzeit)-EKG zur Aufklärung der mit psychischen Erkrankungen assoziierten autonomen Dysregulation und so zur Therapieoptimierung beitragen“ [Birkhofer et al., 2005, S.201]. So korreliert der Schweregrad einer Depression mit dem Ausmaß der HRV-Verminderung. Vielfältige Studien auf dem Gebiet deuten eine erhöhte sympathische Kontrolle der HRV und einen reduzierten vagalen Tonus bei dem Vorliegen einer affektiven Störung an. [vgl. Birkhofer et al., 2005; Stein und Pu, 2012]

Eine genauere Erklärung für das Absinken der HRV gestaltet sich schwierig. Das Fehlen von zentraler Steuerung, reduzierter Rückkopplungsmechanismus zum Nervensystem oder eine Störung der Anpassungsfähigkeit des Herzes an sich sind nur wenige von vielen möglichen Erklärungen. Stein und Pu beschreiben dies ganz passend mit „HRV is a black box with HR as the output. [the reason] cannot be determined“ [Stein und Pu, 2012, S.47]. Wie im Folgendem gezeigt ist die Beobachtung und Quantifizierung der Herzparameter ein vielversprechender Weg zum besseren Verständnis von psychischen Erkrankungen und deren Beziehung zum ANS.

1.2.1 Messung der HRV

Die HRV wird mathematisch durch zwei unterschiedliche Methoden erfasst und dokumentiert. Sowohl die Analyse der zeitbasierten, als auch die der frequenzbasierten Parameter dient dem Studium des Herzrhythmus und so der autonomen kardialen Modulation [Chouchou und Desseilles, 2014]. Grundlage der Rechnungen ist die Erfassung des Herzschlages auf elektrophysiologischer Ebene und die Ausmessung des zeitlichen Intervalls zwischen zwei aufeinanderfolgenden Schlägen. Es wird quasi die Zeit zwischen zwei R-Zacken in Millisekunden angegeben. Während der Messung muss sich der Patient im Sinusrhythmus befinden. Von diesen RR-Intervallen werden aufgetretene Artefakte, sei es durch arrhythmische Ereignisse oder fehlerhafte sensorische Erfassung, die zu abnormalen R-Zacken führen, herausgerechnet, sodass nur noch „Normal to Normal Intervals“ für die weitere statistische Ausarbeitung zur Verfügung stehen. Die weiterführenden Erklärungen orientieren sich stark an [Stein und Pu, 2012].

Zeitbasierte Parameter

Ausgehend von den NN-Intervallen können eine Reihe von statistischen Messwerten erfasst werden. Die gängigsten werden nun kurz erläutert und in Tabelle 1.1 dargestellt. Von größter Bedeutung ist die SDNN (the standard deviation of all NN intervals). Sie kann für die gesamte Aufnahmezeit, nur für einen definierten Abschnitt oder nur für bestimmte Schlafphasen berechnet werden. Die SDANN gibt die Standardabweichung der Durchschnittswerte von 5-minütigen NN-Intervall Sequenzen an.

Sowohl SDNN als auch SDANN reflektieren die HRV über den gesamten Messbereich. Weiterführende Parameter spiegeln kurzfristige Variationen der Herzfrequenz bzw. das Ausmaß der Veränderung der HRV. Die pNN50 gibt die Prozentzahl der Schläge an, bei denen die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken eine Differenz von > 50 ms beträgt und die RMSSD einen Durchschnittswert für das Ausmaß der NN-Intervallvariabilität über einen definierten Zeitraum.

Tabelle 1.1: Zeitbasierte HRV Parameter [nach Stein und Pu, 2012]

MESSWERT	ERKLÄRUNG	BEDEUTUNG FÜR DIE ANALYSE
AVNN (MS)	Mittelwert der NN-Intervalle	
SDNN (MS)	Standardabweichung der NN-Intervalle	Spiegelt die HRV in ihrer Gesamtheit wieder; resistent gegenüber kleinen Fehlmessungen
SDANN (MS)	Standardabweichung der AVNN für 5-minütige Intervalle	Spiegelt vor allem die tagesrhythmische HRV wieder; resistent gegenüber kleinen Fehlmessungen; von geringer Bedeutung während einer PSG
SDNNIDX (MS)	Durchschnittswert der SDNN von 5-minütigen NN-Intervall Sequenzen für einen definierten Zeitraum	Spiegelt kurzfristige HRV wieder; Bedeutung für die Erkennung des Einflusses von SNS und PNS
PNN50 (%)	NN-Intervalle > 50 ms länger oder kürzer im Vergleich zum vorherigen Intervall	Spiegelt vagale Aktivität wieder
RMSSD (MS)	Effektivwert für das Ausmaß der NN-Intervallvariabilität	Spiegelt vagale Aktivität wieder

Frequenzbasierte Parameter

„Frequenzbereichsparameter der HRV zerlegen die Varianz der Herzfrequenz in ihre zu Grunde liegende Komponenten mithilfe der schnellen Fourier-Transformation (FFTs) oder ähnlichen Techniken“ [vgl. S.48 Stein und Pu, 2012, Ü.d.A.]. Neben der Erfassung der NN-Intervallen besteht die Notwendigkeit, dass sich während des Betrachtungszeitraums AVNN und SDNN nicht signifikant verändern. Erleichtert wird dies, indem die Analyse der Parameter nur über kurze Zeitintervalle wie 5 Minuten erfolgt. Tabelle 1.2 fasst die wichtigsten Messwerte zusammen. Von Bedeutung ist dabei, dass die absolute Power die Power in einem bestimmten Frequenzband darstellt und die relative Power den prozentualen Anteil der absoluten Power innerhalb eines Frequenzbandes bezogen auf das gesamte zuvor definierte EEG Spektrum [von Werder, 2014]. Zudem werden die Analysen mit natürlich logarithmisch transformierten Werten durchgeführt.

Tabelle 1.2: Frequenzbasierte HRV Parameter [vgl. Stein und Pu, 2012]

MESSWERT	ERKLÄRUNG	BEDEUTUNG FÜR DIE ANALYSE
TP (MS²)	Totale Power während eines Messzeitraums; bis zu 0,04Hz	Spiegelt die Gesamt-HRV wider
ULF (MS²)	Ultra low frequency power; misst Rhythmen größer als alle 5 Minuten	Spiegelt tagesrhythmische HRV
VLF (MS²)	Very low frequency power; misst Rhythmen zwischen alle 25 Sekunden und alle 5 Minuten; 0.003-0.04 Hz	Spiegelt die Effekte des vagalen- und renin-angiotensin Systems auf die HF wider.
LF (MS²)	Low frequency power; misst HF Rhythmen von 2.5 bis 9 Zyklen/min; Gemittelt über 5-minütige oder kürzere Perioden; 0.04-0.15 Hz	Spiegelt die kombinierten Einflüsse des SNS und PNS wider; Erfasst die Rhythmen des Baroreflexes
HF (MS²)	High frequency power; Erfasst respiratorisch bedingte Veränderungen der HF mit 9 bis 24 Zyklen/min; Gemittelt über 5-minütige oder kürzere Perioden; 0.15-0.4 Hz	Spiegelt die vagale Aktivität wider
LF/HF	LF/HF Mittelwert über 5-minütige oder kürzere Perioden	Vermuteter Messwert für die Reflektion der Balance des SNS und PNS

1.2.2 Definition der HRV-Parameter

ULF: Die ULF spiegelt auf einer Skala von alle 5 min dem Signal der HF zugrunde liegende Periodizität wieder. Bisher schreibt man der ULF eine recht geringe Bedeutung zu. Von Vorteil ist die Resistenz gegenüber Fehlmessungen. Sie wird in der vorliegenden Arbeit keine weitere Bedeutung finden. [vgl. Stein und Pu, 2012]

VLF: Die VLF hat ein Frequenzspektrum von 0.003–0.04 Hz. Sie ist im Gegensatz zu der ULF von klinischer Bedeutung. Die Hemmung des ACE sowie die Gabe von Atropin reduziert die VLF, sodass von einem Einfluss des Renin-Angiotensin-Systems und des PNS auszugehen ist. Auch thermoregulatorische Prozesse und vasomotorische Aktivitäten scheinen die VLF zu beeinflussen. Die Gabe von Beta-blockern wiederum führt zu keinen Veränderungen der VLF, sodass das SNS keine direkte Rolle in der Modulation zu spielen scheint [Taylor et al., 1998]. Studien zeigten, dass reduzierte VLF Werte als Biomarker bei atmungsassoziierten Schlaf-

störungen sowie bei PLM von Bedeutung sein könnten. [vgl. Birkhofer et al., 2005; Stein und Pu, 2012]

LF: Die LF hat ein Frequenzspektrum von 0.04-0.15 Hz. Sowohl SNS als auch PNS scheinen eine Rolle in der Modulation der LF zu spielen. Sie wirkt zum einen auf das Erregungsbild- und Leitungssystem des Herzens und zum anderen auf den Baroreflex¹ [Agelink et al., 2002; Stein und Pu, 2012]. Investigationen zeigten im Vergleich ein Dominieren des SNS Einflusses gegenüber den vagalen Aktivitäten [Elsenbruch et al., 1999]. Bestätigung dafür demonstrieren pharmakologische Studien, in denen Hemmer des Parasympathikus (Atropin) oder des Sympathikus (Betablocker) senkende Wirkung auf die LF hatten [Akselrod et al., 1981; Chouchou und Desseilles, 2014; Pomeranz et al., 1985]. Birkhofer u.a. schildern einen Anstieg der LF bei kognitiver Beanspruchung, Kipptisch-Manöver, Stehen, moderate körperliche Aktivität, positive Emotionen sowie durch leichten Bluthochdruck [Birkhofer et al., 2005].

HF: Die HF hat ein Frequenzspektrum von 0.15–0.4 Hz. Dieses Spektrum scheint überwiegend vagal moduliert zu werden und repräsentiert besonders kurzfristige Veränderungen in der HF. Auch die physiologische respiratorische Sinusarrhythmie wird durch diese Power veranschaulicht, die maximale HF variiert mit der Atemfrequenz [Akselrod et al., 1981; Elsenbruch et al., 1999; Pomeranz et al., 1985]. So wird schon im Bericht der Task Force beschrieben, dass das Frequenzband der HF besonders die Veränderungen der HF während der Atmung widerspiegelt und dabei zentral vom N. vagus angesteuert wird [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996]. Bestätigung dafür fand sich, indem die HF bei Gabe von Atropin, nicht aber bei Gabe von Propranolol², stark absank. Im Gegenzug kommt es zu einer Steigerung der HF während des Tiefschlafes, durch kontrollierte Atmung, Kältereiz im Gesicht und durch rotatorische Reize [Birkhofer et al., 2005; Stein und Pu, 2012]. Von Nachteil ist, dass für eine Auswertung und klinische Nutzung der HF und LF möglichst störungsfreie und fehlerfreie Messungen nötig sind.

LF/HF: Das Verhältnis von LF zu HF wird genutzt, um Aussagen über die Balance des ANS zu erhalten. Besonders in der Schlafforschung versucht man mithilfe dieses Wertes Aussagen über autonome Aktivitäten während der verschiedenen Schlafphasen zu treffen. Obwohl eine Zunahme der LF/HF vom non-rapid eye movement (NREM) zu rapid eye movement (REM) Schlaf, vereinbar mit einer

¹Der Baroreflex wird über Barorezeptoren moduliert und trägt dazu bei, den Blutdruck aufrecht zu erhalten

²nicht selektiver Betablocker

Steigerung der Aktivität des SNS, beobachtet werden konnte, ist dieser Trend für sichere Aussagen nicht kontinuierlich genug. So senkt die Gabe von Betablockern das Verhältnis nicht ab, Herzinsuffizienz und Sport scheinen keinen Einfluss zu haben. Kritisch betrachtet sollte zudem werden, dass bereits LF und HF allein anfällig für Messfehler und Störfaktoren sind und der Quotient somit davon auch betroffen ist. [vgl. Stein und Pu, 2012]

RMSSD und pNN50: Unter regelrechten Bedingungen spiegeln diese beiden Werte die Kontrolle des PNS auf die HF wieder. Warum ist das bei diesen Werten sowie bei der HF der Fall? Wichtig ist dabei die Geschwindigkeit, mit der die jeweiligen Systeme auf die HF einwirken. Die Signalkaskade des PNS über Acetylcholin ist deutlich schneller als die des SNS über Noradrenalin und Adrenalin. Genauso sind RMSSD und pNN50 eher kurzfristige Messwerte bzw. haben eine gute Aussagekraft über kurze Messzeiten. Daraus folgend ist die Veränderung der HF während der Atmung (respiratorische Sinusarrhythmie) mehr auf PNS Signale zurückzuführen, besonders dann, wenn die Atemfrequenz hoch ist. Bei niedriger Atemfrequenz spielt auch das SNS wieder eine Rolle. Problematisch gestaltet sich die Differenzierung zwischen erhöhter HRV auf Grund von RSA oder wegen Fehlmessungen oder sprunghaftem Herzrhythmus. Letztere spiegeln auf bisherigem wissenschaftlichen Stand nicht die Aktivität des PNS wider. [vgl. Stein und Pu, 2012]

TP und SDNN: Die TP spiegelt die HRV über ihre gesamte Messzeit wider und ermöglicht eine Abschätzung der tagesrhythmischen autonomen Funktion.

HRV als Messwert des autonomen Nervensystems

Die drei spektralen Komponenten der HRV, VLF, LF und HF erlauben eine quantitative Einschätzung über die Funktion des ANS [Agelink et al., 2002]. Wie bereits weiter oben erwähnt, dient die HF besonders als peripherer Biomarker für die vagale Aktivität, die im Hirnstamm ihren Ursprung hat, und der Quotient aus LF und HF als Spiegel für die parasympathisch-sympathische Balance [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996]. Als dritter zusammenfassender wichtiger Punkt ist die autonome kardiale Aktivität stark mit der Power der Herzfrequenz im LF Band assoziiert [Chouchou und Desseilles, 2014]. Mithilfe dieser Instrumente konnte z.B. gezeigt werden, dass in den Morgenstunden besonders der Sympathikus auf das Herz einwirkt (LF Komponente ist tagsüber erhöht) und in der Nacht der Parasympathikus (HF Komponente ist erhöht) überwiegt [Ewing et al., 1991]. Weiterführend konnten Bildgebungen des Gehirns zusammen mit elektrophysiologischen Studien zeigen, dass bei der autonomen Kontrolle des Herzens bestimmte kortikale und subkortikale Hirnareale eine besondere Rolle spielen. Die Amygdala, ein Teil

des Gyrus cinguli und die Inselregion erlauben eine Integration von emotionalen, kognitiven und sensomotorischen Inhalten und werden unter dem Begriff „central autonomic network“ (CAN) zusammengefasst. Besonders stark scheint diese Verbindung während des REM, nicht aber während des NREM Schlafes zu sein. [vgl. Beissner et al., 2013; Chouchou und Desseilles, 2014; Critchley und Harrison, 2013]

Die Deutung und Anwendung der HRV Parameter sollte kritisch erfolgen. Die Qualität von Messungen über die Funktion des ANS wird durch den Einsatz von Medikamenten verbessert. Zudem sind einige Messwerte, besonders die aus der Spektralanalyse weniger aussagekräftig, sobald die Frequenz rapide wechselt. „Auch sollte die mathematische Beziehung zwischen HF und HRV berücksichtigt werden (eine Steigerung der HF erniedrigt die HRV und andersherum) und eine mathematische Einstellung (Normalisierung der HF) sollte erfolgen, anstatt die Subjekte mit unterschiedlichen durchschnittlichen HF direkt zu vergleichen“ [S.242 Morgan und Molina Mora, 2017, Ü.d.A.]. Diese Normalisierung erhöht die Interpretationsaussagekraft der HRV Ergebnisse. Neben den beiden vorgestellten gängigen Auswertungsmethoden wird noch an nicht linearen HRV Messwerten geforscht. Auch über die HRT (Turbulenz der Herzfrequenz), welche die Antwort der HF auf Extrasystolen widerspiegelt und eventuell weitere Einblicke über die Funktion des Baroreflexes geben könnte, soll an dieser Stelle nicht weiter berichtet werden. [vgl. Stein und Pu, 2012]

1.2.3 Einflüsse auf die HRV

Geschlecht

Bisherige Studien konzentrierten sich bei der Untersuchung des Geschlechts als influierende Variable in der Bestimmung der HRV auf den Wachzustand. Die Ergebnisse sind nicht vollständig kongruent, tendieren aber in eine ähnliche Richtung. In der Studie „Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)“ zeigte sich unter anderem, dass Frauen eine geringere sympathische Aktivität haben, widergespiegelt durch eine niedrige LF und ein niedriges LF/HF Verhältnis [Liao et al., 1995]. Ergänzend schildern Morgan u.a. eine Vorherrschaft des Parasympathikus mit hoher HF bei Frauen, besonders im direkten Vergleich zu Männern [Morgan und Molina Mora, 2017]. Koenig u.a. gehen noch weiter ins Detail. Nach ihnen haben Frauen eine höhere Herzfrequenz, eine geringe Gesamtvariabilität, veranschaulicht durch SDNN, eine geringere VLF und LF und eine höhere HF. Ihr Resümee: „[...] die autonome Kontrolle des weiblichen Herzes ist durch eine relative Dominanz der vagalen, parasympathischen Aktivität, trotz höherer mittlerer HF, gekennzeichnet, während das männliche Herz durch eine relative sympathische Dominanz, trotz geringer HF, charakterisiert ist,“ [S.145 Koenig et al., 2016, Ü.d.A.]. Im Gegenzug

steigert sich der Vagustonus vom Wachzustand zum Tiefschlaf hin bei Männern mehr als bei Frauen als Zeichen einer stärker ausgeprägten Regulation des Parasympathikus. [vgl. Elsenbruch et al., 1999]

Alter

Der geschlechtsspezifische Unterschied ist altersabhängig. Je älter die Menschen, desto geringer erweist sich diese Differenz. Mit steigendem Alter nimmt die HRV ab, „wobei das Ausmaß der [inversen] Korrelation vom untersuchten Kennwert der HRV abhängig ist“ [S.196 Birkhofer et al., 2005]. Zuerst steigt in der Kindheit die HRV mit zugleich niedriger HF. Ab Eintritt in das Erwachsenenalter sinken HRV, LF, HF und der Sympathikus dominiert über den Parasympathikus [Liao et al., 1995; Morgan und Molina Mora, 2017]. Außerdem zeigt sich bei alten Menschen eine höhere HF und niedrigere HF während des NREM Schlafs als bei jungen [Stein und Pu, 2012].

Adipositas und Sport

Zentrale Adipositas, gemessen durch den Taillenumfang und das Verhältnis von Taille zu Körpergröße, trägt bei jungen Menschen zu einer schlechteren Funktion des ANS bei [Windham et al., 2012]. Laut Rennie u.a. ist physische Aktivität bei Männern mit einer hohen HRV unabhängig vom Alter assoziiert. Die Herzfrequenz in Ruhe ist geschlechtsunabhängig niedriger, je mehr Sport gemacht wird. [vgl. Rennie et al., 2003]

1.2.4 Anwendungsgebiete der HRV

Den Einblick, den die HRV in die Aktivität des ANS gibt, lässt sich auf vielfältige Weise nutzen. Sie hat sich als prädiktiver Biomarker für Morbidität und Mortalität verschiedener Dysfunktionen hervorgetan. Im Folgenden sollen einige ausgewählte Beispiele genannt werden. [vgl. Kleiger et al., 2005]

Generell gesprochen wirkt sich eine hohe HRV prognostisch günstig gegen kardiovaskuläre Erkrankungen aus [Kemp et al., 2010]. Sie ist als Biomarker auf dem Gebiet soweit etabliert, dass Langzeit-Messungen zur Risikoprädiktion hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität bei Postmyokardinfarkt-Patienten und Patienten mit ventrikulärer Arrhythmie genutzt werden [Kautzner et al., 1997; Morgan und Molina Mora, 2017]. Watanabe u.a. zeigten in ihrer Studie, dass die LF/HF der wichtigste Prädiktor für die endotheliale Funktion bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen ist [Watanabe et al., 2013]. Erhöhte Werte dieses Quotienten,

als Zeichen einer gesteigerten sympathischen Aktivität, zeigten zudem eine Assoziation mit dem Auftreten von Komplikationen bei kardial vorbelasteten und auch bei bisher gesunden Patienten. Auch Alkoholismus, Hypertonie, Fettleibigkeit, Diabetes Mellitus und Herzinsuffizienz fördern die Korrelation von niedriger HRV und kardiovaskulärer Morbidität [vgl. Agelink et al., 2002; Borrione et al., 2017]. Im konkreten Fall wurde nachgewiesen, dass eine verringerte HRV der Entwicklung dieser Risikofaktoren vorausgeht und eine Reduzierung der Risiken wiederum mit einer Steigerung der HRV assoziiert ist [Thayer et al., 2010]. In einer Studie mit 900 Postmyokardinfarktpatienten zeigten Kleiger u.a., dass die HRV ein signifikanter Prädiktor für deren Mortalität darstellte [Kleiger et al., 1987].

Eine hohe HRV spiegelt einen generell besseren Gesundheitsstatus dar, indem sie es dem Organismus ermöglicht, besser auf externale und internale Reize zu reagieren. Eine Korrelation wurde außer beim Herz-Kreislauf-System auch bei Krebs- und Immunerkrankungen, Infektionen, Osteoporose und vielem mehr gefunden [vgl. Thayer et al., 2010]. Auch psychischen Krankheiten wie Panikstörungen, Schizophrenie und Alzheimer-Demenz gehen im Langzeit-EKG mit einer verminderte HRV einher [Malaspina et al., 1997; Birkhofer et al., 2005]. PLM, schlafgestörtes Atmen und Schlaflosigkeit und deren Auswirkung auf den Körper sowohl während der Nacht als auch während des Tages stehen derzeit im Gegenstand der Forschung. Der Nutzung der HRV bei Schlafuntersuchungen ist im Folgenden noch ein Unterkapitel gewidmet. [vgl. Stein und Pu, 2012]

1.2.5 Die Depression und die HRV

Das Einhergehen von kardiovaskulären Erkrankungen und Depression ist schon seit vielen Jahren bekannt. Bereits wenige depressive Symptome erhöhen bei kardial vorerkrankten Patienten deutlich die Wahrscheinlichkeit für einen plötzlichen Herztod [Carney et al., 2001; Barefoot et al., 1996]. Der Anteil der Postmyokardinfarktpatienten, die eine schwere depressive Episode (MDD) entwickeln, wird auf 15 - 40% geschätzt, für leichte Depressionen ist er noch höher [Frasure-Smith et al., 1995; Kemp et al., 2010; Williams, 2011]. In schweren Fällen einer Depression und Fällen vom melancholischen Typ scheint diese Assoziation besonders stark zu sein. Eine mögliche Erklärung dafür liegt in der Dysfunktion des ANS [Borrione et al., 2017]. Die reduzierte HRV wird bei MDD pathogenetisch vor allem durch eine verminderte vagale Kontrolle des HF herbeigeführt [Carney et al., 2002]. Das bedeutet, dass das PNS in seiner Rolle als Modulator der Stressvulnerabilität und Stressreaktivität gestört ist [W.Porges, 1995].

Studien beobachteten eine hohe sympathische, in Form eines hohen LF/HF Quotienten und eine niedrige parasympathische Aktivität bei Patienten mit MDD [Kemp

et al., 2010]. Die gestörte autonome Flexibilität sowohl bei MDD als auch bei HKL-Erkrankungen wird durch eine reduzierte Gesamt-HRV, eine erhöhte Ruhe-HF und ein niedriges Valsalva-Verhältnis³ widergespiegelt [vgl. Borriane et al., 2017]. Der Einfluss dieser Parameter auf die autonome Flexibilität ist unterschiedlich stark. Je massiver die MDD und je länger eine Episode bereits anhalten, desto klarer der Unterschied in den Parametern im Vergleich zu nicht depressiven Kontrollprobanden [Agelink et al., 2002; Birkhofer et al., 2005]. Eine Untersuchung der einzelnen Symptome einer Depression bzw. der verschiedenen Typen zeigte, dass besonders die Symptomgruppe Suizidalität, Schuldgefühle und depressive Verstimmung durch das LF/HF Verhältnis gekennzeichnet ist und Konzentrationsstörungen, Gefühlslosigkeit und Mattigkeit vor allem die LF beeinflussen. So scheinen einige, bei weitem aber nicht alle Untersymptome einer Depression mit der HRV zu korrelieren [Borriane et al., 2017]. Akzeptiert man nun auf der einen Seite, dass ein Dominieren des Sympathikus mit hohen Wahrscheinlichkeiten für kardiale Arrhythmien und dem Auftreten von Herzinsuffizienz einhergeht und dass auf der anderen Seite vagale Aktivität kardioprotektiv wirkt, ist die logische Schlussfolgerung, dass bei Krankheiten wie der schweren depressiven Episode, die diese autonomen Verschiebungen mit sich bringen, mit einer erhöhten Sterblichkeit aufgrund von kardialen Ereignissen zu rechnen ist. [vgl. Agelink et al., 2002]

In weiterführenden Untersuchungen analysierte man, inwieweit sich die gefundenen Ergebnisse auch im Schlaf reproduzieren lassen. Es zeigte sich, dass eine reduzierte kardiovagale Kontrolle gehäuft bei Patienten mit Schlafstörungen wie Insomnie oder dem chronischen Müdigkeitssyndrom auftrat [Beaumont et al., 2012; Tobaldini et al., 2013]. Eine hohe Kontrolle lag hingegen bei subjektiv gutem Schlaf vor. Werner u.a. beschreiben, dass die kardiovagale Kontrolle gemessen im Wachzustand dabei ein zuverlässigerer Prädiktor für die Schlafqualität ist, als gemessen während des Schlafs an sich [Werner et al., 2015].

Einfluss von antidepressiver Therapie

Einen wichtigen Beitrag lieferten Dalack und Roose mit der Erkenntnis, dass eine reduzierte HRV bei MDD unter antidepressiver Therapie in einer 24h-Ableitung auch ohne begleitende Herzerkrankung vorliegen kann [Dalack und Roose, 1990]. Später konnte dieser Befund auch bei untherapierten Patienten bestätigt werden [vgl. Birkhofer et al., 2005; Agelink et al., 2002]. Damit wird deutlich, dass eine geminderte HRV bei depressiven Patienten nicht ausschließlich der Wirkung einer antidepressiven Therapie zuzuschreiben ist. Bei der Testung verschiedener Antidepressiva in Verlaufsuntersuchungen konnte eine „Erholung“ bzw. Steigerung der

³Das Valsalva Verhältnis ist ein Messwert, der die Antwort der Herzfrequenz auf Veränderungen im Blutdruck beschreibt [Begum und Loni, 2015].

HRV parallel zur Besserung der Befindlichkeit demonstriert werden. Amitriptylin war dabei das hervorstechende Therapeutikum der Wahl. Dies verwundert nicht, da bei trizyklischen Antidepressiva ein anticholinergischer und adrenerger Effekt bekannt ist [vgl. Kemp et al., 2010]. So versuchte man bereits diese Verbindung auszunutzen und verschrieb Antidepressiva prophylaktisch bei Postmyokardinfarkt-Patienten. Weitere Studien dazu zeigten aber keine Besserung in Bezug auf Auftreten von langanhaltenden Depressionen, kardiovaskulärer Prognose und Sterblichkeit. Trizyklische Antidepressiva erwiesen sich sogar als mögliche Katalysatoren in Bezug auf die Sterblichkeit bei Z.n. Myokardinfarkt. Ein Myokardinfarkt ist daher eine starke Kontraindikation für den prophylaktischen Einsatz trizyklische Antidepressiva. [vgl. Zimmermann-Viehoff et al., 2014; Zuidersma et al., 2013]

Der bisherige Statusbericht des derzeitigen Forschungsstands konzentriert sich auf die positiven Erkenntnisse. Es dürfen jedoch einige Punkte in der Gesamtbeurteilung nicht außer Acht gelassen werden. Die Richtung der Kausalitätskette zwischen dem Auftreten von Depressionen, Dysfunktionen im ANS und Veränderungen der HRV ist oftmals schwer nachzuvollziehen. Weiterhin zeigte sich in einer Studie von Virtanen u.a., dass einzelne Symptome einer Depression, wie z.B. Somatisierung nicht mit der HRV assoziiert sind [Virtanen et al., 2003]. Auch erläutert Kemp u.a., dass eine Reihe von antidepressiven Medikamenten wie SSRI oder Mirtazapin zu keinem Anstieg der HRV führte, obwohl es zu einer Symptomlinderung der Depression kam [Kemp et al., 2010]. Brunoni u.a. erweitern dies noch auf mangelnde HRV-Antwort auf nicht medikamentöse Therapieansätze [Brunoni et al., 2013]. Die Assoziation Antidepressivum und HRV-basierter kardioprotektiver Effekt ist also umstritten. Auch bei depressiven Patienten ohne HKL-Erkrankung fanden sich keinerlei Unterschiede in der HRV oder nur unter bestimmten äußeren Umständen, wie z.B. während eines Valsalva-Manövers oder nur bei sehr schweren Depressionen. Manche Studien fanden sogar eine Erhöhung der zeit- und frequenzbasierten HRV-Parametern bei depressiv Erkrankten. Die Diversität der Studienkonstellationen könnte ein Grund dafür sein, dass unterschiedliche Forschungsgruppen zu abweichenden Ergebnissen kommen. Heterogenität der Studiengröße, Selektion der Teilnehmer, Analyse und Berichterstattung der verschiedenen HRV Parameter und Verwechslungen von Medikamenten sind dabei nur ein paar Möglichkeiten [vgl. Birkhofer et al., 2005; Kemp et al., 2010]. Man sieht somit, dass trotz vieler Studien noch Unklarheiten bestehen. In der eigenen Studie wurde angestrebt, dem mit klaren Strukturen innerhalb des Studiendesigns und den Fragestellungen zu begegnen.

1.3 Das Elektrokardiogramm

Für die Datengewinnung waren im Grunde nur zwei Messmethoden von entscheidender Bedeutung. Zum einen die Ermittlung der Herzaktion mittels des Elektrokardiogramms und zum anderen die Zuordnung der Herzaktion zu den verschiedenen Hirnaktivitätszuständen mittels der Polysomnografie. An dieser Stelle soll kurz auf die Gewinnung der Messwerte zur weiteren Bestimmung der HRV-Parameter mittels des EKGs eingegangen werden.

„Das EKG ist eine nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Erfassung von Rhythmus, Frequenz und Lage des Herzens. [Zudem] können Störungen der Erregungsbildung, -ausbreitung und -rückbildung, lokale Mangeldurchblutung oder Schädigung der Herzmuskulatur festgestellt werden“ [vgl. S.83 Behrends et al., 2012]. Änderungen des Membranpotenzials an der Herzmuskelzelle während eines Aktionspotenzials werden an der Körperoberfläche mithilfe von Elektroden gemessen. Der elektrische Impuls wird dabei normalerweise im Sinusknoten gebildet, der damit der natürliche Impulsgenerator ist [Trappe und Schuster, 2017].

Im EKG werden den elektrischen Phänomenen von Erregungsaus und -rückbildung einzelne Zacken und Wellen zugeordnet, wobei ein positiver Ausschlag in der Ableitung die Richtung von erregtem zu nicht erregtem Bereich widerspiegelt. ([vgl. Trappe und Schuster, 2017] Von Relevanz ist besonders die Ermittlung der Herzfrequenz. Sie wird in Herzaktionen/Minute angegeben und liegt regulär bei 50-100/min. Eine Herzaktion wird in der Regel dadurch definiert, dass auf eine P-Welle ein QRS-Komplex folgt und ihre Dauer auf die Zeit, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken liegt, festgelegt.

Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die Herztätigkeit

In der Steuerung der Herzaktion spielen Sympathikus und Parasympathikus die entscheidenden Rollen. Der Sympathikus innerviert größtenteils mittels des Neurotransmitters NA sämtliche Anteile des Herzens und führt zu einer Steigerung der Kontraktilität, Frequenz, Erregungsgeschwindigkeit und der Relaxationsgeschwindigkeit. Sein Gegenspieler innerviert mittels ACh über den Nervus Vagus den Sinusknoten, AV-Knoten und die Vorhöfe. Eine Aktivierung des Parasympathikus führt zu einer Minderung der Herzarbeit [Behrends et al., 2012]. Die Veränderung der Herzfrequenz und ihrer Variabilität ist somit eine einfach durchzuführende Untersuchung, die Aussagen über den Einfluss des zentralen Nervensystems auf die Herzaktion zulässt [Birkhofer et al., 2005].

1.4 Schlaf

Eines der kardinalen Symptome der Depression ist ein gestörter Schlaf. Etwa 80% der Betroffenen klagen über Schlafprobleme in Form von Insomnien, und 15-35% davon berichten, an Tagesmüdigkeit zu leiden [Armitage, 2007].

1.4.1 Schlafarchitektur

Jahrtausendlang wurde der Schlaf als rein passiver Zustand verstanden. Schulz beschreibt die Entwicklung des Nachdenkens über und die wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Schlaf von der Zeit der Aufklärung bis heute [Schulz, 2010]. Erläutert werden die ersten Theorien über die Träume von Jean Henri Samuel Formey im Jahr 1746 sowie Abhandlungen junger Ärzte wie Wolf Davidson über die Phänomene des normalen Schlafs und seiner Störungen bis hin zu Beiträgen von Johannes Müller und Carl Westphal. 1953 lieferten Aserinsky und Kleitman mit der Entdeckung des REM-Schlafes den nächsten wichtigen Meilenstein zu der Erkenntnis: Schlaf ist kein homogener Zustand [Aserinsky und Kleitman, 1953].

Untersuchungen mittels PSG zeigen unterschiedliche Aktivitätsmuster des Gehirns, der Atem- und Herzfrequenz, der Augenbewegung und des Muskeltonus, zum einen während des Übergangs vom Wachzustand in den Schlaf und zum anderen auch zwischen den verschiedenen Schlafstadien [Saper et al., 2010]. Grundsätzlich werden der NREM- und REM-Schlaf voneinander unterschieden. Weitergehend wird der NREM-Schlaf in Leichtschlaf und Tiefschlaf unterteilt [Hobson, 1969].

Während des Einschlafens wechselt das EEG von hochfrequenten Wellen mit niedriger Amplitude zu langsameren Wellen mit höherer Amplitude [Saper et al., 2010]. Laut Carskadon u.a. beginnt der Schlaf mit NREM und wechselt dabei vom Leichtschlaf zum Tiefschlaf [Carskadon und Dement, 2011]. Nach ca. 80-100 Minuten tritt meist die erste REM-Periode auf. Über eine Nacht hinweg werden üblicherweise vier bis fünf 90-minütige Zyklen durchlaufen, in denen sich nun NREM- und REM-Phasen abwechseln. In der ersten Nachthälfte überwiegt innerhalb des NREM-Schlafs der Tiefschlaf (englisch: Slow Wave Sleep (SWS)), wohingegen in der zweiten Nachthälfte die REM-Phasen länger werden und sich mit Phasen des leichteren Schlafs abwechseln [Carskadon und Dement, 2011]. Nicht außer Acht sollten die alters-, krankheits- und medikamentös bedingten Unterschiede zwischen den einzelnen Individuen gelassen werden, die sich besonders auf den Zeitpunkt der Schlafphasen und deren jeweilige Dauer während einer Nacht beziehen [Armitage, 2007; Saper et al., 2010]. So nimmt in höherem Alter der Tiefschlaf ab und es kommt zu häufigerem Erwachen während der Nacht. [vgl. von Werder, 2014]

1.4.2 Klassische Schlafparameter

Den Goldstandard zur Einteilung der Schlafstadien liefert seit dem Jahr 2007 die AASM. Nach ihr werden folgende klassischen Schlafparameter unterschieden [Rodenbeck, 2013]:

- Stadium W (wach)
- Stadium N1 – transienter Leichtschlaf (NREM 1)
- Stadium N2 – stabiler Leichtschlaf (NREM 2)
- Stadium N3 – Tiefschlaf (NREM 3 + NREM 4)
- Stadium R – REM- bzw. Traumschlaf (REM)

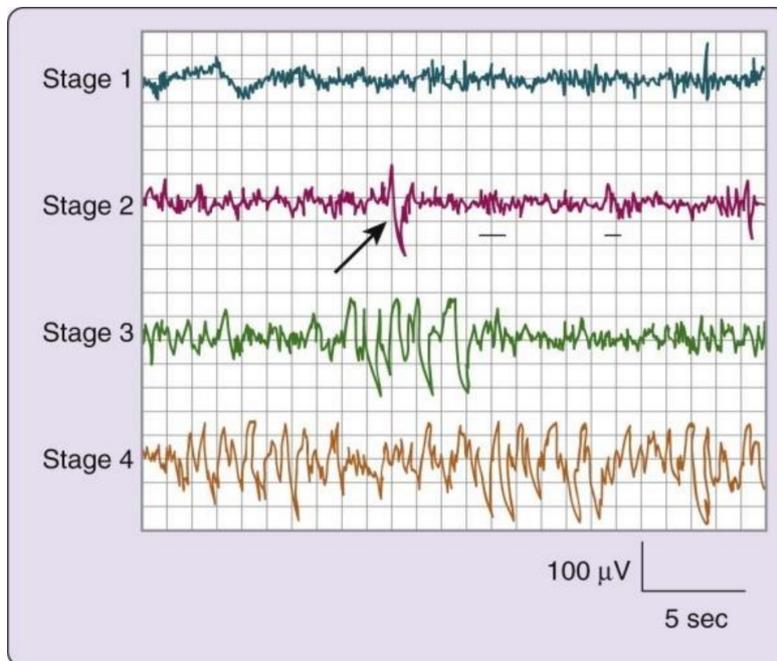


Abbildung 1.1: Die Stadien des NREM Schlafs einer 19-jährigen, weiblichen Testperson. Der Pfeil zeigt auf einen K-Komplex und die unterstrichenen Segmente heben die Schlafspindeln hervor. [Carskadon und Dement, 2011]

Stadium W

Von einem Wachzustand spricht man, wenn mindestens 50% einer Epoche aus α -Wellen 8–13 Hz oder schnelleren bestehen. Auch bei Lidschlägen mit geschlossenen oder offenen Augen, im lesenden Zustand oder bei unregelmäßigen zusammengehörenden Augenbewegungen bei normalem oder hohem Muskeltonus im Kinn-EMG wird von einem Wachzustand gesprochen. In dieser Phase zeigt sich bei geschlossenen Augen eine sinusförmige Alpha-Aktivität im EEG über okzipitalen Regionen. Beim Öffnen der Augen schwächt sich diese Aktivität ab und ein Muster aus Alpha und Beta-Frequenzen dominiert das EEG. [vgl. Rodenbeck, 2013]

Stadien N1 und N2

Sobald der α -Rhythmus abschwächt und in mindestens 50% einer 30-sekündigen Epoche durch niedrigamplitudige gemischtfrequente (4–7 Hz = Theta-Aktivität) Aktivität ersetzt wird und zudem eine Abschwächung der Muskelaktivität vorliegt, spricht man von N1. „Unter normalen Umständen beginnt der Schlaf bei normalen Erwachsenen mit NREM Schlaf“ [S.4 Carskadon und Dement, 2011, Ü.d.A.]. N1 zählt dabei wie N2 zum Leichtschlaf. Weiterhin zählen zu möglichen Kennzeichen von N1 langsame Augenbewegungen und Vertexzacken, welche langsame, biphasische Wellen mit hoher Amplitude sind, die singulär im α -Rhythmus eingestreut sind. Als wesentliches Kennzeichen von N2 zählen abgrenzbare Abfolgen von bauchigen Wellen im Bereich von 12–14 Hz mit einer Dauer von mindestens 0.5 Sekunden, sogenannte Schlafspindeln, und K-Komplexe⁴ ohne assoziiertes Arousal⁵. In der Regel sind während N2 keine Augenbewegungsaktivitäten zu sehen. Das Ende von N2 wird nach AASM entweder durch den Übergang in W, N3 oder R, durch ein Arousal mit und ohne zeitlichen Zusammenhang mit einem K-Komplex oder durch das Auftreten einer größeren Körperbewegung, gefolgt von langsamen Augenbewegungen terminiert. [vgl. Rodenbeck, 2013]

Stadium N3

N3 zählt zum Tiefschlaf und ist von einer langsamen Delta-Aktivität 0.5–2 Hz mit einer Amplitude von $> 75 \mu\text{V}$ gekennzeichnet. Mindestens 20% der Epoche müssen aus diesen δ -Wellen bestehen. Das Amplitudenkriterium gilt für alle Altersgruppen. Auf Grund der niederfrequenten Wellen wird dieses Stadium auch als

⁴Bei einem K-Komplex handelt es sich um eine scharfe Welle mit zunächst negativem Ausschlag, gefolgt von einer positiven Komponente und die die Gesamtdauer von maximal 0.5 Sekunden nicht überschreitet

⁵Folgt nach maximal einer Sekunde auf einen K-Komplex eine Muskeltonuserhöhung im EMG, so spricht man von einem arousal-assoziierten Ereignis und die vorliegende Epoche ist als N1 zu klassifizieren.

SWS bezeichnet [vgl. Rodenbeck, 2013]. Abbildung 1.1 stellt die NREM Stadien im Überblick dar und Abbildung 1.2 hebt den Unterschied der Schlafarchitektur zwischen depressiv erkrankten Patienten und gesunden Probanden hervor.

Stadium REM

Besonders in der zweiten Hälfte der Nacht treten REM-Perioden auf. Nach Rechtschaffen und Kales sind ein niederamplitudiges und gemischtfrequentes EEG ähnlich dem N1, ein niedriger Muskeltonus und eine schnelle irreguläre Augenbewegung (<500ms) die Grundvoraussetzungen für REM Schlaf [Hobson, 1969]. Vor diesen charakteristischen Augenbewegungen zeigen sich oft Sägezahnwellen⁶. Zudem lässt sich der REM-Schlaf noch in den tonischen und den phasischen REM gliedern. Während des tonische REM Schlafs fehlen die impulsiven scharfen Augenbewegungen, er liegt dann vor, wenn ihm eine phasische REM-Epoche vorrausging und anschließend für 30 Sekunden keine scharfen Augenbewegungen im EOG auftreten [Rodenbeck, 2013].

1.4.3 Zusammenführung HRV, Depression und Schlaf

Seit den 60er Jahren wurden weit über 1500 Artikel über die Zusammenhänge zwischen Schlafstörungen und der Depression veröffentlicht. Gestörte Schlafkontinuität, verfrühtes morgendliches Erwachen, Abnahme des SWS, verkürzte REM-Latenz, erhöhte Dauer der ersten REM-Periode und Dichte des REM-Schlafes⁷ scheinen dabei von Bedeutung zu sein. Die Ausprägung der Schlafstörung korreliert dabei positiv mit der Stärke der Depression [Armitage, 2007; Palagini et al., 2013]. Die Krankheit und der Schlaf stehen in direkter Wechselwirkung. So sahen bereits Reynolds u.a. den Zusammenhang zwischen gestörtem Schlaf und dessen Auswirkung auf verschiedene hormonelle Regulationsmechanismen im Körper und dem damit verbundenem Auftreten und Intensität von affektiven Störungen [Reynolds und Kupfer, 1987]. Ob nun die Krankheit mehr den Schlaf oder der gestörte Schlaf mehr die Krankheit beeinflusst und inwiefern Genetik, Alter, Geschlecht etc. eine Rolle spielen, ist immer wieder Gegenstand von Diskussion und Forschung. Man kann feststellen, dass gestörter Schlaf sowohl Symptom, als auch Risikofaktor der Depression ist.

Mit Hilfe der HRV, kann der Schlaf in Bezug zu den Steuerungsmechanismen des autonomen Nervensystems gebracht werden. So ist der NREM Schlaf im Vergleich zum Wachzustand durch ein erniedrigtes LF/HF Verhältnis gekennzeichnet und

⁶Sägezahnwellen sind scharf umrissene oder dreieckige, gezahnte Wellen mit einer Frequenz von 2–6 Hz

⁷Frequenz der schnellen Augenbewegungen pro REM Periode

1.4. Schlaf

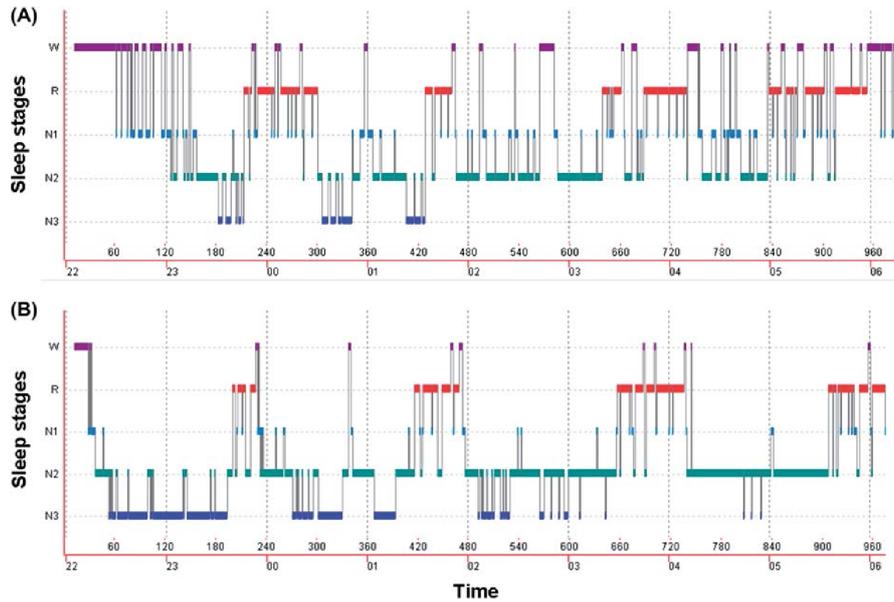


Abbildung 1.2: Schlafprofil eines depressiven Patienten (A) und eines gesunden Probanden (B). In Profil A sind die Kennzeichen eines gestörten Schlafs bei Depression (gestörte Schlafkontinuität, verringerter SWS, verkürzte REM Latenz und verlängerte erste REM Periode) erkennbar. Die Abkürzungen sind W = wake; R = REM sleep; N1 = NREM1; N2 = NREM2; N3 = NREM3 (SWS). [Wichniak et al., 2013]

deutet damit eine vagale Vorherrschaft an. Passend dazu sind der REM Schlaf und der Wachzustand im Gegensatz mit einer Erhöhung des LF/HF Verhältnisses assoziiert, entsprechend einer sympathischen Dominanz. Neben der verstärkten sympathischen spielt hierbei die Abnahme der vagalen Aktivität eine Rolle. Bei Männern ist dieses Phänomen ausgeprägter als bei Frauen. [vgl. Elsenbruch et al., 1999] Ähnliches beschreiben Stein und Pu damit, dass die HF und die HRV in den Schlafstadien N1, N2 und N3 geringer als während des REM-Schlafes ist [Stein und Pu, 2012]. Wie auch schon in vielerlei anderer Hinsicht ähnelt also hier der REM Schlaf dem Wachzustand in besonderer Hinsicht.

Während des Wachzustandes korrelieren hohe Werte im HAM-D, als Anzeichen einer Depression und vagale HRV Parameter negativ. Je stärker die depressive Symptomatik, desto niedriger die Modulation kardiovaskulärer Aktivität wie die HRV und desto höher sympathische Kennwerte wie die LF/HF [Agelink et al., 2002]. Es erscheinen damit mehrere Aussagen von Bedeutung:

- Die Depression geht mit einer verringerten REM-Latenz, erhöhter Dauer der ersten REM-Periode, erhöhten REM-Dichte und Abnahme des SWS und Stadium 2 einher.
- Die Schlafkontinuität wird im Sinne einer erhöhten Schlaflatenz und erniedrigter Schlaffeffizienz gestört.
- Der NREM Schlaf steht unter vermehrter Kontrolle des parasympathischen, der REM Schlaf unter Kontrolle des sympathischen Nervensystems.
- HRV und HR nehmen im SWS und N2 ab und während des REM Schlafs zu.

1.5 Die Polysomnografie

„Das Grundinstrument und die Referenz der schlafmedizinischen Diagnostik im Schlaflabor ist die überwachte kardiorespiratorische Polysomnografie, nach heute gängiger Übereinkunft kurz als Polysomnografie (PSG) bezeichnet“ [S.7 Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, 2017]. Im Jahr 1968 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Rechtschaffen und Kales eine Methode zur Erfassung und Auswertung verschiedener Schlafstadien. Dieser Vorschlag, der auf der simultanen Ableitung von mindestens 2 EEG, 2 EOG und einem 2-kanaligen mentalen oder submentalen EMG basierte, war die Geburtsstunde der modernen Polysomnografie [Hobson, 1969; Rodenbeck, 2013]. Erst knapp 40 Jahre später legte die

Tabelle 1.3: Empfohlene Kanäle zur kardiorespiratorischen Polysomnografie. Angegeben sind die zu untersuchende Funktion, die dazugehörigen Biosignale, die notwendige Technik und ihre technischen Spezifikationen bezogen auf die optimale Abtastrate und die Filtereinstellungen. [Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, 2017]

FUNKTION	PARAMETER	TECHNIK	ABTASTRATE (HZ)	FILTER (HZ)
SCHLAF	EEG, EOG	Elektroden	500	0.3–35
	EMG	Elektroden	500	10–100
ATMUNG	Atemfluss	Staudruck, Thermistor	100	0.1–15
	Atmungsanstrengung	Induktions-Plethysmographie	100	0.1–15
	Sauerstoffsättigung	SaO ₂	25	-
	Kohlendioxid	tcPaCO ₂	25	-
	Schnarchen	Mikrophon	500	-
KARDIAL	EKG	Elektroden	500	0.3-70
BEWEGUNG	EMG M. tibialis	Elektroden	500	10-100
	Körperposition	Lagesensor	1	-
	Video	Videokamera	5	-

American Academy of Sleep Medicine (AASM) im Jahr 2007 ein weiteres überarbeitetes Manual vor, welches nun ca. alle 2 Jahre neu aktualisiert veröffent-

licht wird [Iber et al., 2007]. Die Erweiterung und Standardisierung des Manuals lässt nun weniger Spielraum für subjektive Interpretationen der Schlafstadien zu. Folgende Regeln müssen demnach bei der Erstellung einer PSG beachtet werden [Rodenbeck, 2013]:

- definierte Epochendauer von 30s und Vorgabe der PSG-Parameter, Ausstattung digitaler PSG-Geräte, PSG-Bildschirmanzeige und die digitale Auswertung von PSG-Daten
- vorgegebene Einstellungen für Filter und Empfindlichkeiten sowohl für die klassischen Schlafparameter als auch für die Atemkanäle und die Muskelaktivität
- Vorgabe der Parameter, die im PSG Bericht berechnet und angegeben werden sollen, wobei die Berechnungsweise vorgegeben ist
- zwingende Darstellung der PSG-Geräte, welche Epochen computerisiert und welche manuell ausgewertet wurden

In Tabelle 1.3 werden die Parameter, die in einer klassischen PSG gemessen werden, dargestellt. Mithilfe dieser Daten ist es möglich die physiologischen Signale aufzuzeichnen, die zu einer quantitativen Bewertung des Schlafes, der Schlafstörungen und der mit dem Schlaf assoziierten Erkrankungen gemäß ICSD-3 erforderlich sind (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, 2017). Die Hirnaktivität kann in die Stadien Wach, REM, N1, N2 und N3 eingeteilt werden.

1.6 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit soll in Anbetracht des oben dargestellten Stands der Forschung dabei helfen, folgende offene Fragen zu klären bzw. Lücken zu schließen. Wie kann man die Diagnostik der Depression objektiver und gezielter gestalten? Wie verhält sich die HRV im Schlaf bei allein an einer Depression erkrankten Menschen ohne kardiale Vorbelastung und antidepressiver Therapie? Inwieweit spielen berichtete Störfaktoren wie Geschlecht und Alter eine Rolle?

Hypothesen

Die grundlegenden Hypothesen dieser Arbeit sind wie folgt:

Nullhypothese I: Es gibt keinen signifikanten Unterschied in den Werten der HRV-Parameter im Schlaf zwischen gesunden Probanden und an einer Depression erkrankten unmedizierten Patienten.

Nullhypothese II: Die HRV zeigt zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede, weder bei Patienten noch bei gesunden Probanden.

2 Material und Methoden

Der im folgenden beschriebene Studienablauf in Sinne der Probanden- und Patientenrekrutierung, Durchführung der Messungen und Tests mit Auswertungen wurde im gleichen Umfang von mir selbst und zwei weiteren Doktoranden getragen. Somit geht die vorliegende Dissertation aus einer gemeinsamen Studie mit Frau Lisa Müller und Herrn Marius Etzel hervor. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit widmet sich die von Frau Müller der Theta-Aktivität depressiv erkrankter Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Der Vergleich wurde nach einer Therapiewoche gezogen und zudem auch die Veränderungen innerhalb dieses Zeitraumes bei Respondern und Non-Respondern untersucht. Herr Etzel analysierte auch die HRV, jedoch im direkten Vergleich von Patienten mit Depressionen ohne medikamentösen Einfluss zu den gleichen Patienten nach einwöchiger Einnahme eines Antidepressivums. Beide Dissertationen befinden sich momentan in Vorbereitung.

2.1 Untersuchungskollektiv

Für unsere Studie wurden sowohl Patienten als auch gesunde Probanden benötigt. Für die Patienten galten feste Einschlusskriterien.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Eine sicher diagnostizierte depressive Episode im Rahmen einer rezidivierenden Depression oder eine Erstmanifestierung
- Auf der HAM-D musste ein Wert ≥ 14 erreicht werden entsprechend dem Kriterium für eine mittelschwere Depression [Hamilton, 1960]
- Ein zweiter Psychiater musste die erste Diagnose bestätigen
- Die Patienten mussten sich dazu bereit erklären, sich während der Studienteilnahme in die Behandlung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie zu begeben und für mind. 4 Wochen ein Antidepressivum einzunehmen.

Insgesamt 133 Teilnehmer wurden auf diese Weise in die Studie aufgenommen. Für die Auswertung relevant waren jedoch nur $n=69$. Für diese Auswahl spielten mehrere Faktoren eine Rolle. Neben messtechnisch begründeten Verunreinigungen, wie z.B. durch schlechte EKG - oder EEG-Qualität, positivem Drogenscreening, neu diagnostizierten Schlafstörungen oder sonstigen schweren Erkrankungen, war auch der Widerruf der Studienteilnahme durch die Patienten ein Grund. Abbrüche oder verfrühte Ausschlüsse beruhten auch auf einem eigenständigen Absetzen der antidepressiven Medikation der Patienten oder der Ablehnung der zweiten Untersuchungsphase im Schlaflabor bzw. der MRT-Untersuchung. Jegliche Untersuchung der Patienten und Probanden fand am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München statt.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Vor Einschluss der Probanden in die Studie musste sichergestellt sein, dass sie sich als gesunde Match-Partner eignen und möglichst wenige Störfaktoren in die Messungen einbringen. Besonders der normale Schlafrhythmus sollte nicht beeinflusst sein. Ausschlusskriterien waren

- aktuelle oder frühere psychische Erkrankung der Probanden, deren Eltern oder deren Geschwister
- Nachtarbeit und Langstreckenflug innerhalb der letzten 3 Monate
- Schlafstörungen innerhalb der letzten 3 Monate wie Schlafapnoe-Syndrom, Restless-Legs-Syndrom (RLS), Periodic Leg Movements (PLM), Narkolepsie, REM-Schlafverhaltensstörung
- regelmäßige Medikamenteneinnahme (außer hormoneller Verhütung bei Frauen)
- akut laufende antidepressive Medikation
- vorliegen von akuten oder chronischen schwerwiegenden Erkrankungen, welche die HRV beeinflussen.
- hoher Alkoholkonsum oder extrem hoher Kaffeekonsum
- mehr als 5 Zigaretten pro Tag
- akute oder chronische Erkrankungen
- Platzangst

- Schwangerschaft, Stillzeit
- schlechte Deutschkenntnisse
- Drogenkonsum in den letzten 2-3 Monaten
- Tattoos mit Metall, Cochlea-Implantat, Herzschrittmacher oder Metalle im Körper

Die Patienten mussten die gleichen Kriterien aufweisen, wobei die Depression, ohne psychotische Symptome oder akute Suizidalität als psychische Erkrankung zusätzlich sichergestellt sein musste. Auch eine Suchterkrankung oder Persönlichkeitsstörung war ein Ausschlusskriterium.

2.2 Untersuchungsablauf

Zuerst erfolgte die Aufklärung über die Studie, und die Einwilligungserklärung musste unterschrieben werden. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Med. Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Das weitere Vorgehen unterschied sich zwischen Patienten und Probanden.

2.2.1 Bei Patienten

Vorbereitung

Voraussetzung für die Teilnahme war ein Wert von mindestens 14 Punkten auf der HAM-D-Skala am Tag 1. Die Einstufung wurde am 7. und am 28. Tag nach Beginn der Medikamenteneinnahme wiederholt. Wichtig war, dass die Patienten zu diesem Zeitpunkt kein Antidepressivum einnahmen. Die Abschlusseinstufung am 28. Tag kennzeichnete das Ende der Studie für den jeweiligen Patienten.

Es erfolgte zuerst die weitere Abklärung der Depression, um mögliche organische Ursachen und schwerwiegende kardiologische Nebenerkrankungen auszuschließen. Dafür wurden die Patienten mittels EKG, EEG und cMRT vor Ort am Institut untersucht. Des Weiteren wurden über den 28-tägigen Verlauf der Studie dreimal Blut von den Patienten entnommen. Die erste Abnahme stand hierbei gleich zu Beginn im Rahmen der Aufnahme und der Abklärung von Co-Erkrankungen. Die zweite und dritte Blutentnahme fand nach der ersten und vierten Therapiewoche statt und diente der Kontrolle des Serumspiegels des eingesetzten Antidepressivums. Zum Abschluss der Voruntersuchung wurde noch eine Urinprobe entnommen, unter anderem, um auf eine Drogeneinnahme in den letzten Monaten zu testen.

Untersuchungsdurchgang

Die Patienten verbrachten zweimal zwei Nächte im Schlaflabor, zuerst vor Beginn der Therapie, sobald wie möglich nach Aufnahme in die Studie, der zweite Durchlauf nach einer Woche Medikamenteneinnahme. Während dieser Nächte wurde jeweils eine Polysomnografie abgeleitet. Die Patienten schliefen in einem abgetrennten Einzelzimmer unter möglichst geringen akustischen Störungen. Das Licht wurde konstant um 23 Uhr abends ausgemacht und die Patienten wurden dazu angehalten, sich nun Schlafen zu legen. Geweckt wurden alle Teilnehmer um 7 Uhr morgens.

Die erste Untersuchungsnacht jedes Abschnitts diente dazu, etwaige bisher nicht detektierte Schlafstörungen aufzudecken und die Patienten an die Umgebung und

2.2. Untersuchungsablauf

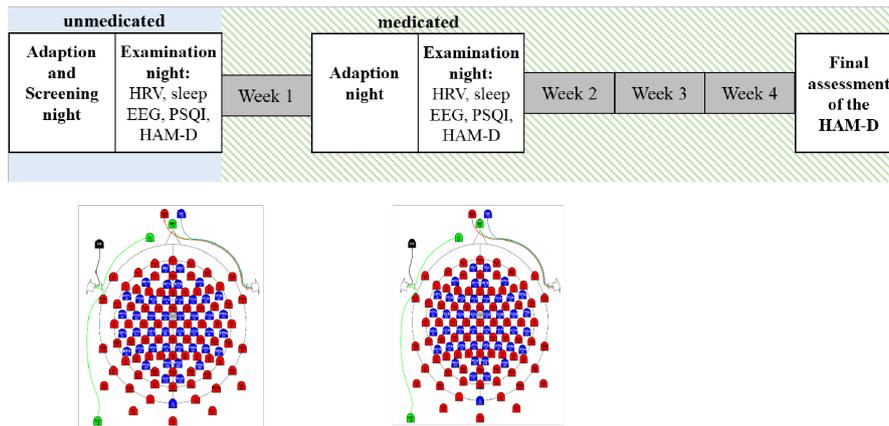


Abbildung 2.1: Ablauf der Studie: Dargestellt ist die Messung der HRV Parameter, EEG, HAM-D und PSQI für die Baseline (blau) und nach Medikamenteneinnahme (grün) sowie der Zeitraum der Studie insgesamt. [Schroter, 2018]

Untersuchungsbedingungen zu gewöhnen. Dazu wurde ein Set aus 21 Ag/AgCl EEG-Elektroden (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Z, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1, O2, A1, A2) und ein JE-921AG Schlafverstärker, zusammen mit einer JE-922AG Anschlussbox (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Germany) genutzt. Als Referenzelektrode dienten die am Mastoid und die Erdung war zu Cz gerichtet. Die Elektroden wurden nach dem 10-20 System angebracht [vgl. Milnik, 2009]. Außerdem wurden im Rahmen einer Polysomnografie folgende Instrumente genutzt: zwei Elektrookulogramm-, drei Elektromyogramm- und eine Elektrokardiogrammelektrode, ein Brust- und Bauchgurt, ein Atemflusssensor, ein Schnarchmikrophon, ein Pulsoxymeter, zwei Arm- und Beinelektroden sowie ein Sensor zur Erfassung der Körperposition. Die PSG wurde mit der Software Neurofax (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach) aufgenommen. Dazu wurde eine digitale Abtastrate von 200 Hz, ein Hochpassfilter von 0.016 Hz und ein Niedrigpassfilter von 200 Hz genutzt. Die Widerstände wurden unter $10\text{ k}\Omega$ gehalten. Erkrankungen wie Schlafapnoe, PLM etc. hätten dadurch detektiert werden können, sodass man die Patienten daraufhin gegebenenfalls aus der Studie hätte ausschließen können. Zu dieser Eventualität kam es jedoch nie.

In der zweiten Nacht erfolgte die Erhebung der relevanten Parameter. Sie stellte die eigentliche Untersuchungsnacht dar. EEG, EKG und EOG wurden erneut angebracht. Für das EEG wurde eine EasyCap 128Ch-BrainCap (EasyCap GmbH, Herrsching, Germany) genutzt. Diese Hauben waren in drei verschiedenen Umfängen verfügbar: 54, 56 und 58 cm. 118 von 128 möglichen Ag/AgCl Elektroden

wurden mit der Elektrodenpaste Elefix (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Germany), nach dem 10-5 System am Kopf befestigt [Oostenveld und Praamstra, 2001]. Der Mittelwert der Elektroden AFF5H and AFF1H wurde als Referenz gewählt und gegen die Stirn geerdet. Außerdem wurde eine Augenelektrode für das EOG, eine Brustelektrode für das EKG und drei Kinnelektroden für das EMG auf der mit Alkohol gereinigten Haut angebracht. Diese Elektroden wurden gegen das linke Mastoid referenziert. Die Aufnahme erfolgte mittels eines JE-209A Verstärkers und der Neurofax Software (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Germany). Die Abtastrate lag erneut bei 200 Hz, mit einem Hochpassfilter von 0.016 Hz (-6 dB/Oktave), einer Gleichtaktunterdrückung von ≥ 110 dB und mit Widerständen unter 10 k Ω .

Nach der zweiten Nacht erhielten die Patienten zum ersten Mal ihre antidepressive Medikation, die sie fortan täglich einnehmen sollten. Die Auswahl des Medikaments erfolgte hierbei nach Wahl des behandelnden Arztes.

2. Untersuchungsdurchgang

Nach exakt einer Woche verbrachten die Patienten den zweiten Untersuchungsdurchlauf im Schlaflabor, der wieder aus zwei Nächten bestand. Daten aus dieser zweiten Untersuchungsnacht beschäftigen sich mit der Einwirkung von Antidepressiva auf die HRV und den Schlaf und sind Gegenstand anderer Arbeiten.

Nach einer Einnahme der Medikation über 28 Tage erfolgte eine ärztliche Untersuchung, um den Erfolg der Therapie anhand des HAM-D festzustellen und um das Patientenkollektiv in Responder und Non-Responder einzuteilen. Für eine weitere Therapie wurden die Patienten in ein ambulantes Setting entlassen. Abbildung 2.1 gibt einen Überblick über das Untersuchungssetting.

Responder und Non-Responder

Der Begriff Response definiert eine klinische Verringerung des depressiven Beschwerdebildes [Frank et al., 1991]. Demgegenüber werden Patienten, die keine klinisch relevante Antwort auf eine Medikation zeigen, als Non-Responder bezeichnet. Als Remission bezeichnen die Autoren das Vorliegen eines HAM-D ≤ 8 . Zur Hilfestellung dienen die Richtlinien der „World Federation of Societies of Biological Psychiatry“ (WFSBP) [Bauer et al., 2013]:

- Non-Response: $\leq 50\%$ Abnahme der Symptomatik im Vergleich zur Baseline
- Response: $\geq 50\%$ Abnahme der Symptomatik im Vergleich zur Baseline

2.2.2 Bei Probanden

Die Probanden wurden bezüglich des Alters und des Geschlechtes auf die Patienten passend gesucht (Alter des Patienten ± 1 Jahr wurde toleriert) und ausgewählt. Im Grunde durchliefen sie dann ein identisches Programm wie die Patienten. Es entfielen manche Voruntersuchungen wie z.B. die Erhebung des HAM-D, sowie die komplette zweite Untersuchungsphase im Schlaflabor, da die Probanden nach der ersten Phase keine Medikation erhielten und somit von keiner Veränderung auszugehen war. Auch die Blut - und Urinuntersuchung fand nur einmal statt.

2.3 Datenanalyse

2.3.1 PSQI

„Der PSQI ist ein Fragebogen, der die Schlafqualität und – Störungen über einen Zeitraum von einem Monat mittels Selbsteinschätzung ermittelt. [Gewertet wird] die subjektive Schlafqualität, die Schlaflatenz, die Schlafdauer, gewöhnliche Schlaffeffektivität, Schlafstörungen, Benutzung von Schlafmedikation und Tagesmüdigkeit“ [vgl. S.193 Buysse et al., 1989, Ü.d.A]. Aus diesen Unterpunkten wird dann ein Gesamtwert gebildet, der von 0 bis 21 variieren kann. Je niedriger der Wert, desto besser die subjektive Schlafqualität [Werner et al., 2015]. Der PSQI erlaubt einem nicht eine Einteilung in verschiedene Schlafstörungsarten, gibt aber schnell einen Überblick zu Art und Ausmaß der Problematik. Die Validität des Fragebogens ist in Bezug auf seine Sensitivität und Spezifität in mehreren Studien untersucht worden. Sowohl Sensitivität des PSQI-Gesamtscores als auch die Spezifität lag dabei immer über 80%. Auch die Test-Retest-Reliabilität und damit die Stabilität des PSQIs ist in Studien geprüft worden und ist mit Werten zwischen 0.82 bis 0.89 zufriedenstellend [Buysse et al., 1989; Fichtenberg et al., 1998; Gentili et al., 1995]. In dieser Studie sollten die Teilnehmer nach jedem durchlaufenden Durchgang im Schlaflabor ihren Schlaf anhand dieses Bogens beurteilen.

2.3.2 HAM-D

Depression und der Schweregrad wurden mit der Hamilton Depressionsskala erhoben [Hamilton, 1960]. Die Einstufung erfolgte von einem in diesem Gebiet erfahrenen Arzt. Verwendet wurde eine leicht erweiterte Version des von Max Hamilton im Jahr 1960 erarbeiteten Patienten-Arzt Interviews. Statt den ursprünglichen 17 wurden 21 Fragen erhoben.

21 verschiedene Kategorien wurden abgefragt: depressive Verstimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, Angst psychisch, Angst somatisch, gastrointestinale und allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, paranoide Symptome und Zwangssymptome. Eingestuft wurde variierend auf Skalen von 0-2, 0-3 oder 0-4. 0 repräsentierte dabei das Merkmal "keine Ausprägung" und die 2/3 bzw. 4 eine starke Ausprägung. Zusammenge-rechnet ergibt das eine maximale Punktzahl von 66. Die Einteilung erfolgte wie die Klassifizierungen in Tabelle 2.1. Eine Antwort zur antidepressiven Therapie wurde definiert bei einer 50% Reduktion des HAM-D Werts nach 4 Wochen Behandlung. Die durchschnittliche interne Zuverlässigkeit dieses Verfahrens liegt zwischen 0.46

und 0.97 [vgl. Bagby et al., 2004; Hollon et al., 2002].

Tabelle 2.1: Einstufung des Schweregrades der Depression anhand des HAM-D

PUNKTZAHL IM HAM-D	EINSTUFUNG
≤ 7	Gesund
8-13	Leichte Depression
14-18	Mittelschwere Depression
19-22	Schwere Depression
>22	Sehr schwere Depression

2.3.3 Herzfrequenzvariabilität – statistische Kennwerte

Zur Beschreibung der HRV dienen mehrere Kennwerte, die den Ergebnissen der Task Force der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology zugrunde liegen [Birkhofer et al., 2005; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996]. Grundlage sind die Intervalle zwischen zwei R-Zacken, die aus einer Sinusknoten-Depolarisation beruhen, die sogenannten NN-Intervalle. Daraus lässt sich die Standardabweichung SDNN und die RMSSD errechnen [Birkhofer et al., 2005].

Zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität mussten die EEG-Daten der Nächte auf Sequenzen durchsucht werden, in denen mindestens 5 Minuten lang keine Artefakte oder Schlaferregungen auftraten. „Ein bestimmter HRV-Kennwert kann zwischen verschiedenen Studien nur dann verglichen werden, wenn er aus EKG-Abschnitten gleicher Länge generiert wurde“ [S.194 Birkhofer et al., 2005]. Um möglichst repräsentative Werte für die ganze Nacht zu haben, wurden aus jeder Schlafphase (N2, N3, REM) drei solcher Sequenzen ermittelt. Eine zu Beginn der Nacht, eine am Ende und die dritte dazwischen. Aus den 5-minütigen Sequenzen wurden die HRV-Maße ermittelt und aus den jeweiligen drei Werten einer Phase ein Mittelwert gebildet. Es wurde folgendermaßen vorgegangen: Die geschnittenen Sequenzen wurden in EDF-Dateien formatiert und anschließend in die Software Kubios (Version 2.2) eingepflegt [vgl. Tarvainen et al., 2018]. „Kubios ist eine fortgeschrittene und leicht zu bedienende Software zur Analyse von HRV. Sie unterstützt mehrere Eingabedatenformate von EKG-Daten und RR-Intervall Daten“ [vgl. S.210 Tarvainen et al., 2014, Ü.d.A].

Von Interesse waren die HRV-Maße: Frequenz- und Zeitbereichsparameter und die QRS-Intervalle. Die QRS-Intervalle wurden von der Software automatisch durch einen Algorithmus detektiert, der aus einem Vorverarbeitungs- und Entscheidungsregelanteil bestand. In der Vorverarbeitung wurden Störsignale herausgefiltert, und die Datenproben zur Hervorhebung der Gipfel quadriert. Die Entscheidungsregeln beinhalteten die Amplitudenschwelle und den Vergleich zwischen den erwarteten Werten benachbarter R-Wellen [Tarvainen et al., 2018]. Zusätzlich zu dem Programm wurden die markierten R-Wellen optisch für diese Arbeit auf Fehler, wie verpasste oder falsch gekennzeichnete R-Wellen untersucht. Zudem wurden RR-Intervalle, die nicht auf einer Sinusknoten-Depolarisation beruhen, ausgeschlossen [Birkhofer et al., 2005].

Mit diesen Daten konnten nun die HF, die SDNN und RMSSD errechnet werden. Die HF wurde durch die Bildung des Mittelwertes der (RR)-Intervalle errechnet und die SDNN sowie RMSSD folgendermaßen berechnet: [vgl. Tarvainen et al., 2018]

$$\text{SDNN} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (\text{RR}_j - \overline{\text{RR}})^2} \quad (2.1)$$

$$\text{RMSSD} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (\text{RR}_{j+1} - \text{RR}_j)^2} \quad (2.2)$$

RR_j kennzeichnet den jeweiligen Wert der RR-Intervalle, N ist die Gesamtzahl der untersuchten Intervalle. Zur Abschätzung, wie sich die Varianz über die unterschiedlichen Frequenzen verteilt, wurden die Frequenzbereiche durch die Interpolierung der RR-Intervalle in abstandsgleich verbreitete Segmente unterteilt und durch Schätzung der PSD mittels Welch's Periodogramm errechnet [Welch, 1967]. Dafür wurden RR-Intervalle in gleichmäßig verteilte Segmente eingeteilt und ihr geschätztes Spektrum mittels FFT transformiert [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Tarvainen et al., 2018, 2014]. Anschließend wurden diese geschätzten Bereiche in drei Kategorien anhand ihrer Frequenz unterteilt: sehr geringe Frequenz (VLF) 0.003–0.04 Hz, geringe Frequenz (LF) 0.04–0.15 Hz und hohe Frequenz (HF) 0.15–0.4 Hz (Guidelines, 1996; Tarvainen u. a., 2014). Die Absolute Power der Frequenzen wurde in Millisekunden zum Quadrat angegeben und die Relative wie folgt errechnet: [vgl. Tarvainen et al., 2014]

$$\text{VLF}_{rel} = \left(\frac{\text{VLF}[\text{ms}^2]}{\text{Total power}[\text{ms}^2]} \right) \cdot 100\% \quad (2.3)$$

$$\text{LF}_{rel} = \left(\frac{\text{LF}[\text{ms}^2]}{\text{Total power}[\text{ms}^2]} \right) \cdot 100\% \quad (2.4)$$

$$\text{HF}_{rel} = \left(\frac{\text{HF}[\text{ms}^2]}{\text{Total power}[\text{ms}^2]} \right) \cdot 100\% \quad (2.5)$$

Zur Angleichung an die gegenwärtig geläufige Darstellung der Werte wurden die absoluten Werte mittels natürlichem Logarithmieren umgeformt [Pawlowski et al., 2017].

$$\ln\text{VLF} = \ln(\text{VLF}[\text{ms}^2]) \quad (2.6)$$

$$\ln\text{LF} = \ln(\text{LF}[\text{ms}^2]) \quad (2.7)$$

$$\ln\text{HF} = \ln(\text{HF}[\text{ms}^2]) \quad (2.8)$$

2.4 Statistische Methoden

Die allgemeinen Informationen hinsichtlich Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus etc. wurden mittels T-Tests oder dem Fisher-Test zwischen den Patienten und den gesunden Probanden verglichen und die dazugehörigen Effektgrößen berechnet. Signifikante Unterschiede, die bei der Studie als limitierende Faktoren gewertet werden müssten, konnten so direkt veranschaulicht werden. Gleiches erfolgte mit den subjektiven Schlafparametern, klassischen Schlafparametern sowie sämtlichen HRV Parametern. Für diese Analysen wurden die frequenzbasierten HRV-Parameter, mit Ausnahme des LF/HF-Verhältnisses, mittels natürlichem Logarithmieren umgeformt. Der LF/HF-Quotient wurde aus den absoluten Werten von jeweils LF und HF der einzelnen Schlafphasen berechnet.

Besondere Beachtung fanden die Rechnungen mittels repeated measures ANOVA bzw. ANCOVA, also eine ANOVA mit Messwiederholung einmal mit den und einmal ohne die Kofaktoren Alter und Geschlecht (ANCOVA). Die Frequenzparameter VLF, LF und HF für die drei Schlafphasen REM, N2 und N3 wurden dabei als abhängige Variablen eingesetzt, während die Gruppierung (Patient, gesunder Proband) oder Geschlecht (männlich, weiblich) als fester Faktor diente. Diese Rechnungen dienten vor Allem dazu, zu evaluieren inwieweit die Kofaktoren Alter und Geschlecht eine Rolle spielen und mit welcher Signifikanz die HRV-Parameter zwischen den Kollektiven zu unterscheiden vermögen.

Von weiterem Interesse waren die multivariaten Varianzanalysen (MANOVA bzw. MANCOVA), um die Trennschärfen, die die zeitbasierten HRV Parameter (HF, SDNN, RMSSD) in ihrer Gesamtheit zur Differenzierung zwischen den beiden Kollektiven liefern, zu berechnen. MANOVA ist eine Form der linearen Regressionsanalyse, die hier eingesetzt wurde, indem wieder die unterschiedlichen HRV Parameter als abhängige Variable und die Gruppierung bzw. Geschlecht als fester Faktor diente. Zur Berücksichtigung der Kofaktoren Alter und Geschlecht wurde die Messung mittels MANCOVA nochmals wiederholt. Im Gegensatz zu einer einfaktoriellen ANOVA kann eine MANOVA nicht nur eine abhängige Variable untersuchen, sondern mehrere gleichzeitig. Mathematisch werden dabei die Gruppenunterschiede bei Linearkombination von abhängigen Variablen verglichen. Die Multivariaten Testverfahren wurden hier einer ANOVA vorgezogen, um eine Akkumulation des alpha-Fehlers bei multipler Testung zu vermeiden und um ein übersichtliches Ergebnis für die Signifikanz der gesamten HRV Parametermessung zu erhalten. Dennoch wurden im Rahmen der Durchführung der MANOVA auch die einzelnen ANOVA Werte errechnet, sodass auch die jeweiligen Signifikanzen der einzelnen zeitbasierten HRV Parameter für sich allein betrachtet werden können.

Zur Vorbereitung der Varianzanalysen wurde mittels dem Kolmogorov-Smirnov Test kalkuliert, inwieweit die Annahme der Normalität der abhängigen Variablen eingehalten werden konnte [vgl. Field, 2009].

Ab einem Alpha-Wert < 0.05 wurden die Testergebnisse als signifikant eingestuft. Die Effektstärke nach Cohen's d erfolgte nach der gängigen Einstufung mit:

$$\begin{aligned} [S] = \text{Small} &= 0.49 \geq d \geq 0.20 \\ [M] = \text{Medium} &= 0.79 \geq d \geq 0.50 \\ [L] = \text{Large} &= d \geq 0.80 \end{aligned}$$

Die Relevanz der Ergebnisse steigt damit folgend $S < M < L$ [vgl. Cohen, 1962]. Die Effektstärken für die multivariaten Varianzanalysen wurden mittels partiellem Eta-Quadrat (η_p^2) errechnet, wobei folgende Regel galt:

$$\begin{aligned} [S] = \text{kleine Stärke} &= 0.059 \geq \eta_p^2 \geq 0.01 \\ [M] = \text{mittlere Stärke} &= 0.139 \geq \eta_p^2 \geq 0.06 \\ [L] = \text{große Effektstärke} &= \eta_p^2 \geq 0.14 \end{aligned}$$

(Cohen, 1988). Die statistischen Analysen wurden mit "IBM SPSS Statistics 21" durchgeführt. Diagramme, Graphen und weiterführende Rechnungen wurden mit Hilfe "Excel 2016 und Word 2016" erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Angaben

Die Gesamtanzahl der untersuchten Teilnehmer der Studie belief sich auf $n = 133$. Aus diesem Kollektiv erfolgte die Auswertung der Daten von 34 Patienten und 35 Probanden. Von den gesunden Probanden waren 18 männlich und 17 weiblich. Das mittlere Alter (SD) betrug 28.49 (8.40) Jahre. Bei den Patienten handelte es sich um 16 Männer und 18 Frauen mit einem mittleren Alter (SD) von 31.76 (10.84) Jahren. 14 der Patienten wurden mit einer ersten Episode einer Depression diagnostiziert (ICD-10 F 32.1 (n=11), F32.2 (n=4)) und 20 mit einer wiederauftretenden Episode (ICD-10 F33.1 (n=11), F33.2 (n=9)).

Bei diesen insgesamt 69 Teilnehmern waren die Standards bzgl. Freiheit von Artefakten und korrekter QRS-Komplexe für die Messungen erfüllt und sie konnten für die statistische Evaluation eingebracht werden. Zwischen den beiden Kollektiven "Patient" und "gesunde Kontrollgruppe" gab es im Hinblick auf allgemeine Informationen wie Alter, Geschlecht und BMI keine signifikanten Unterschiede. Einzig der Raucherstatus zeigte einen signifikanten Unterschied. Tabelle 3.1 fasst diese Ergebnisse zusammen.

Tabelle 3.1: Allgemeine demographische Angaben zu Patienten und gesunden Kontrollen

	PATIENTS (n=34)	CONTROLS (n=35)	Analysis	Effect size
	Mean (SD)	Mean (SD)	p ^{a,b}	Cohen's d ^c
<i>Generic information</i>				
Gender (Female:Male)	16:18	17:18	0.811	-
Age	31.76 (10.84)	28.49 (8.40)	0.166	0.34 [S]
Age of 1 st depressive episode	26.56 (9.54)	-	-	-
Previous depressive episodes	1.24 (1.58)	-	-	-
Smoker (min. 5 cig./d) in %	12 (33)	0 (0)	0.044	0.51 [M]
BMI kg/m ²	24.77 (4.52)	23.18 (3.08)	0.101	0.41 [S]
HAMD	19.91 (3.86)	-	-	-

BMI: Body mass index; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale

^a Fisher Exact test, two-tailed, for gender analysis between patients and controls

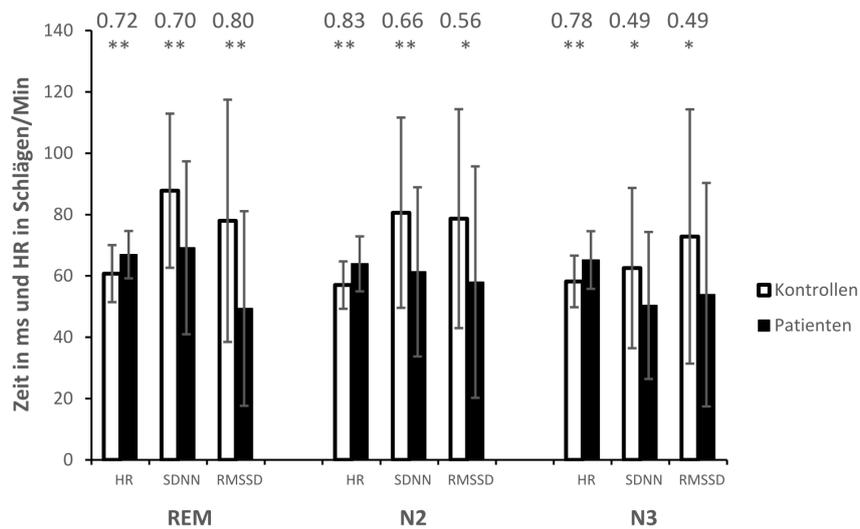
^b T test, two-tailed, unpaired, for all except gender

^c Cohens d effect size in [brackets], small: $d \geq 0.2$; medium: $d \geq 0.5$; large: $d \geq 0.8$

3.2 HRV-Analyse innerhalb der Gruppierung Patient/Kontrolle

Im Rahmen der HRV Analyse wurden die zeitbasierten Parameter HF, SDNN und RMSSD sowie die frequenzbasierten Parameter VLF, LF und HF jeweils für die einzelnen Schlafstadien REM, NREM2 und NREM3 erfasst. VLF, LF und HF wurden zudem einmal als absolute Werte nach natürlichem Logarithmieren und einmal als relative Werte angegeben. Die Ergebnisse präsentiert vergleichend Tabelle 3.2, Abbildung 3.1 und 3.2.

Abbildung 3.1: Die zeitbasierten HRV-Messparameter während des REM-, N2- und N3-Schlafs bei Patienten mit Depression (schwarz) und den gesunden Kontrollen (weiß). Die Fehlerindikatoren repräsentieren die Standardabweichungen. Die Signifikanzen wurden wie folgt dargestellt: * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$



3.2. HRV-Analyse innerhalb der Gruppierung Patient/Kontrolle

Tabelle 3.2: HRV-Parameter der Patienten und gesunden Probanden. Alle Variablen sind aus dem Mittelwert der Triplets berechnet. Dunkel hervorgehoben sind die $p < 0.05$.

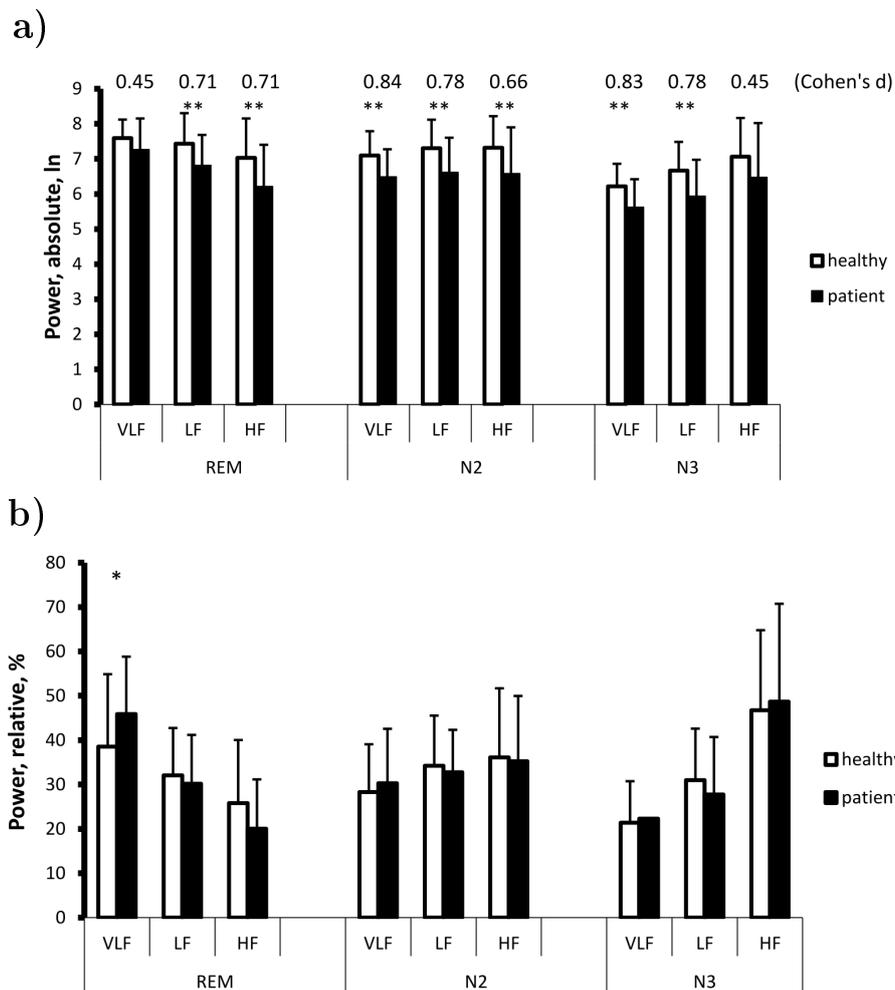
	PATIENTEN (n=34)	KONTROLLEN (n=35)	T-TEST	Effektstärke
	Mean (SD)	Mean (SD)	p value	Cohen's d ^a
<i>Ganze Nacht</i>				
HF (min ⁻¹)	65.34 (8.47)	58.65 (8.36)	0.002	0.79 [M]
SDNN, ln	60.27 (23.27)	76.98 (24.01)	0.005	0.71 [M]
RMSSD, ln	53.74 (31.43)	76.50 (35.14)	0.006	0.68 [M]
<i>REM</i>				
VLF power, ln	7.26 (0.89)	7.59 (0.53)	0.066	0.45 [S]
LF power, ln	6.81 (0.87)	7.43 (0.87)	0.004	0.71 [M]
HF power, ln	6.21 (1.19)	7.03 (1.12)	0.004	0.71 [M]
VLF power, rel	45.88 (12.94)	38.53 (16.34)	0.042	0.50 [M]
LF power, rel	30.17 (11.01)	32.07 (10.67)	0.469	0.18
HF power, rel	20.01 (11.14)	25.84 (14.19)	0.063	0.46 [S]
HF	66.92 (7.72)	60.74 (9.30)	0.004	0.72 [M]
SDNN	69.16 (28.20)	87.78 (25.13)	0.005	0.70 [M]
RMSSD	49.37 (31.73)	77.97 (39.51)	0.002	0.80 [L]
<i>NREM2</i>				
VLF power, ln	6.48 (0.79)	7.10 (0.69)	0.001	0.84 [L]
LF power, ln	6.61 (0.99)	7.31 (0.81)	0.002	0.78 [M]
HF power, ln	6.58 (1.32)	7.32 (0.90)	0.009	0.66 [M]
VLF power, rel	30.29 (12.27)	28.28 (10.79)	0.472	0.17
LF power, rel	32.78 (9.54)	34.20 (11.34)	0.578	0.14
HF power, rel	35.27 (14.69)	36.12 (15.57)	0.818	0.06
HF	63.92 (8.96)	57.00 (7.73)	0.001	0.83 [L]
SDNN	61.31 (27.59)	80.61 (31.03)	0.008	0.66 [M]
RMSSD	57.97 (37.74)	78.67 (35.70)	0.022	0.56 [M]
<i>NREM3</i>				
VLF power, ln	5.62 (0.8)	6.22 (0.64)	0.001	0.83 [L]
LF power, ln	5.94 (1.04)	6.67 (0.82)	0.002	0.78 [M]
HF power, ln	6.47 (1.55)	7.07 (1.10)	0.070	0.45 [S]
VLF power, rel	22.31 (12.26)	21.41 (9.33)	0.731	0.08
LF power, rel	27.73 (12.98)	30.98 (11.62)	0.276	0.26 [S]
HF power, rel	48.67 (22.07)	46.73 (18.06)	0.690	0.10
HF	65.18 (9.40)	58.20 (8.41)	0.002	0.78 [M]
SDNN	50.35 (23.97)	62.56 (26.13)	0.047	0.49 [S]
RMSSD	53.87 (36.44)	72.85 (41.46)	0.048	0.49 [S]

SD: standard deviation

^a Cohens d effect size in [brackets], small: $d \geq 0.2$; medium: $d \geq 0.5$; large: $d \geq 0.8$

3.2. HRV-Analyse innerhalb der Gruppierung Patient/Kontrolle

Abbildung 3.2: Absolute a) und relative b) Werte, errechnet aus den frequenzbasierten HRV-Messparametern während des REM-, N2- und N3-Schlafs bei Patienten mit Depression (schwarz) und den gesunden Kontrollen (weiß). Die Fehlerindikatoren repräsentieren die Standardabweichungen. Die Signifikanzen wurden wie folgt dargestellt: * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$



Im Hinblick auf die Herzfrequenz hatten die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen sowohl über die ganze Nacht hinweg als auch in den einzelnen Schlafphasen allein signifikant höhere Werte. Im Bereich der zeitbasierten Messwerte zeigten SDNN und RMSSD bei den gesunden Kontrollen eine höhere HRV über die gesamte Nacht und auch in den einzelnen Schlafphasen, verdeutlicht durch ein $p < 0.05$. Bei der Betrachtung der frequenzbasierten HRV-Parameter, jeweils berechnet für die Mittelwerte aus den drei Messungen pro Schlafphase, hatten die Patienten in der absoluten Power eine signifikant geringere HRV. Konkret waren während des REM-Schlafs besonders die LF und HF, während des NREM2 Schlafs VLF, LF und HF und während des NREM3 Schlafs (SWS) VLF und LF mit einem p von jeweils < 0.01 signifikant erniedrigt. Im Gegensatz dazu zeigten die relativen HRV Werte nahezu keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven.

3.2.1 Repeated Measures AN(C)OVA und multivariate Varianzanalysen

Zur Vorbereitung der (M)AN(C)OVA wurde mittels Kolmogorov-Smirnov Test die Testvariablen (HF, SDNN, RMSSD, VLF, LF und HF aus REM, NREM2 und NREM3) auf Normalität geprüft bzw. getestet, ob die Daten durch eine Normalverteilung gut modelliert werden können (siehe Tabelle 5.1). Obwohl einige der Variablen dabei signifikante Ergebnisse zeigten, bei ihnen also die Annahme der Normalität widerlegt ist, wurde, aufgrund eines Mangels an alternativen Testmethoden, dennoch die lineare Regressionsanalyse angewendet. Zudem hat sich in verschiedenen Arbeiten gezeigt, dass die ANOVA mit Messwiederholung recht robust gegenüber Verletzungen der Annahme auf Normalität ist [Pagano, 2009; Wilcox, 2016].

Die repeated measures ANOVA mit dem festen Faktor Gruppierung (Patient, gesunder Proband) berechnete für die absoluten HRV Parameter VLF, LF und HF der drei Schlafphasen REM, NREM2 und NREM3 ein signifikantes Ergebnis ($F(1, 67) = 12.13$, $p = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.153$) und für die relativen Werte dieser Parameter ein nicht signifikantes Ergebnis ($F(1, 67) = 1.17$, $p = 0.282$, $\eta_p^2 = 0.017$). Nach der Kontrolle auf die Variablen Alter und Geschlecht errechnete sich für die absoluten Werte: ($F(1, 65) = 10.64$, $p = 0.002$, $\eta_p^2 = 0.141$) und für die relativen Werte: ($F(1, 65) = 0.39$, $p = 0.534$, $\eta_p^2 = 0.006$).

Die zeitbasierten Messwerte HF, SDNN und RMSSD der drei unterschiedlichen Schlafphasen wurden mittels MAN(C)OVA mit dem festen Faktor Gruppierung und den Kofaktoren Alter und Geschlecht in Beziehung gesetzt. Die Werte wurden dabei separat für HF, SDNN und RMSSD berechnet. Ohne Berücksichtigung von

3.2. HRV-Analyse innerhalb der Gruppierung Patient/Kontrolle

Kofaktoren errechnete sich für die Werte der SDNN ein signifikantes Ergebnis ($F=3.24$, $p=0.028$, $\eta_p^2=0.130$), genauso wie für die Werte der RMSSD ($F=3.64$, $p=0.017$, $\eta_p^2=0.144$) und der HF ($F=3.89$, $p=0.013$, $\eta_p^2=0.152$). Nach Einberechnung der zwei Kofaktoren ergab sich für die SDNN ein knapp nicht signifikantes Ergebnis ($F=2.70$, $p=0.053$, $\eta_p^2=0.114$) und für die HF ($F=3.92$, $p=0.012$, $\eta_p^2=0.157$) und RMSSD ($F=2.88$, $p=0.043$, $\eta_p^2=0.121$) signifikante Ergebnisse. Tabelle 3.3 zeigt die einzelnen ANOVA Werte, die bei diesen Berechnungen als Zwischenergebnisse zustande kamen und Tabelle 3.4, die der ANCOVA mit den Kofaktoren Alter und Geschlecht. Hervorgehoben sind die einzelnen signifikanten Ergebnisse mit einem $p < 0.05$. Mit Blick auf Tabelle 3.4 wird deutlich, dass bei nahezu allen dieses Kriterium erfüllt ist und es somit einen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven Patient und gesunder Proband in diesen Rubriken gibt. Allein bei NREM2 RMSSD und NREM3 SDNN und RMSSD wird die nötige Signifikanz nicht erreicht, wobei ein klarer Trend dennoch zu erkennen ist.

Tabelle 3.3: ANOVA: Analyse der Unterschiede der zeitbasierten HRV-Parameter aus den Schlafstadien REM, N2 und N3 zwischen den gesunden Probanden und den depressiven Patienten.

	REM			N2			N3		
	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2
HF	8.99	0.004	0.12	11.81	0.001	0.15	10.58	0.002	0.14
SDNN	8.40	0.005	0.11	7.44	0.008	0.10	4.09	0.047	0.06
RMSSD	10.95	0.002	0.14	5.48	0.022	0.08	4.07	0.048	0.06

n = 69.

Tabelle 3.4: ANCOVA: Analyse der Unterschiede der zeitbasierten HRV-Parameter aus den Schlafstadien REM, N2 und N3 zwischen den gesunden Probanden und den depressiven Patienten mit den Kofaktoren Alter und Geschlecht.

	REM			N2			N3		
	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2
HF	9.51	0.003	0.13	12.01	0.001	0.16	10.43	0.002	0.14
SDNN	6.90	0.011	0.10	5.59	0.021	0.08	2.50	0.119	0.04
RMSSD	8.70	0.004	0.12	3.66	0.060	0.05	2.43	0.124	0.04

n = 69, Alter und Geschlecht als Kofaktoren.

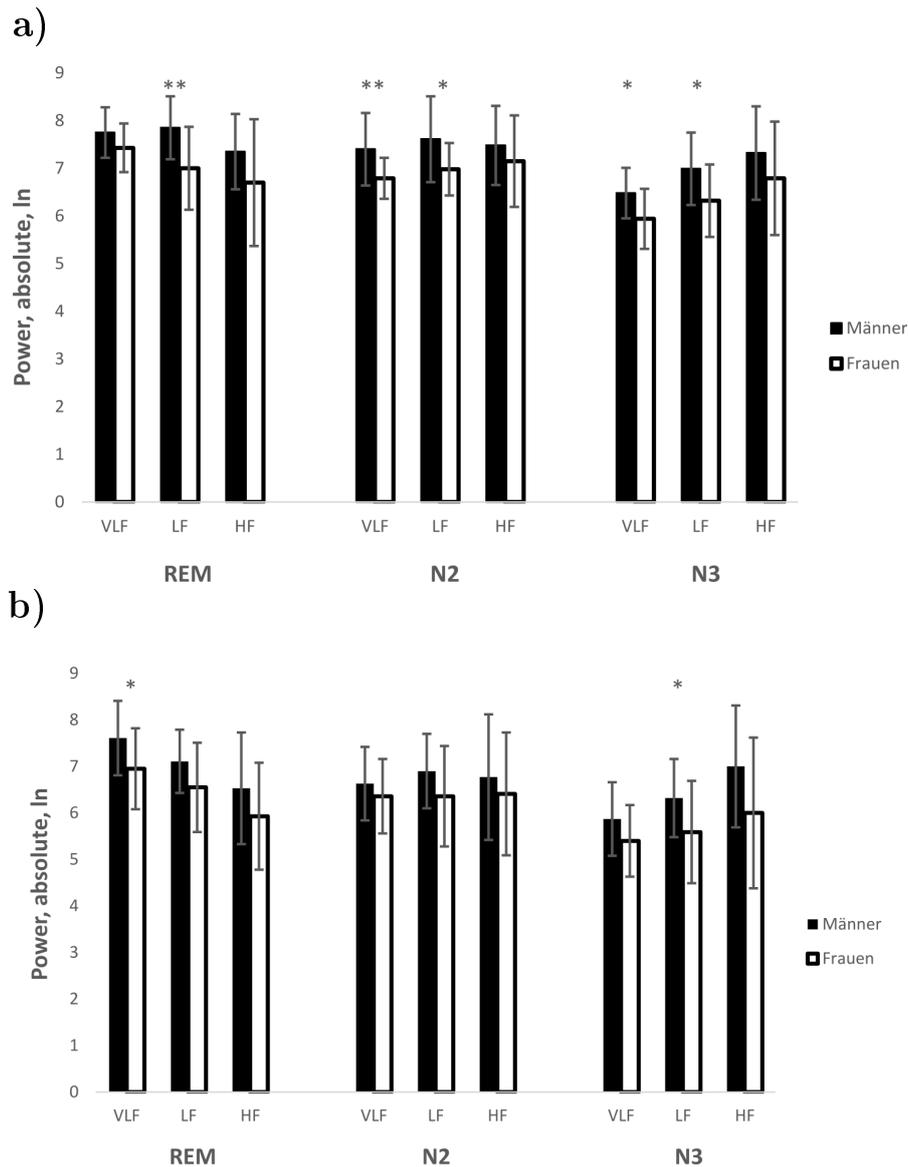
3.3 Geschlechtsabhängige HRV-Analyse

Zur Testung der Nebenhypothese II wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen HRV Parameter für Männer und Frauen vergleichend und aufgespalten für die Patienten- und Probandengruppe berechnet (Tabelle 5.6, Abbildung 3.4 und 3.6). Es zeigt sich bei einzelnen Parametern ein signifikanter Unterschied.

Zudem wurde eine MANOVA mit dem festen Faktor Geschlecht (männlich, weiblich) durchgeführt unter Berücksichtigung der zeitbasierten Parameter aus REM, N2 und N3 als abhängige Variable. Die Messung wurde für das Patienten- und Probandenkollektiv getrennt durchgeführt, um den Störfaktor der Depression herauszunehmen. Zudem wurde die Messung mit dem Kofaktor Alter als MANCOVA erneut durchgeführt. Die Ergebnisse liefern nur an wenigen Punkten eine Signifikanz mit $p < 0.05$, wie Tabelle 5.2, 5.3, 5.4 und 5.5 demonstrieren.

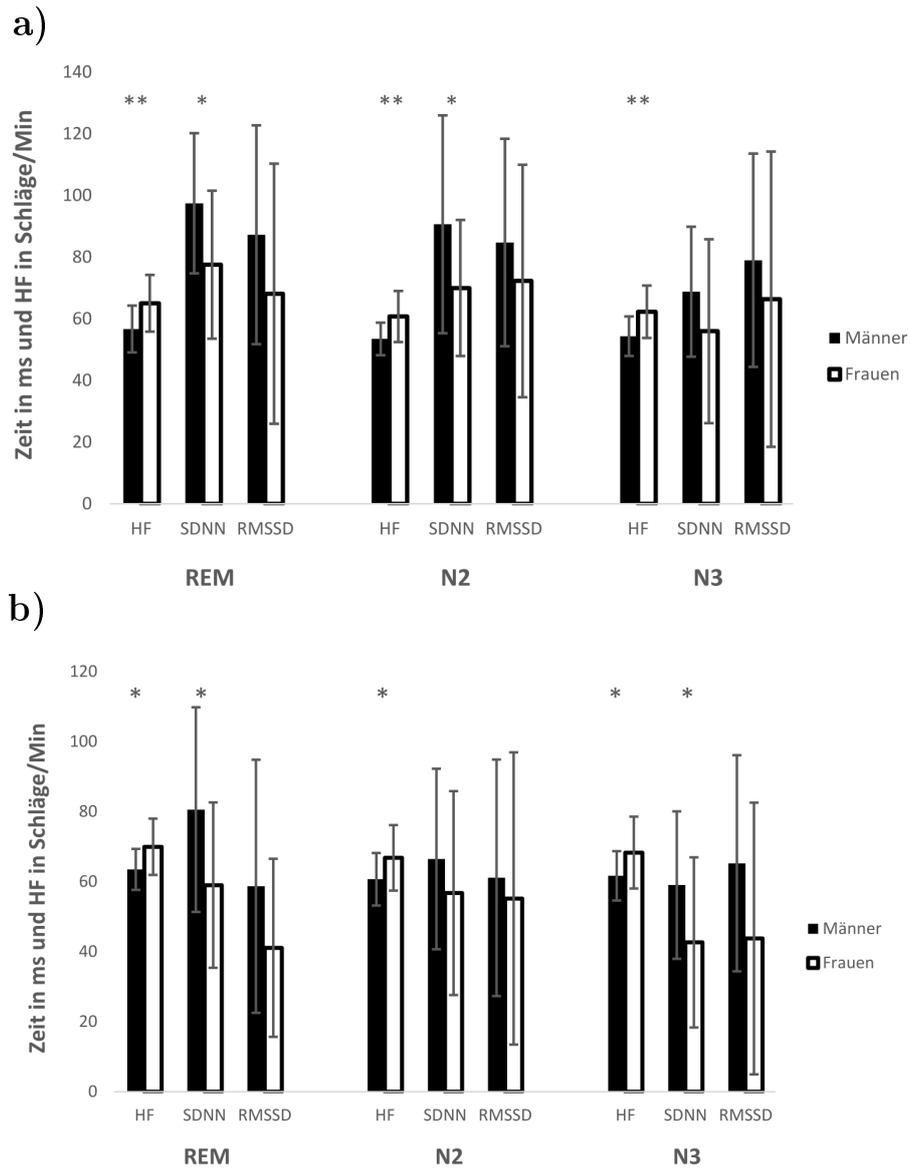
In Analogie zu dem vorherigen Kapitel wurde auch mit dem festen Faktor Geschlecht eine repeated measures AN(C)OVA durchgeführt, wobei die absoluten HRV Parameter als abhängige Variable dienten und das Alter als Kofaktor. Betrachtete man nur die gesunden Probanden ($n=35$), so zeigte sich ohne Berücksichtigung des Alters ein signifikantes Ergebnis zur Unterscheidung zwischen Mann und Frau mittels der HRV ($F(1,33) = 8.76$, $p = 0.006$, $\eta_p^2 = 0.209$). Bezog man das Alter mit in die Rechnung ein, so wurde weiterhin ein Signifikanzniveau $p < 0.05$ erreicht ($F(1,32) = 4.37$, $p = 0.045$, $\eta_p^2 = 0.120$). Bei den an einer Depression erkrankten Patienten ($n=34$) wurde ohne dem Kofaktor Alter ein knapp nicht signifikantes Ergebnis erzielt ($F(1,32) = 4.03$, $p = 0.053$, $\eta_p^2 = 0.112$), und mit Berücksichtigung vom Alter ein signifikantes ($F(1,31) = 5.15$, $p = 0.030$, $\eta_p^2 = 0.142$).

Abbildung 3.4: Mittelwerte der absoluten, frequenzbasierten HRV-Messparameter während des REM-, N2- und N3-Schlafs bei Männern (schwarz) und Frauen (weiß). Sowohl für gesunde Probanden (n=35) a), als auch für depressiv erkrankte Patienten (n=34) b). Die Fehlerindikatoren repräsentieren die Standardabweichungen. Die Signifikanzen wurden wie folgt dargestellt: * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$



3.3. Geschlechtsabhängige HRV-Analyse

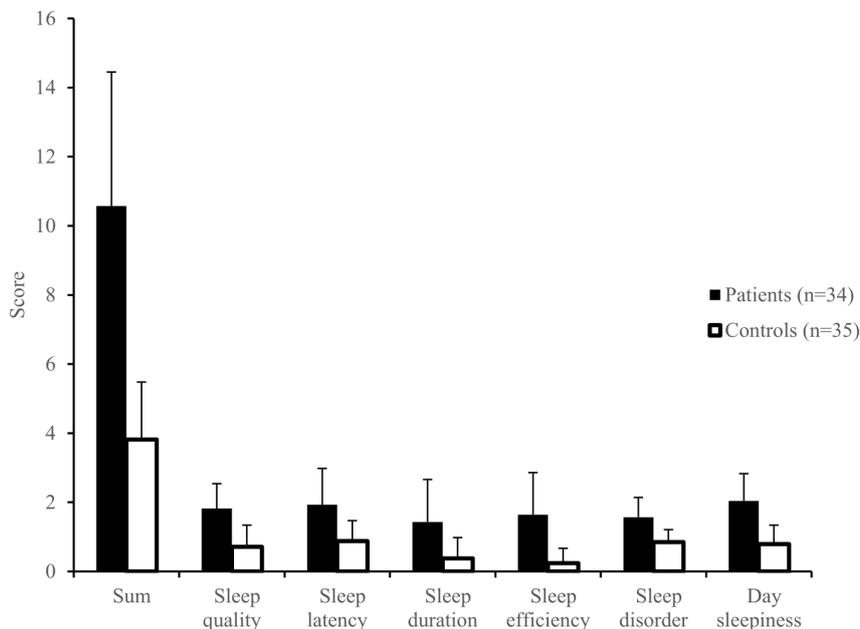
Abbildung 3.6: Mittelwerte der zeitbasierten HRV-Messparameter während des REM-, N2- und N3-Schlafs bei Männern (schwarz) und Frauen (weiß). Dargestellt sowohl für gesunde Probanden (n=35) a), als auch für depressiv erkrankte Patienten (n=34) b). Die Fehlerindikatoren repräsentieren die Standardabweichungen. Die Signifikanzen wurden wie folgt dargestellt: * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$



3.4 Subjektive Schlafqualität und Schlafarchitektur

Die subjektive Schlafqualität, erhoben durch den PSQI, war in allen Kategorien bei den Patienten signifikant geringer als bei den Probanden, verdeutlicht durch ein $p < 0.001$. Die Effektstärke nach Cohen's d betrug dabei immer $d \geq 0.80$. Tabelle 3.5 und Abbildung 3.8 veranschaulichen die besagten Daten.

Abbildung 3.8: Subjektive Schlafqualität der Patienten (schwarz) und gesunden Probanden (weiß) mit den Mittelwerten und Standardabweichungen aus Tabelle 3.5



Bei genauerer Untersuchung der konventionellen Schlafparameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven. Einzig bei der Zeit, die wach im Bett verbracht wurde (Wake duration in TIB (Time In Bed)) konnte ein $p < 0.05$ erhoben werden (Tabelle 3.6). Auch bei den Kategorien "REM Dichte", "REM Latenz" und "REM Dauer" konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden.

3.4. Subjektive Schlafqualität und Schlafarchitektur

Tabelle 3.5: Subjektive Schlafqualität der Patienten und gesunden Kontrollen

	PATIENTS (n=34)	CONTROLS (n=35)	Analysis	Effect size
	Mean (SD)	Mean (SD)	p ^a	Cohen's d ^b
<i>SUBJECTIVE sleep (PSQI)</i>				
Sum	10.57 (3.88)	3.82 (1.66)	<0.001	2.26 [L]
Sleep quality	1.82 (0.72)	0.71 (0.63)	<0.001	1.55 [L]
Sleep latency	1.93 (1.05)	0.88 (0.59)	<0.001	1.23 [L]
Sleep duration	1.43 (1.23)	0.38 (0.60)	<0.001	1.09 [L]
Sleep efficiency	1.64 (1.22)	0.24 (0.43)	<0.001	1.53 [L]
Sleep disorder	1.57 (0.57)	0.85 (0.36)	<0.001	1.51 [L]
Day sleepiness	2.04 (0.79)	0.79 (0.55)	<0.001	1.84 [L]

PSQI: Pittsburgh Schlafqualitäts-Index

^a T test, two-tailed, unpaired

^b Cohens d effect size in [brackets], small: $d \geq 0.2$; medium: $d \geq 0.5$; large: $d \geq 0.8$

Tabelle 3.6: Konventionelle und quantitative EEG-Schlafparameter der Patienten und gesunden Kontrollen

	PATIENTS (n=34)	CONTROLS (n=35)	Analysis	Effect size
	Mean (SD)	Mean (SD)	p ^a	Cohen's d ^b
<i>Classic Sleep Parameter</i>				
Time In Bed (TIB min)	484.00 (6.96)	483.04 (3.33)	0.483	0.18
Total Sleep Time (TST min)	427.85 (45.34)	446.62 (30.33)	0.060	0.49 [S]
Sleep Period Time (SPT min)	468.15 (20.82)	472.00 (10.31)	0.391	0.23 [S]
Sleep efficiency (%)	88.45 (9.48)	92.44 (5.96)	0.051	0.50 [M]
Change of stage	156.06 (37.48)	144.04 (37.65)	0.224	0.32 [S]
Wake in SPT (min)	38.21 (34.48)	25.40 (25.68)	0.118	0.42 [S]
Wake duration in TIB	56.06 (46.07)	36.33 (28.44)	0.046	0.52 [M]
N1 duration	63.50 (29.88)	62.27 (26.97)	0.870	0.04
N2 duration	201.09 (39.13)	211.46 (33.06)	0.282	0.29 [S]
N3 duration	82.37 (35.21)	89.23 (29.26)	0.425	0.23 [S]
REM duration	79.62 (28.92)	81.73 (24.17)	0.765	0.08
Sleep onset latency (N1)	15.16 (28.41)	9.17 (8.39)	0.303	0.29 [S]
Sleep onset latency (N2)	24.03 (31.64)	16.73 (10.97)	0.266	0.31 [S]
N3 latency	40.90 (41.52)	27.56 (10.55)	0.080	0.44 [S]
REM latency	95.85 (54.10)	97.15 (34.73)	0.910	0.03
Wake in SPT (%)	8.23 (7.36)	5.42 (5.49)	0.110	0.43 [S]
N1 duration in SPT (%)	13.71 (6.58)	13.16 (5.68)	0.736	0.09
N2 duration in SPT (%)	43.03 (7.50)	44.76 (6.84)	0.362	0.24 [S]
N3 duration in SPT (%)	17.61 (7.30)	18.94 (6.32)	0.461	0.195
REM duration in SPT (%)	17.04 (6.03)	17.27 (4.96)	0.878	0.04
REM density all night	1.70 (0.81)	1.68 (0.78)	0.918	0.03
REM density of 1st REM	1.24 (0.79)	1.15 (0.84)	0.643	0.11
<i>Other sleep parameters</i>				
Apnea Hypopnea Index (AHI)	0.72 (1.48)	0.51 (0.92)	0.481	0.17
Oxygen Desaturation Index (ODI) in TST	1.68 (3.19)	0.63 (0.96)	0.074	0.45 [S]
Arousal Index	7.54 (4.68)	5.80 (2.82)	0.068	0.45 [S]
Period Leg Movement (PLM) Index	17.45 (13.41)	13.47 (13.23)	0.220	0.30 [S]

REM: rapid eye movement sleep; N1: non REM sleep stage 1; N2: non REM sleep stage 2; N3: non REM

sleep stage 3; ns: not significant

^a T test, two-tailed, unpaired

^b Cohens d effect size in [brackets], small: $d \geq 0.2$; medium: $d \geq 0.5$; large: $d \geq 0.8$

4 Diskussion

Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob es einen HRV-Unterschied zwischen un-medizierten depressiven Patienten und gesunden Probanden im Schlaf gibt. Die Nebenhypothese beschäftigte sich mit den Einfluss des Geschlechts auf die HRV.

In der Untersuchung von insgesamt 69 Teilnehmern mittels PSG und EKG, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Probanden mit Blick auf die absoluten Power-Werte der frequenz- und zeitbasierten HRV-Parameter gefunden werden. Dieses Ergebnis hatte auch unter Berücksichtigung der anerkannten Kofaktoren Alter und Geschlecht Bestand. Auch bei der Betrachtung des Geschlechts allein konnten für die frequenzbasierten absoluten HRV-Parameter signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen, jeweils getrennt für die Gruppen depressiver Patienten und gesunder Probanden, gezeigt werden. Die Nullhypothesen werden damit abgelehnt.

Ein klares Ergebnis zeigte die Untersuchung der subjektiven Schlafparameter. Die Patienten wiesen signifikant erniedrigte Werte im Vergleich zu den gesunden Probanden auf. Im Gegensatz dazu konnte bei den objektiven Schlafparametern nur wenige statistisch relevante Bestätigung für die Korrelation Depression und reduzierte Schlafqualität gefunden werden.

4.1 Reduzierte HRV im Schlaf bei Patienten mit Depression

Die HRV im Schlaf, gemessen durch die absoluten Werte von VLF, LF und HF, unterscheidet zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden. Die Einflüsse, die Alter und Geschlecht anerkanntermaßen auf die HRV haben, wurden dabei bereits mitberücksichtigt. Auch bei der separaten Betrachtung der zeitbasierten Messwerte HF und RMSSD konnte dieses Ergebnis reproduziert werden. Für den Parameter SDNN war dies nicht der Fall. Mit einem $p = 0.053$ fand sich aber auch hier ein nicht signifikanter Trend. Einzig für die relativen Werte von VLF, LF und HF konnte weder ohne noch mit Berücksichtigung von Kofaktoren ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven gezeigt werden.

Des Weiteren wurden in der genaueren Analyse der einzelnen Messwerte für die absoluten Power-Werte der frequenzbasierten Parameter sowie für HF, SDNN und RMSSD signifikante Ergebnisse gefunden. Bei den Patienten kam es zu einer Reduzierung der frequenzbasierten Werte. VLF, LF und HF sind in ihrer absoluten Messung allesamt bei den Patienten geringer als bei den Probanden. Bei den relativen Werten ist dieser Trend nicht so durchgängig, jedoch bei der LFrel und zum Teil auch bei anderen Werten dennoch erkennbar. Die HF zeigt sich bei den Patienten über die gesamte Nacht gemessen höher als bei den Probanden. Dies gilt auch bei separater Betrachtung für die Schlafstadien N2, N3 und REM. Bei den Werten der SDNN und RMSSD verhält es sich genau umgekehrt.

Unsere Ergebnisse bestätigen die These, dass unabhängig von der Einnahme von Antidepressiva die autonome Funktion im Schlaf bei einer depressiven Störung gestört ist. Die Aussagen von anderen Studien [Licht et al., 2008; O'Regan et al., 2015], die berichten, dass es nur unter antidepressiver Medikation zu einer relevanten HRV Verminderung kommt, finden bei uns keine Bestätigung. Die Differenz in den Ergebnissen könnte daher kommen, dass Licht u.a. 2008 nur tagsüber und auch nur für 90 Minuten die HRV-Parameter bestimmt haben, und dass O'Regan u.a. 2015 sogar nur für 10 Minuten gemessen haben. Weiter spielt auch das Teilnehmerkollektiv in seiner Auswahl eine wesentliche Rolle, da Kofaktoren wie Alter, Geschlecht und BMI bereits bekannt sind und in unserer Studie zum Teil als solche auch erneut bestätigt werden konnten [Agelink et al., 2002]. In dieser Studie konnte aufgrund der strengen Ausschlusskriterien und Vorauswahl der Patienten und Probanden diese Kofaktoren größtenteils umgangen werden und keine signifikanten Unterschiede in diesen Kategorien zwischen den Gruppen "Patient" und "gesunder Proband" gemessen werden. Der geringe Unterschied, den es dennoch gab, wurde in den Berechnungen berücksichtigt.

Die Hoffnung, dass sich die HRV als diagnostischer Biomarker in der Depressionstherapie eignen könnte und so den Weg für eine individuellere und effektivere Therapie ebnen könnte, besteht, und wird durch die vorliegende Arbeit weiter untermauert. Die Untersuchung während des Schlafes bringt dabei neben eindeutigeren Ergebnissen, auch praktische Vorteile gegenüber, schwer in den Tagesalltag integrierbaren, Messungen im Wachzustand. Tatsächlich scheint sich weniger der Schlaf an sich zwischen Patienten und Probanden zu unterscheiden, sondern viel mehr die Parameter der HRV.

Von weiterem Interesse sollte sein, inwieweit reduzierte HRV auch in anderen psychischen Störungen auftritt, besonders in Kombination mit Schlafstörungen. Sie könnte eingesetzt werden, um autonome Störungen bei verschiedensten psychi-

schen oder auch internistischen Erkrankungen besser zu charakterisieren [Chouchou und Desseilles, 2014]. Zudem gibt es zahlreiche weitere Marker, die man auf die Einsetzbarkeit als Biomarker testen könnte. Auf Ebene der Enzyme, Transmitter und deren Vorstufen könnten die Spiegelmessungen der Aminosäuren, BDNF, Vanillinmandelsäure, IGF-1 (Insulin-like Growth Factor), Cortisol u.v.m. von Interesse sein [vgl. Lopresti et al., 2014]. Auch auf genetischer Ebene könnte weiter an möglichen Veränderungen geforscht werden, die mit Herstellung, Transport, Aufnahme und Abbau von Serotonin und Dopamin in Verbindung stehen.

4.1.1 Einfluss des Geschlechts auf die HRV

Der Einfluss, den das Geschlecht auf die HRV einnimmt, wurde bisher hauptsächlich während des Wachzustandes gemessen. So scheinen Frauen eine geringere sympathische Aktivität zu haben, widergespiegelt durch eine niedrige VLF, LF und ein niedriges LF/HF Verhältnis [Koenig et al., 2016; Liao et al., 1995] und zugleich durch eine Dominanz von Parasympathikus mit hoher HF [Morgan und Molina Mora, 2017]. Signifikante Unterschiede zwischen Mann und Frau während des Schlafes konnten vor Allem in den Kategorien HR, SDNN, lnVLF und lnLF gesehen werden und zwar unabhängig davon, ob es sich dabei um depressiv erkrankte Patienten oder um gesunde Probanden handelte. Die repeated measures ANCOVA zeigte unter Berücksichtigung der absoluten HRV-Parameter und dem Kofaktor Alter sowohl für die an einer Depression erkrankten Patienten als auch für die gesunden Probanden signifikante Unterschiede zwischen Mann und Frau. Die zeitbasierten Parameter konnten dagegen in der MANCOVA getrennt berechnet für HF, SDNN und RMSSD der Schlafstadien REM, NREM2 und NREM3 nur bei dem Wert der SDNN bei Patienten einen signifikante Unterschied beweisen. Frauen und Männer scheinen sich also nur in bestimmten Variablen der HRV zu unterscheiden.

Auch lässt sich kein Unterschied feststellen, wenn man die Signifikanzen, mit denen sich Frauen und Männer in der HRV unterscheiden, zwischen Patienten und gesunden Probanden vergleicht. Bei beiden Gruppen ist die Differenzierung ähnlich deutlich. Die Depression übt somit keinen signifikanten überlagernden Effekt auf den Kofaktor Geschlecht aus. Es wurde ersichtlich, dass die VLF, LF, SDNN und RMSSD dabei bei den Frauen immer geringer war als bei den Männern, die HF dagegen immer höher, was im Einklang mit dem bisherigen Forschungsstand ist. Allerdings war bei unseren Messungen auch die HF durchgängig bei den Frauen geringer, wenngleich dieses Ergebnis nicht signifikant war. Insgesamt kann man mit den vorliegenden Ergebnissen die Nullhypothese II widerlegen. Bei Messung der HRV sollte das Geschlecht also als Kovariable berücksichtigt und am besten schon bei der Teilnehmerauswahl berücksichtigt werden.

4.1.2 Rückschlüsse von den HRV-Veränderungen auf das autonome Nervensystem

Mehrfach wurde eine verringerte HRV als Kennzeichen einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems betrachtet und den einzelnen Parametern dabei in der Vergangenheit schon recht spezifische Bedeutungen zugeschrieben. Die Bestätigung, ob diese Zuschreibung richtig ist, liefert diese Studie nicht, dies war auch nicht Thema dieser Arbeit. Andersherum kann aber mithilfe des aktuellen Forschungsstandes analysiert werden, was die vorliegenden Ergebnisse auf autonomer Ebene bedeuten könnten.

VLF: Dieser Wert scheint vorwiegend vom PNS reguliert zu werden. Studien zeigten, dass reduzierte VLF Werte als Biomarker bei atmungsassoziierten Schlafstörungen sowie bei PLM von Bedeutung sein könnten [vgl. Birkhofer et al., 2005; Stein und Pu, 2012]. Zudem ist schon bekannt, dass Schlafapnoe, eine Störung, die mit vielen kurzen Arousals einhergeht, mit einem erhöhten kardialen Risiko einhergeht. Die Reduktion der VLF bei depressiven Patienten reiht sich damit an die Reduktion bei bekannten Schlafstörungen an und spricht für eine Störung der parasympathischen Modulation. Da es auch bei der Depression zu einer signifikanten Minderung der Schlafqualität kommt, ist dieses Ergebnis im Kontext der Literatur verständlich.

LF: Auf die LF scheinen sowohl SNS als auch PNS Wirkung zu haben. In der Literatur wurde besonders ein Einfluss auf den Baroreflex beschrieben. Da wir die nötigen Messungen für die Bestätigung dieser These nicht durchführten, kann an dieser Stelle keine weiterführende Aussage getroffen werden [Agelink et al., 2002; Stein und Pu, 2012]. Die reduzierte LF bei depressiven Patienten spricht aber auch hier für eine Störung der autonomen Balance.

HF: Dieses Spektrum scheint überwiegend vagal moduliert zu werden und repräsentiert besonders kurzfristige Veränderungen in der HF, die z.B. im Rahmen der physiologischen, respiratorischen Sinusarrhythmie auftreten. Auch dieser Wert zeigte eine signifikante Reduzierung im Vergleich Patienten zu gesunden Probanden.

RMSSD: Unter regelkonformen Bedingungen spiegelt dieser Wert die Kontrolle des PNS auf die HF wieder, sodass die Reduzierung dieses Wertes bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden erneut für eine parasympathische Fehlregulation spricht.

HF und SDNN: Beide Werte spiegeln die HRV über ihre gesamte Messzeit wieder

und ermöglichen eine Abschätzung der tagesrhythmischen autonomen Funktion. Bisher wurde beschrieben, dass besonders eine erhöhte HF ein typisches Merkmal bei depressiver Störung sei. Diese These findet in der vorliegenden Arbeit Bestätigung

Die deutliche Reduzierung der HRV-Parameter bei den Patienten deutet auf eine autonomen Fehlregulation hin. Eine maßgebende Rolle spielt der Parasympathikus [vgl. Birkhofer et al., 2005; Elsenbruch et al., 1999]. Die Parameter scheinen im unterschiedlichen Maße von weiteren Faktoren, wie z.B. Atmung oder Blutdruck abzuhängen, sodass Parameterveränderungen nicht allein der Depression zugeordnet werden können [Borrione et al., 2017].

Bedeutung für das kardiovaskuläre Risiko

Es besteht ein Zusammenhang zwischen reduzierter HRV und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. So stellt vor Allem die erhöhte sympathische Aktivität eine Gefahr für kardiale Morbidität und Mortalität dar [Silva et al., 2017]. Unsere Ergebnisse, die auf eine Dysfunktionalität in der sympathovagalen Balance, im Sinne eines Überwiegens der sympathischen Modulation, bei depressiven Patienten hindeuten, können damit bestätigen, dass zum Einen Depression die HRV beeinflusst und zum Anderen sie somit auch im Zusammenhang mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität steht. Anders herum gesagt reihen sich die vorliegendem Ergebnisse in die Aussagen vorheriger Studien ein, die besagen, dass die Veränderung der HRV ein Grund für die erhöhte kardiale Morbidität bei Patienten mit affektiven Störungen ist. Von großem Interesse wäre weiterführend die Frage, ob die Veränderungen der autonomen Regulation und somit auch das erhöhte kardiovaskuläre Risiko nach Remission der Depression erhalten bleiben und, ob das erhöhte Auftreten von Depressionen bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten auf Veränderungen der autonomen Regulation zurückzuführen ist.

Auswirkung einer antidepressiven Therapie

Trotz zahlreicher Studien ist nach wie vor ungeklärt, inwieweit antidepressive Medikamente die Regulation auf Ebene der HRV Parameter im Detail beeinflussen. Verschiedene Therapieversuche scheinen dabei unterschiedlich starke Auswirkungen auf die HRV zu haben. So wurde bereits von einer Erhöhung der HRV unter Elektrokonvulsionstherapie [Nahshoni et al., 2001] oder durch die Einnahme von Betablockern berichtet, während weitere aktuellere Studien zeigten, dass die Einnahme von SSRIs, TCAs oder anderen Antidepressiva eher zu einer weiteren Verminderung der HRV beitragen [Licht et al., 2008]. O'Regan u.a. zeigten, dass SSRI dabei eine geringere reduzierende Wirkung haben als andere Mittel [O'Regan

et al., 2015]. Mehrfach wird vermutet, dass zumindest Anteile der autonomen Dysregulation trotz erfolgreicher Therapie immer erhalten bleiben werden [vgl Agelink et al., 2002]. Eine reduzierte HRV wäre somit mehr ein spezifisches Merkmal einer Depression, auch wenn diese in Remission ist [O'Regan et al., 2015].

4.1.3 Reduzierte Schlafqualität bei Depression

Die subjektive Schlafqualität, gemessen durch den PSQI, ist bei Menschen, die unter einer Depression leiden, signifikant geringer als bei Gesunden. Dies konnte mit einem $p < 0.001$ in allen Kategorien nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich bei den objektiven Schlafparametern die wache Zeit im Bett erhöht und die Schlafeffizienz erniedrigt. Unter genauerer Analyse erkennt man, dass zwar allein für den Parameter "Wake duration in TIB (Time In Bed)" ein wirklich signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) gezeigt werden konnte, die anderen relevanten Werte aber durchaus den erwarteten Trend zeigen. Wie schon in verschiedenen Studien beschrieben, erwartet man bei depressiv Erkrankten eine reduzierte Schlafeffizienz und Gesamtschlafzeit [Saletu-Zyhlarz et al., 2013]. Beides zeigte sich auch in unseren Ergebnissen mit einer Signifikanz von $p = 0.051$ bzw. 0.06 . Auch die Latenzen der einzelnen Schlafphasen (mit Ausnahme des REM Schlafs) sowie die Dauer der einzelnen Phasen zeigten zumindest in die erwartete Richtung. Überraschend bleiben die Ergebnisse im Bereich des REM Schlafes. Veränderungen der REM-Dichte, REM-Latenz und REM-Dauer der ersten REM-Periode stellen gerade bei Depressionen einen biologischen Marker dar und gelten zudem als Zeichen für eine erhöhte Rezidiv-Gefahr [vgl. Thase, 1999]. Zu erklären sind unsere hier nicht signifikanten Ergebnisse damit, dass in der Studie sowohl das durchschnittliche Alter, als auch der HAM-D-Score der Teilnehmer eher niedrig war. So ist vorbeschrieben, dass die REM-Latenz erst ab Mitte 30 zwischen Patienten und Probanden unterschiedlich ist [Lauer et al., 1991]. Insgesamt konnte aber auch in dieser Studie nachgewiesen werden, dass der Trend der subjektiven und objektiven Schlafqualität klar in die prognostizierte Richtung geht.

4.2 Einschränkungen und Perspektiven

Die Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Studien wird dadurch erschwert, dass es bisher keine standardisierten Untersuchungen für die Erhebung von HRV-Parametern bei Patienten mit Depression gibt. Die Einstufung des Schweregrades der Depression an sich erfolgt mit verschiedenen Instrumenten, die je nach Studie zudem noch variieren. Einige nutzen wie wir den HAM-D, andere nicht. [vgl. Agelink et al., 2002] Zudem stellen manche Studien in Frage, ob die Reduzierung der HRV nicht hauptsächlich aufgrund von somatischen Symptomen, wie Müdigkeit, Schlafstörungen und Appetitveränderungen einer Depression bestehen, anstatt auf kognitiven Symptomen wie Konzentrationsschwierigkeiten und Suizidalität [Kemp et al., 2010]. Aus unserer Studie lässt sich nicht schlussfolgern, weshalb die HRV bei Depression reduziert ist, lediglich dass sie es insgesamt ist.

Mehrere Kofaktoren spielen bei der Auswertung der HRV-Ergebnisse eine wichtige Rolle. Alter, Geschlecht, Menstruationszyklus, Raucherstatus und BMI sind einige von ihnen. Obwohl wir die Kollektive passend zueinander ausgewählt haben und es so keinen signifikanten Unterschied in diesen Variablen gab (mit Ausnahme des Raucherstatus), und wir sie zudem in den Rechnungen berücksichtigt haben, bleiben sie dennoch Kofaktoren und können nicht komplett in der Wertung der Ergebnisse vernachlässigt werden.

Sicherlich ist die Schlussfolgerung, dass Depression, erniedrigte HRV und Reduktion der kardiovagalen Kontrolle der Herzfrequenz mit gestörtem sympathoparasympathischen Verhältnis des ANS in direkter Korrelation zueinanderstehen, eine Vereinfachung der Tatsachen und sollte mit Vorsicht begutachtet werden. Zwar können die Auswirkungen autonomer Veränderungen anhand der HRV gemessen werden, wie in dieser Arbeit getan, Aussagen über Ort und Ursache dieser Störungen sind jedoch nicht möglich. Besonders wichtig an dieser Stelle war unsere Vorselektion der Studienteilnehmer, sodass möglichst keine Komorbiditäten vorlagen. Interessant wäre in diesem Zuge auch ein Studienmodell, welches die Teilnehmer unter Stress setzt während die HRV-Parameter gemessen werden, um zu testen, inwieweit depressive Patienten eine gestörte autonome Antwort auf diesen Reiz zeigen.

Die Werte der HRV-Parameter basieren auf der Auswertung von drei 5-minütigen Intervallen, gemessen am Anfang, in der Mitte und am Ende der Nacht, für die jeweiligen Schlafphasen REM, NREM2 und NREM3. Aus diesen Sequenzen wurden auf die Schlafphasen und auf die gesamte Nacht hochgerechnet bzw. geschlossen. Noch ist unklar, ob dies die beste Vorhergehensweise ist. Teilweise wird empfohlen zumindest die VLF in längerfristigen Aufnahmen zu messen [Task Force of the

European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996]. Von Interesse wäre also zum Beispiel die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse auch in längeren Messungen der VRF.

Obwohl mit den angewandten HRV-Parametern in der Vergangenheit viel gearbeitet wurde und sie auch sicherlich weiterhin Bedeutung finden werden, haben Studien in den letzten Jahren noch weitere nicht lineare Parameter erforscht, die, in dieser Studie angewandt, für ein noch besseres Verständnis der autonomen Aktivität beigetragen hätten. MSE und DFA stellen hierbei neuartige Methoden dar, die zu einer besseren Charakterisierung der HRV beitragen [Silva et al., 2017]. DFA 1 bzw. Alpha 1 kann zum Beispiel auch Aussagen über die Qualität der Regulation machen. In weiteren Studien sollten somit unbedingt auch nicht lineare HRV-Parameter Anwendung finden.

Zukünftig interessant könnte die ambulante Erfassung der notwendigen Daten für die Analyse werden. So sind bereits transportable Geräte, welche über 24 Stunden hinweg messen, auf dem Markt. Hier stellt sich allerdings die Frage nach der Zuverlässigkeit der Geräte und der Compliance der Patienten. Neben der Erfassung der HRV-Parameter in der Diagnostik und Therapie der Depression könnten die gewonnenen Daten auch zur Früherkennung und Beobachtung weiterer gesundheitlicher Probleme, wie z.B. dem Risiko von kardiovaskulären Events, beitragen. In diese Richtung forschten beispielsweise schon Karavidas u.a. mit ihrem Ansatz, HRV Biofeedback zur Steigerung der HRV und so als Therapie bei Depressionen einzusetzen. [vgl. Karavidas et al., 2007]

4.3 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit kristallisierte sich im Schlaf-EEG gemessene HRV als Biomarker für schwere Depressionen heraus. Mit einer großen Effektstärke konnte die Analyse der HRV während störungsfreier Schlafphasen zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden differenzieren. Besonders die absolute Stärke der frequenzbasierten HRV-Parameter zeigte über jeder der drei Schlafphasen REM, NREM2 und NREM3 eine deutliche Erniedrigung der HRV. Zusätzlich konnte mit dieser Studie die Unabhängigkeit dieser Ergebnisse von HRV beeinflussenden Faktoren wie antidepressiver Medikation gezeigt werden. Des Weiteren konnten signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich ihrer HRV nachgewiesen werden und zwar unabhängig davon, ob die Personen an einer Depression litten oder nicht.

Die gewonnenen Ergebnisse tragen ergänzend zur aktuellen Literatur in dieser Thematik bei, indem sie demonstrieren, dass die Messung und Analyse der HRV im Schlaf einen potenteren Biomarker für Depressionen liefern, als HRV-Erhebungen, die während des Wachzustandes oder des Ruhezustandes gewonnen wurden. Auch für die laufende Diskussion, ob HRV-Unterschiede bei Depressionen größtenteils nur der Wirkung von antidepressiven Medikamenten zuzuschreiben sind, kann diese Arbeit verdeutlichen, dass während des Schlafens die Ergebnisse auch ohne die Einnahme von Medikamenten reproduzierbar sind.

Die weiterführenden physiologischen Zusammenhänge zwischen HRV-Änderungen und deren Bedeutung in der Aktivität des ANS werden weiterhin Gegenstand intensiver Forschung sein. Die vorliegende Arbeit weist jedoch auf dem jetzigen Stand der Forschung auf eine reduzierte parasymphatische Vorherrschaft bzw. eine erhöhte sympathische Kontrolle der HRV bei Depressionen hin.

Glossar

AASM American Academy of Sleep Medicine. 20, 21, 25

ABCB1 ATP-Binding Cassette Sub-Family B. 6

ACE Angiotensin Converting Enzym. 10

ACh Acetylcholin. 18

ANS Autonomes Nervensystem. 7, 11–15, 17, 58, 60

BDNF Brain Derived Neurotrophic Factor. 54

DFA Detrended Fluctuation Analysis. 59

EDF European Data Format. 36

EEG Elektroencephalogramm. 6, 9, 19, 21, 22, 25, 29, 31, 32, 36, 51, 60

EKG Elektrokardiogramm. 6, 7, 15, 18, 29, 31–33, 36, 52

EMG Elektromyogramm. 21, 25, 33

EOG Elektrookulogramm. 22, 25, 32, 33

FFT Fast Fourier Transformation. 9, 37

HAM-D Hamilton Depression Scale. 4, 23, 28, 32–36, 58

HF High Frequency. 11–16, 22, 23, 39, 42, 45, 53–55

HKL Herz-Kreislauf. 16, 17

HRV Heart Rate Variability. 6–10, 12–17, 22–24, 27, 29, 32, 36, 37, 39, 42–49, 52–60

LF Low Frequency. 11–16, 22, 23, 39, 42, 45, 53–55

- MDD** Major Depressive Disorder. 15, 16
- MRT** Magnetresonanztomografie. 29
- MSE** Multiscale Entropy. 59
- NA** Noradrenalin. 18
- NN-Intervall** Normal to Normal Interval. 8
- NREM** Non Rapid Eye Movement. 11, 13, 14, 19–22, 24
- PLM** Periodic Legs Movement. 11, 15, 29, 32, 55
- PNS** Parasympathisches Nervensystem. 10–12, 15, 55
- PSD** Power Spectrum Density. 37
- PSG** Polysomnografie. 19, 25, 26, 52
- PSQI** Pittsburgh Schlafqualitätsindex. 32, 35, 50, 57
- REM** Rapid Eye Movement. 11, 13, 19, 20, 22–24, 26, 29, 36, 39, 42, 44–49, 54, 57, 58, 60
- RLS** Restless-Legs-Syndrom. 29
- RMSSD** Square Root of the Mean of the Sum of the Squares of Differences between adjacent NN intervals. 8, 12, 36, 37, 39, 42, 45, 46, 52–55
- RSA** Respiratorische Sinusarrhythmie. 12
- SDANN** Standard Deviation of the 5 minute Average NN intervals. 8
- SDNN** Standard Deviation of NN intervals. 8, 9, 12, 13, 36, 37, 39, 42, 45, 46, 52–55
- SNS** Sympathisches Nervensystem. 10–12, 55
- SSRI** Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor. 17, 56
- SWS** Slow Wave Sleep. 19, 22–24, 45
- TP** Total spectral Power. 12
- ULF** Ultra Low Frequency. 10

VLF Very Low Frequency. 10, 12, 13, 42, 45, 53–55, 58

WHO World Health Organization. 3

Literaturverzeichnis

- Agelink, M. W., Boz, C., Ullrich, H., und Andrich, J. (2002). Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Research*, 113:139–149.
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Barger, A. C., und Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213(4504):220–222.
- Alhaj, H., Wisniewski, G., und McAllister-Williams, R. H. (2011). The use of the EEG in measuring therapeutic drug action: Focus on depression and antidepressants. *Journal of Psychopharmacology*, 25(9):1175–1191.
- Angst, J. und Preisig, M. (1995). Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie (Zurich, Switzerland : 1985)*, 146(1):17–23.
- Armitage, R. (2007). Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(433):104–115.
- Aserinsky, E. und Kleitman, N. (1953). Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep. *Science*, 118 (3062):273–274.
- Atkinson, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., Oates, J. A., Peck, C. C., Schooley, R. T., Spilker, B. A., Woodcock, J., und Zeger, S. L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 69(3):89–95.
- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., und Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: Has the gold standard become a lead weight? *American Journal of Psychiatry*, 161(12):2163–2177.
- Baghai, T. C., Blier, P., Baldwin, D. S., Bauer, M., Goodwin, G. M., Fountoulakis, K. N., Kasper, S., Leonard, B. E., Malt, U. F., Stein, D. J., Versiani, M., und Möller, H. J. (2012). Executive summary of the report by the WPA section

- on pharmacopsychiatry on general and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(1):13–22.
- Barefoot, J., Helms, M., Mark, D., Blumenthal, J., Califf, R., Haney, T., O'Connor, C., Siegler, I., und Williams, R. (1996). Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 78:613–7.
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., Adli, M., Benkert, O., Bschor, T., und Tadić, A. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World Journal of Biological Psychiatry*, 14(5):334–385.
- Beaumont, A., Burton, A. R., Lemon, J., Bennett, B. K., Lloyd, A., und Vollmer-Conna, U. (2012). Reduced Cardiac Vagal Modulation Impacts on Cognitive Performance in Chronic Fatigue Syndrome. *PLOS ONE*, 7(11):1–8.
- Begum, S. und Loni, A. R. (2015). Valsalva ratio : a measure of stress in first year medical students. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 3(7):1599–1604.
- Behrends, J. C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., Hoth, M., Kurtz, A., Leipziger, J., Müller, F., Pedain, C., Rettig, J., Wagner, C., und Wischmeyer, E. (2012). *Duale Reihe - Physiologie*. Thieme.
- Beissner, F., Meissner, K., Bar, K.-J., und Napadow, V. (2013). The Autonomic Brain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis for Central Processing of Autonomic Function. *The Journal of Neuroscience*, 33(25):10503–10511.
- Birkhofer, A., Förstl, H., und Schmidt, G. (2005). Herz und Hirn - Auswirkungen psychischer Erkrankungen und ihrer Therapie auf die Herzfrequenzvariabilität. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 73 (4):192–205.
- Borrione, L., Brunoni, A. R., Sampaio-junior, B., Aparicio, L. M., Kemp, A. H., Benseñor, I., Lotufo, P. A., und Fraguas, R. (2017). Associations between symptoms of depression and heart rate variability : An exploratory study. *Psychiatry Research*, 28(September):1–6.
- Breitenstein, B., Scheuer, S., und Holsboer, F. (2014). Are there meaningful biomarkers of treatment response for depression? *Drug Discovery Today*, 00:539–561.

- Brunoni, A. R., Kemp, A. H., Dantas, E. M., Goulart, A. C., Nunes, M. A., Boggio, P. S., Mill, J. G., Lotufo, P. A., Fregni, F., und Benseñor, I. M. (2013). Heart rate variability is a trait marker of major depressive disorder: Evidence from the sertraline vs. electric current therapy to treat depression clinical study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(9):1937–1949.
- Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L., Schlack, R., und Hapke, U. (2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5-6):733–739.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., und Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry research*, 28(2):193–213.
- Carney, R., Blumenthal, J., Stein, P., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L., Czajkowski, S., O'Connor, C., Stone, P., und Freedland, K. (2001). Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*, 104:2024–8.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Miller, G. E., und Jaffe, A. S. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity A review of potential mechanisms. *Journal of Psychosomatic Research*, 53:897–902.
- Carskadon, M. A. und Dement, W. C. (2011). Normal Human Sleep : An Overview. *Principles and practice of sleep medicine*, 5:16–26.
- Chouchou, F. und Desseilles, M. (2014). Heart rate variability: a tool to explore the sleeping brain? *frontiers in NEUROSCIENCE*, 8(December):402.
- Cohen, J. (1962). THE STATISTICAL POWER OF ABNORMAL-SOCIAL PSYCHOLOGICAL RESEARCH: A REVIEW. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 65(3):145–153.
- Critchley, H. D. und Harrison, N. A. (2013). Visceral Influences on Brain and Behavior. *Neuron*, 77(4):624–638.
- Dalack, G. und Roose, S. (1990). Perspectives on the relationship between cardiovascular disease and affective disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 51 Suppl:4-9; discussion 10-1.
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (2017). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“. Technischer bericht.

- DGPPN, BÄK, KBV, und AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression (2015). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. Technischer Bericht 5.
- Elsenbruch, S., Harnish, M. J., und Orr, W. C. (1999). Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep*, 22(8):1067–71.
- Ewing, D., Neilson, J., Shapiro, C., Stewart, J., und Reid, W. (1991). Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *BMJ*, 65:239–44.
- Fichtenberg, N. L., Mann, N. R., und Putnam, S. (1998). Insomnia screening in postacute traumatic brain injury: The utility and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 77:339–345.
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS*. Sage Publications Inc., Thousand Oaks, 3. Auflage.
- Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., Keller, M. B., Kupfer, D. J., Lavori, P. W., Rush, A. J., und Weissman, M. M. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 48(9):851–855.
- Frasere-Smith, N., Lespérance, F., und Talajic, M. (1995). Depression and 18-Month Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation*, 91 (4):999–1005.
- Gentili, A., Weiner, D., Kuchibhatla, M., und Edinger, J. (1995). Test-retest reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index in nursing home residents. *Journal of the American Geriatric Society*, 43(1):1317–1318.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23:56–62.
- Hobson, J. A. (1969). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 26(6):644.
- Hollon, S. D., Thase, M. E., und Markowitz, J. C. (2002). Treatment and prevention of depression. *Psychological Science in the Public Interest*, 3(2):39–77.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., und Quan, S. (2007). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. *Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine*.

- Karavidas, M. K., Lehrer, P. M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Marin, H., Buyske, S., Malinovsky, I., Radvanski, D., und Hassett, A. (2007). Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 32(1):19–30.
- Katon, W. J. (2003). Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological Psychiatry*, 54:216–226.
- Kautzner, J. M., Camm M.D., A. J., FRCP, FACC, und FESC (1997). Clinical relevance of heart rate variability. *Clinical Cardiology*, 20:162–8.
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. a., Felmingham, K. L., Brown, K., und Gatt, J. M. (2010). Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 67(11):1067–1074.
- Kennedy, N. und Paykel, E. S. (2004). Residual symptoms at remission from depression: Impact on long-term outcome. *Journal of Affective Disorders*, 80(2-3):135–144.
- Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T., und Moss, A. J. (1987). Decreased Heart Rate Variability and Its Association with Increased Mortality After Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*, 59:258–282.
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., und Bigger, J. T. (2005). Heart rate variability: Measurement and Clinical Utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 10(1):88–101.
- Koenig, J., Kemp, A. H., Beauchaine, T. P., Thayer, J. F., und Kaess, M. (2016). Depression and resting state heart rate variability in children and adolescents — A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 46:136–150.
- Lauer, C. J., Riemann, D., Wiegand, M., und Berger, M. (1991). From Early to Late Adulthood Changes in EEG Sleep of Depressed Patients and Healthy Volunteers. *Biological Psychiatry*, Seiten 979–993.
- Liao, D., Barnes, R. W., Chambless, L. E., Simpson, R. J., Sorlie, P., Heiss, G., und The ARIC Investigators (1995). Age, Race, and Sex Differences in Autonomic Cardiac Function Measured by Spectral Analysis of Heart Rate Variability-The ARIC Study. *The American Journal of Cardiology*, 76(12):906–912.
- Licht, C. M. M., de Geus, E. J. C., Zitman, F. G., Hoogendijk, W. J. G., van Dyck, R., und Penninx, B. W. J. H. (2008). Association Between Major Depressive

- Disorder and Heart Rate Variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Archives of General Psychiatry*, 65(12):1358–1367.
- Lopresti, A. L., Maker, G. L., Hood, S. D., und Drummond, P. D. (2014). A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48:102–111.
- Malaspina, D., Bruder, G., Dalack, G., Storer, S., Van Kammen, M., Amador, X., Glassman, A., und Gorman, J. (1997). Diminished cardiac vagal tone in schizophrenia: associations to brain laterality and age of onset. *Biological psychiatry*, 41:612–7.
- Milnik, V. (2009). Anleitung zur elektrodenplatzierung des internationalen 10-20-Systems. *Neurophysiologie-Labor*, 31(1):1–35.
- Morgan, J. S. und Molina Mora, J. A. (2017). Effect of Heart Rate Variability Biofeedback on Sport Performance , a Systematic Review. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 42(3):235–245.
- Nahshoni, E., Aizenberg, D., Sigler, M., Zalsman, G., Strasberg, B., Imbar, S., und Weizman, A. (2001). Heart rate variability in elderly patients before and after electroconvulsive therapy. *American Journal of Geriatric Psychiatry*.
- Oostenveld, R. und Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical Neurophysiology*, 112(4):713–719.
- O’Regan, C., Kenny, R. A., Cronin, H., Finucane, C., und Kearney, P. M. (2015). Antidepressants strongly influence the relationship between depression and heart rate variability: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Psychological Medicine*, 45(3):623–636.
- Pagano, R. R. (2009). *Understanding Statistics in the Behavioral Sciences*. Wadsworth Cengage Learning.
- Palagini, L., Baglioni, C., Ciapparelli, A., Gemignani, A., und Riemann, D. (2013). REM sleep dysregulation in depression: State of the art. *Sleep Medicine Reviews*, 17(5):377–390.
- Pawlowski, M., Gazea, M., Wollweber, B., Dresler, M., Holsboer, F., Keck, M., Steiger, A., Adamczyk, M., und Mikoteit, T. (2017). Heart rate variability and cordance in rapid eye movement sleep as biomarkers of depression and treatment response. *Journal of Psychiatric Research*.

- Piccinelli, M. und Gomez Homen, F. (1997). Gender differences in the epidemiology of affective disorder and schizophrenia. *World Health Organization*, Seite 163.
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J. B., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K. M., Barger, A. C., Shanon, D. C., Cohen, R. J., und Benson, H. (1985). Assessment of autonomic function by heart rate spectral analysis in humans. *American Journal of Physiology*, 248:H151–H153.
- Rennie, K. L., Hemingway, H., Kumari, M., Brunner, E., Malik, M., und Marmot, M. (2003). Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *American Journal of Epidemiology*, 158(2):135–143.
- Reynolds, C. F. und Kupfer, D. J. (1987). Sleep Search in Affective Illness: State of the art Circa 1987. *Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*, 10(3):199–215.
- Rodenbeck, A. (2013). Manual der American Academy of Sleep Medicine: Überblick über die Updateversion 2.0. *Somnologie*, 17(2):122–130.
- Ruo, B., Rumsfeld, J. S., Hlatky, M. A., Liu, H., Browner, W. S., und Whoolley, M. A. (2003). Depressive Symptoms and Health-Related Quality of Life: The Heart and Soul Study. *J Clin Psychiatry* *Journal of the American Medical Association*, 290:215–221.
- Saletu-Zyhlarz, G. M., Anderer, P., und Saletu, B. (2013). Sleep Disorders in Psychiatry and Their Treatment Schlafstörungen in Der Psychiatrie Und Therapeutische Maßnahmen. *Psychiatria Danubina*, 25(4):447–452.
- Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., und Scammell, T. E. (2010). Sleep State Switching. *Neuron*, 68(6):1023–1042.
- Schroter, F. (2018). *Predicting Symptom Change in Antidepressant Therapy: The Role of Heart Rate Variability, Subjective Sleep Quality and Classical Sleep Parameters*. unv. masterthesis, Ludwig-Maximilians-Universität München, München.
- Schulz, H. (2010). Die geschichtliche entwicklung der schlafforschung in Berlin: Ein historischer Streifzug - Teil II. *Somnologie*, 14(3):221–233.
- Silva, L. E. V., Silva, C. A. A., Salgado, H. C., und Fazan, R. (2017). The role of sympathetic and vagal cardiac control on complexity of heart rate dynamics. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 312(3):H469–H477.

- Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Serretti, A., Zohar, J., und Mendlewicz, J. (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(7):1062–1070.
- Stein, P. K. und Pu, Y. (2012). Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 16(1):47–66.
- Tarvainen, M. P., Lipponen, J. A., Niskanen, J.-p., und Ranta-aho, P. O. (2018). Kubios HRV (ver. 3.1) User’s Guide. Technischer bericht.
- Tarvainen, M. P., Niskanen, J. P., Lipponen, J. A., Ranta-aho, P. O., und Karjalainen, P. A. (2014). Kubios HRV - Heart rate variability analysis software. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 113(1):210–220.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Guidelines Heart rate variability, Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17:354–381.
- Taylor, J., Carr, D., Myers, C., und Eckberg, D. (1998). Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*, 98:547–55.
- Thase, M. E. (1999). Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. In *Journal of Clinical Psychiatry*.
- Thayer, J. F., Yamamoto, S. S., und Brosschot, J. F. (2010). The relationship of autonomic imbalance , heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, 141(2):122–131.
- Tobaldini, E., Nobili, L., Strada, S., Casali, K. R., Braghiroli, A., und Montano, N. (2013). Heart rate variability in normal and pathological sleep. *frontiers in Physiology*, 4(October):1–11.
- Tomarken, A. J., Davidson, R. J., Wheeler, R. E., und Doss, R. C. (1992). Individual Differences in Anterior Brain Asymmetry and Fundamental Dimensions of Emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 62(4):676–687.
- Trappe, H.-J. und Schuster, H.-P. (2017). *EKG-Kurs für Isabel*. Thieme, 7.auflage. Auflage.
- Uhr, M., Tontsch, A., Namendorf, C., Ripke, S., Lucae, S., Ising, M., Dose, T., Ebinger, M., Rosenhagen, M., Kohli, M., Kloiber, S., Salyakina, D., Bettecken, T., Specht, M., Pütz, B., Binder, E. B., Müller-Myhsok, B., und Holsboer, F.

- (2008). Polymorphisms in the Drug Transporter Gene ABCB1 Predict Antidepressant Treatment Response in Depression. *Neuron*, 57(2):203–209.
- Virtanen, R., Jula, A., Salminen, J. K., Voipio-Pulkki, L. M., Helenius, H., Kuusela, T., und Airaksinen, J. (2003). Anxiety and hostility are associated with reduced baroreflex sensitivity and increased beat-to-beat blood pressure variability. *Psychosomatic Medicine*, 65(5):751–756.
- von Werder, T. (2014). sLORETA im Schlaf-EEG: Ein Biomarker für eine pharmakologische antidepressive Therapie?
- Watanabe, S., Amiya, E., Watanabe, M., Takata, M., Ozeki, A., Watanabe, A., Kawarasaki, S., Nakao, T., Hosoya, Y., Omori, K., Maemura, K., Komuro, I., und Nagai, R. (2013). Simultaneous Heart Rate Variability Monitoring Enhances the Predictive Value of Flow-Mediated Dilation in Ischemic Heart Disease. *Circulation Journal*, 77(4):1018–1025.
- Welch, P. D. (1967). The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms.
- Werner, G. G., Ford, B. Q., Mauss, I. B., Schabus, M., Blechert, J., und Wilhelm, F. H. (2015). High cardiac vagal control is related to better subjective and objective sleep quality. *Biological Psychology*, 106.
- Wichniak, A., Wierzbicka, A., und Jernajczyk, W. (2013). Sleep as a biomarker for depression. *International Review of Psychiatry*, 25(5):632–645.
- Wilcox, R. (2016). *Introduction to Robust Estimation and Hypothesis Testing: 4th Edition*. Elsevier.
- Williams, R. B. (2011). Depression after heart attack: Why should i be concerned about depression after a heart attack? *Circulation*, 123(25):639–640.
- Windham, B. G., Fumagalli, S., Ble, A., Sollers, J. J., Thayer, J. F., Najjar, S. S., Griswold, M. E., und Ferrucci, L. (2012). The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *Journal of Obesity*, 2012.
- W.Porges, S. (1995). Cardiac vagal tone: A physiological index of stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19:225–233.
- Yves, L. (2001). The burden of depression and anxiety in general medicine. *J Clin Psychiatry*, 62(suppl 8):4-9.

- Zimmermann-Viehoff, F., Kuehl, L. K., Danker-Hopfe, H., Whooley, M. A., und Otte, C. (2014). Antidepressants, autonomic function and mortality in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Psychological Medicine*, 44(14):2975–2984.
- Zuidersma, M., Conradi, H. J., van Melle, J. P., Ormel, J., und de Jonge, P. (2013). Depression treatment after myocardial infarction and long-term risk of subsequent cardiovascular events and mortality: A randomized controlled trial. *Journal of Psychosomatic Research*, 74(1):25–30.

5 Anhang

Kolmogorov-Smirnov Test

Tabelle 5.1: Kolmogorov-Smirnov Test für die HRV-Parameter in den Schlafphasen REM, NREM2 und NREM3 der Patienten und gesunden Probanden.

		REM			N2			N3		
		<i>D</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>D</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>D</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
HF	Patient	0.11	34	0.200	0.11	34	0.200	0.12	34	0.200
	Kontrolle	0.12	35	0.188	0.12	35	0.200	0.09	35	0.200
SDNN	Patient	0.17	34	0.019	0.14	34	0.095	0.07	34	0.200
	Kontrolle	0.11	35	0.200	0.12	35	0.194	0.15	35	0.052
RMSSD	Patient	0.18	34	0.006	0.16	34	0.033	0.11	34	0.200
	Kontrolle	0.08	35	0.200	0.12	35	0.200	0.12	35	0.200
lnVLF	Patient	0.11	34	0.200	0.09	34	0.200	0.10	34	0.200
	Kontrolle	0.08	35	0.200	0.11	35	0.200	0.09	35	0.200
lnLF	Patient	0.11	34	0.200	0.09	34	0.200	0.08	34	0.200
	Kontrolle	0.12	35	0.200	0.08	35	0.200	0.12	35	0.194
lnHF	Patient	0.10	34	0.200	0.11	34	0.200	0.16	34	0.027
	Kontrolle	0.12	35	0.200	0.08	35	0.200	0.13	35	0.157
VLFrel	Patient	0.09	34	0.200	0.14	34	0.091	0.10	34	0.200
	Kontrolle	0.17	35	0.014	0.12	35	0.200	0.17	35	0.015
LFrel	Patient	0.11	34	0.200	0.13	34	0.199	0.13	34	0.166
	Kontrolle	0.12	35	0.192	0.10	35	0.200	0.10	35	0.200
HFrel	Patient	0.14	34	0.073	0.10	34	0.200	0.08	34	0.200
	Kontrolle	0.13	35	0.160	0.10	35	0.200	0.15	35	0.050

n = 35 Kontrollen und 34 Patienten.

HRV Parameter der Männer und Frauen

Tabelle 5.2: ANOVA. Analyse der Unterschiede der zeitbasierten HRV-Parameter aus den Schlafstadien REM, N2 und N3 zwischen Männern und Frauen. Separat berechnet für die gesunden Probanden und die depressiv erkrankten Patienten.

	REM			N2			N3		
	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p
Proband									
HF	8.60	0.006	0.21	9.69	0.004	0.23	9.76	0.004	0.23
SDNN	6.36	0.017	0.16	4.25	0.047	0.11	2.18	0.150	0.06
RMSSD	2.11	0.156	0.06	1.07	0.308	0.03	0.81	0.375	0.02
Patient									
HF	7.03	0.012	0.18	4.36	0.045	0.12	4.72	0.037	0.13
SDNN	5.65	0.024	0.15	1.06	0.312	0.03	4.35	0.045	0.12
RMSSD	2.74	0.108	0.08	0.20	0.656	0.01	3.14	0.086	0.09

n (gesunder Proband) = 35, n (Patient) = 34.

Tabelle 5.3: MANOVA. Wirkung der zeitbasierten HRV-Parameter der drei Schlafphasen REM, NREM2 und NREM3 auf die Gruppierung männlich weiblich. Getrennt berechnet für gesunde Probanden und Patienten.

	F	p	η^2_p
Proband			
HF	3.13	0.040	0.23
SDNN	2.27	0.100	0.18
RMSSD	0.68	0.573	0.06
Patient			
HF	2.43	0.085	0.20
SDNN	2.38	0.089	0.19
RMSSD	1.58	0.216	0.14

n (gesunder Proband) = 35, n (Patient) = 34.

Tabelle 5.4: ANCOVA. Analyse der Unterschiede der zeitbasierten HRV-Parameter aus den Schlafstadien REM, N2 und N3 zwischen Männern und Frauen mit dem Kofaktor Alter. Separat berechnet für die gesunden Probanden und die depressiv erkrankten Patienten.

	REM			N2			N3		
	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p
Proband									
HF	7.23	0.011	0.18	7.81	0.009	0.20	6.63	0.015	0.17
SDNN	3.83	0.059	0.11	1.74	0.196	0.05	0.48	0.494	0.02
RMSSD	0.48	0.496	0.02	0	0.948	0	0	0.989	0
Patient									
HF	6.85	0.014	0.18	4.22	0.048	0.12	4.57	0.040	0.13
SDNN	6.69	0.015	0.18	1.12	0.299	0.04	5.10	0.031	0.14
RMSSD	3.53	0.070	0.10	0.21	0.649	0.01	3.60	0.067	0.10

n (gesunder Proband) = 35, n (Patient) = 34.

Tabelle 5.5: MANCOVA. Wirkung der zeitbasierten HRV-Parameter der drei Schlafphasen REM, NREM2 und NREM3 auf die Gruppierung männlich weiblich mit dem Kofaktor Alter. Getrennt berechnet für gesunde Probanden und Patienten.

	F	p	η^2_p
Proband			
HF	2.55	0.074	0.20
SDNN	1.37	0.270	0.12
RMSSD	0.22	0.885	0.02
Patient			
HF	2.36	0.092	0.20
SDNN	2.93	0.050	0.23
RMSSD	1.93	0.147	0.17

n (gesunder Proband) = 35, n (Patient) = 34.

Tabelle 5.6: HRV-Parameter der Männer und Frauen getrennt berechnet für Patienten und gesunde Probanden. Alle Variablen sind aus dem Mittelwert der Triplets kalkuliert.

	MÄNNER	FRAUEN	T-TEST	Effektstärke
	Mean (SD)	Mean (SD)	p value	Cohen's d ^a
Probanden				
<i>REM</i>				
VLf power, In	7.75 (0.53)	7.43 (0.51)	0.073	0.62 [M]
LF power, In	7.85 (0.66)	7.0 (0.87)	0.002	1.10 [L]
HF power, In	7.35 (0.79)	6.70 (1.33)	0.086	0.59 [M]
VLf, rel	33.42 (11.12)	43.94 (19.39)	0.056	0.67 [M]
LF, rel	37.30 (11.06)	26.53 (6.97)	0.002	1.17 [L]
HF, rel	25.81 (10.78)	25.86 (17.45)	0.992	0.00
HF	56.69 (7.59)	65.03 (9.20)	0.006	1.06 [L]
SDNN	97.46 (22.74)	77.54 (23.99)	0.017	0.85 [L]
RMSSD	87.25 (35.49)	68.14 (42.18)	0.156	0.49 [S]
<i>NREM2</i>				
VLf power, In	7.40 (0.76)	6.79 (0.43)	0.007	0.99 [L]
LF power, In	7.61 (0.90)	6.98 (0.55)	0.018	0.85 [L]
HF power, In	7.48 (0.83)	7.15 (0.96)	0.277	0.37 [S]
VLf, rel	28.91 (11.43)	27.61 (10.38)	0.727	0.12
LF, rel	36.44 (13.26)	31.83 (8.65)	0.235	0.41 [S]
HF, rel	32.98 (15.65)	34.44 (15.24)	0.225	0.10
HF	53.47 (5.28)	60.74 (8.28)	0.004	1.05 [L]
SDNN	90.65 (35.32)	69.99 (22.07)	0.047	0.70 [L]
RMSSD	84.74 (33.64)	72.25 (37.69)	0.308	0.35 [S]
<i>NREM3</i>				
VLf power, In	6.48 (0.53)	5.94 (0.63)	0.010	0.93 [L]
LF power, In	6.99 (0.76)	6.32 (0.76)	0.014	0.88 [L]
HF power, In	7.32 (0.98)	6.79 (1.19)	0.157	0.49 [S]
VLf, rel	20.72 (8.77)	22.14 (10.11)	0.660	0.15
LF, rel	32.35 (12.35)	29.64 (11.00)	0.515	0.23 [S]
HF, rel	46.16 (18.78)	47.33 (17.82)	0.851	0.06
HF	54.35 (6.41)	62.27 (8.50)	0.004	1.05 [L]
SDNN	68.78 (21.08)	55.97 (29.82)	0.150	0.50 [M]
RMSSD	78.99 (34.59)	66.35 (47.89)	0.375	0.30 [S]
Patient				
<i>REM</i>				
VLf power, In	7.61 (0.80)	6.95 (0.87)	0.029	0.79 [M]
LF power, In	7.11 (0.68)	6.55 (0.96)	0.064	0.67 [M]
HF power, In	6.53 (1.20)	5.93 (1.15)	0.142	0.51 [M]
VLf, rel	46.83 (14.37)	45.04 (11.89)	0.695	0,14
LF, rel	29.01 (11.58)	31.20 (10.71)	0.570	0.20 [S]
HF, rel	19.99 (11.96)	20.03 (10.70)	0.992	0.00
HF	63.50 (5.85)	69.96 (8.04)	0.012	0.92 [L]
SDNN	80.58 (29.23)	59.01 (23.62)	0.024	0.81 [L]

RMSSD	58.67 (36.15)	41.10 (25.43)	0.108	0.56 [M]
<i>NREM2</i>				
VLF power, In	6.63 (0.79)	6.36 (0.80)	0.320	0.34 [S]
LF power, In	6.90 (0.80)	6.36 (1.08)	0.115	0.57 [M]
HF power, In	6.77 (1.35)	6.41 (1.32)	0.440	0.27 [S]
VLF, rel	28.68 (13.17)	31.71 (11.61)	0.480	0.24 [S]
LF, rel	34.48 (11.13)	31.28 (7.90)	0.336	0.33 [S]
HF, rel	34.86 (16.64)	35.64 (13.19)	0.879	0.05
HF	60.68 (7.50)	66.80 (9.36)	0.045	0.72 [M]
SDNN	66.47 (25.70)	56.73 (29.12)	0.312	0.36 [S]
RMSSD	61.10 (33.78)	55.19 (41.71)	0.656	0.16
<i>NREM3</i>				
VLF power, In	5.87 (0.79)	5.40 (0.77)	0.093	0.69 [M]
LF power, In	6.32 (0.84)	5.59 (1.10)	0.039	0.75 [M]
HF power, In	7.00 (1.31)	6.00 (1.62)	0.057	0.68 [M]
VLF, rel	19.15 (11.31)	25.13 (12.70)	0.159	0.50 [M]
LF, rel	27.32 (15.38)	28.09 (10.86)	0.866	0.06
HF, rel	52.82 (23.43)	44.98 (20.74)	0.308	0.35 [S]
HF	61.66 (7.05)	68.31 (10.27)	0.037	0.76 [M]
SDNN	59.02 (21.06)	42.64 (24.30)	0.045	0.72 [M]
RMSSD	65.25 (30.87)	43.76 (38.82)	0.086	0.61 [M]

n (Probanden) = 35 (18 Männer, 17 Frauen), n (Patienten) = 34 (16 Männer, 18 Frauen), SD: Standard deviation

^a Cohen's d effect size in [brackets]. small: $d \geq 0.2$; medium: $d \geq 0.5$; large: $d \geq 0.8$

Tabelle 5.7: Liste der Ag/AgCl Elektroden, genutzt in den Untersuchungsächten.

Nr.	Name	Verw.	Nr.	Name	Verw.	Nr.	Name	Verw.
1	Fp1	Ja	44	SI5	Nein	87	FT8	Ja
2	AFp1	Ja	45	P9	Ja	88	FT10	Ja
3	AF7	Ja	46	P7	Ja	89	FCC2h	Ja
4	AF3	Ja	47	P5	Ja	90	FCC4h	Ja
5	AFF5h	Ja	48	P3	Ja	91	FCC6h	Ja
6	AFF1h	Ja	49	P1	Ja	92	FTT8h	Ja
7	F9	Ja	50	PPO5h	Ja	93	Cz	Ja
8	F7	Ja	51	PPO1h	Ja	94	C2	Ja
9	F5	Ja	52	PO9	Ja	95	C4	Ja
10	F3	Ja	53	PO7	Ja	96	C6	Ja
11	F1	Ja	54	PO3	Ja	97	T8	Ja
12	Fz	Ja	55	POz	Ja	98	CCP2h	Ja
13	FFT7h	Ja	56	POO1	Ja	99	CCP4h	Ja
14	FFC5h	Ja	57	SI3	Nein	100	CCP6h	Ja
15	FFC3h	Ja	58	I1	Ja	101	TTP8h	Ja
16	FFC1h	Ja	59	O1	Ja	102	CPz	Ja
17	FT9	Ja	60	Iz	Ja	103	CP2	Ja
18	FT7	Ja	61	SM1	Nein	104	CP4	Ja
19	FC5	Ja	62	SM2	Nein	105	CP6	Ja
20	FC3	Ja	63	SM3	Nein	106	TP8	Ja
21	FC1	Ja	64	IO	Nein	107	TP10	Ja
22	E is ground	Nein	65	ECG	Nein	108	CPP2h	Ja
23	FTT7h	Ja	66	Fpz	Ja	109	CPP4h	Ja
24	FCC5h	Ja	67	Fp2	Ja	110	CPP6h	Ja
25	FCC3h	Ja	68	AFp2	Ja	111	TPP8h	Ja
26	FCC1h	Ja	69	AFz	Ja	112	Pz	Ja
27	T7	Ja	70	AF4	Ja	113	P2	Ja
28	C5	Ja	71	AF8	Ja	114	P4	Ja
29	C3	Ja	72	AFF2h	Ja	115	P6	Ja
30	C1	Ja	73	AFF6h	Ja	116	P8	Ja
31	TTP7h	Ja	74	F2	Ja	117	P10	Ja
32	CCP5h	Ja	75	F4	Ja	118	SI6	Nein
33	CCP3h	Ja	76	F6	Ja	119	PPO2h	Ja
34	CCP1h	Ja	77	F8	Ja	120	PPO6h	Ja
35	TP9	Ja	78	F10	Ja	121	PO4	Ja
36	TP7	Ja	79	FFC2h	Ja	122	PO8	Ja
37	CP5	Ja	80	FFC4h	Ja	123	PO10	Ja
38	CP3	Ja	81	FFC6h	Ja	124	POO2	Ja
39	CP1	Ja	82	FFT8h	Ja	125	Oz	Ja
40	TPP7h	Ja	83	FCz	Ja	126	O2	Ja
41	CPP5h	Ja	84	FC2	Ja	127	I2	Ja
42	CPP3h	Ja	85	FC4	Ja	128	SI4	Nein
43	CPP1h	Ja	86	FC6	Ja	129	I1z	Nein

HAM-D

12. Körperliche Symptome - gastrointestinale	17. Krankheitseinsicht
Keine 0	Patient erkennt, daß er depressiv und krank ist 0
Appetitmangel, Ißt aber ohne Zuspruch. Schweregefühle im Abdomen 1	Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück 1
Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen- Darmpräparate 2	Leugnet Krankheit ab 2
13. Körperliche Symptome - allgemeine	18. Tagesschwankungen a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (≠ keine Tagesschwankungen) anzukreuzen.
Keine 0	Keine Tagesschwankungen 0
Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit 1	Symptome schlimmer am Morgen 1
Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen 2	Symptome schlimmer am Abend 2
14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen	b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (≠ keine) an.
Keine 0	Keine 0
Geringe 1	Gering 1
Starke 2	Stark 2
15. Hypochondrie	19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen
Keine 0	Keine 0
Verstärkte Selbstbeobachtung 1	Gering 1
Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit 2	Mäßig 2
Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc. 3	Stark 3
Hypochondrische Wahnvorstellungen 4	Extrem (Patient ist handlungsunfähig) 4
16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen) a. Aus Anamnese	20. Paranoide Symptome
Kein Gewichtsverlust 0	Keine 0
Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit 1	Mißtrauisch 1
Sicherer Gewichtsverlust laut Patient 2	Beziehungsideen 2
b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust	Beziehungs- und Verfolgungswahn 3
Weniger als 0,5 kg/ Woche 0	21. Zwangssymptome
Mehr als 0,5 kg/ Woche 1	Keine 0
Mehr als 1 kg/ Woche 2	Gering 1
	Stark 2
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!	
Score 1 <input type="text"/> <input type="text"/>	

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar *nur während der letzten vier Wochen*. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?

(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. **Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. **Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. **Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?**

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. **Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?**

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) **Lautes Schnarchen**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) **Lange Atempausen während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) **Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:

Gewicht:.....

Geschlecht: weiblich
 männlich

Beruf:
 Schüler/Student(in)
 Arbeiter(in)

Rentner(in)
 selbständig
 Angestellte(r)
 arbeitslos/ Hausfrau(mann)

6 Danksagung

Die Doktorarbeit. Lange hat mich dieses Thema während meines Medizinstudiums im Hinterkopf begleiten dürfen und nicht immer war ich dabei frohen Mutes. Jetzt ist es geschafft und ich bin stolz. Mit Sicherheit werde ich diese Lebensetappe und diejenigen, die mich dabei unterstützt haben, nie vergessen.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Betreuer Marcel, der mir über die gesamte Zeit der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand und nie an dem Erfolg und Erreichung des Ziels zweifelte.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Axel Steiger bin ich dankbar für seine Supervision und Zuversicht.

Marius, Lisa und Armin: Nur ihr könnt nachempfinden wie es war, mit höchster Spontanität alles stehen und liegen zu lassen, um abends um 23 Uhr oder morgens um 7 Uhr noch schnell ins Schlaflabor zu fahren, um dort Elektroden zu kleben, ein EEG abzuleiten oder sonstige Dinge zu tun, die unserem lieben Betreuer noch so einfielen.

Ich danke Francesca Ferronato, Franziska Schroter und Dr. Thorsten Mikoteit für ihre Mithilfe bei der Datenanalyse und dem ganzen Schlaflaborteam vom MPI für den individuellen Mehraufwand, den jeder auf sich genommen hat.

Meine Eltern hörten nie auf, mich durch sanftes oder auch vehementes Nachfragen zur Weiterarbeit zu bewegen und dafür, sowie für den gemütlichen Arbeitsplatz zum Schreiben mit Tee, Kaffee, Erdbeeren etc. danke ich Ihnen ganz besonders.

Schlussendlich bin ich vor allen Dingen meinem Partner Joni unendlich dankbar. Mit einer heldenhaften Geduld brachte er mir LaTeX näher oder fuhr zur Unterstützung nach einer schlaflosen Nacht mit mir ins Schlaflabor. Stark!

7 Eidesstattliche Versicherung

Fischer, Susanne Isabella

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Herzfrequenzvariabilität im Schlaf im Vergleich zwischen Patienten mit Depression und gesunden Probanden

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 27.04.2021

Susanne Fischer