

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin VI
(Schwerpunkt: Psychosomatische Medizin und Psychotherapie)

**Veränderung autonomer Parameter während der Simulation
sozialer Exklusion über den Verlauf einer (teil-) stationären
psychosomatischen Therapie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Thurner, Carolin Anja, geb. Holzbaur

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Zipfel
2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Längle

Tag der Disputation: 04.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Das vegetative Nervensystem und psychische Erkrankungen	9
1.2 Soziale Inklusion und Exklusion	13
1.3 Ziel der Arbeit	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Studiendesign und Probanden	18
2.1.1 Ethik	18
2.1.2 Studiendesign.....	18
2.1.3 Probanden.....	19
2.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.1.5 Rekrutierung.....	19
2.1.6 Art und Ort der Datenerhebung	20
2.2 Patienten und Behandlung	21
2.2.1 Patienten	21
2.2.2 Behandlung	22
2.3 Versuch	22
2.3.1 Versuchsablauf.....	22
2.3.2 Cyberball-Spiel	26
2.4 Erhobene Daten	29
2.4.1 Deskriptive Daten	29
2.4.2 Vegetative Parameter.....	29
2.4.3 Stressniveau (Visuelle Rating Skala (VRS)).....	32
2.4.4 NeXus-10 MKII und BioTrace + ®	32

2.5	Datenverarbeitung	33
2.5.1	Herzratenvariabilität	33
2.5.2	Hautleitung und periphere Hauttemperatur	39
2.5.3	Statistische Analyse	41
3	Ergebnisse	43
3.1	Deskriptive Statistik	43
3.2	Veränderungen der autonomen Parameter über die Behandlung ...	47
3.3	Effekte von sozialem Stress auf die autonomen Parameter	50
3.3.1	Herzratenvariabilität	50
3.3.2	Atemfrequenz (EDR)	55
3.3.3	Hautleitfähigkeit	57
3.3.4	Hauttemperatur	59
3.3.5	Subjektives Stressempfinden	61
3.3.6	Per Protocol.....	63
3.4	Einfluss von Geschlecht, Hauptdiagnose und primärem Aufnahmesetting auf autonome Parameter	64
3.4.1	Geschlecht	64
3.4.2	Diagnosekategorie	65
3.4.3	Aufnahmesetting	65
4	Diskussion.....	66
4.1	Methoden	66
4.1.1	Studiendesign und Kohorte	66
4.1.2	Soziale Inklusion und Exklusion mit dem Cyberball-Spiel	67
4.1.3	Herzratenvariabilität	68
4.1.4	Hautleitfähigkeit.....	68
4.1.5	Hauttemperatur	68
4.1.6	Statistische Auswertung	69
4.2	Veränderungen über den Behandlungsverlauf	69

4.3	Veränderungen während der Exposition mit sozialer Inklusion und Exklusion	73
4.4	Unterschiede zwischen Geschlechtern, verschiedenen Diagnosegruppen und Behandlungssettings	78
4.5	Stärken und Schwächen der Studie	79
4.6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	81
5	Zusammenfassung	83
6	Literaturverzeichnis.....	84
7	Erklärungen zum Eigenanteil.....	92
8	Veröffentlichungen	92
9	Danksagung	93
	Anhang 1 – Imputationsstatistik Intention to Treat Analyse	94
	Anhang 2 – Imputationsstatistik Per Protocol Analyse	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Studiendesign.....	18
Abbildung 2 – Versuchsaufbau.....	21
Abbildung 3 – Versuchsablauf.....	25
Abbildung 4 – Cyberball-Spiel.....	28
Abbildung 5 – Datenerhebung.....	41
Abbildung 6 – Verlauf RR.....	50
Abbildung 7 – Verlauf SDRR.....	52
Abbildung 8 – Verlauf RMSSD.....	53
Abbildung 9 – Verlauf High Frequency.....	54
Abbildung 10 – Verlauf Atemfrequenz.....	56
Abbildung 11 – Verlauf Hautleitfähigkeit.....	58
Abbildung 12 – Verlauf Hauttemperatur.....	60
Abbildung 13 – Verlauf subjektiver Stress.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Manuelle Korrekturen der RR-Erkennung.....	35
Tabelle 2 – Hauptdiagnosen nach ICD-10 und Diagnosekategorien.....	44
Tabelle 3 – Medikamente	46
Tabelle 4 – Ergebnisse der Intention to Treat Analyse.....	48
Tabelle 5 – Effekte des Messzeitpunktes in der Intention to Treat-Analyse	49
Tabelle 6 – Effekte des Messzeitpunktes in der Per Protocol-Analyse.....	49
Tabelle 7 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche SDRR	52
Tabelle 8 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche RMSSD	53
Tabelle 9 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche High Frequency	54
Tabelle 10 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche Atemfrequenz	56
Tabelle 11 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche Hautleitfähigkeit.....	58
Tabelle 12 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche Hauttemperatur	60
Tabelle 13 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche subjektiver Stress	62
Tabelle 14 – Effekte der Testphase in der Per Protocol-Analyse	63
Tabelle 15 – Auswertung nach Geschlecht	64
Tabelle 16 – Auswertung nach Diagnosekategorie	65

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AF	Atemfrequenz
ANS	Autonomes Nervensystem
AR	Autoregressive Modelle
EDR	ECG derived Respiration
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Fast Fourier Transformation
HF	High Frequency
HL	Hautleitfähigkeit
HRV	Herzratenvariabilität
HT	Hauttemperatur
ICD-10	International Classification of Diseases, Version 10
LF	Low Frequency
m	männlich
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences
RR	Durchschnittlicher Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Intervallen in ms
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SDRR	Standardabweichung des Abstandes zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Intervallen in ms
VLF	Very Low Frequency
VRS	Visuelle Rating Skala
w	weiblich

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei personenbezogenen Bezeichnungen in dieser Arbeit durchgehend die maskuline Form verwendet (z.B. Arzt statt Arzt/Ärztin, Patient statt Patient/Patientin). Diese Sprachform beinhaltet keine Wertung und gilt grundsätzlich für alle Geschlechter.

1 Einleitung

Die in dieser Dissertation präsentierten Daten wurden in einer wissenschaftlichen Publikation veröffentlicht (Thurner et al. 2022).

1.1 Das vegetative Nervensystem und psychische Erkrankungen

Das vegetative Nervensystem, unterteilt in einen sympathischen und parasympathischen Teil, stellt die Verbindung zwischen zentralnervösen Prozessen zu endokrinen und vegetativen Reaktionen des Körpers dar und ist als solches ein wichtiges Verbindungsglied zwischen psychischen, emotionalen und kognitiven Zuständen mit deren somatischem Ausdruck (Mulkey and du Plessis 2019; Kolacz, Kovacic, and Porges 2019). Der Sympathikus steuert die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin und wirkt unter anderem am Herzen (erhöhte Herzfrequenz) in den Lungen (erhöhte Atemfrequenz und Bronchodilatation), an der Gefäßmuskulatur (Vasokonstriktion) und den Schweißdrüsen (erhöhte Sekretion) (Klinke et al. 2009). Der mit dem Neurotransmitter Acetylcholin agierende Parasympathikus zeigt eine entgegengesetzte Wirkung am Herzen (Erniedrigung der Herzfrequenz, Erhöhung der Herzratenvariabilität), in den Lungen (Verlangsamung der Atemfrequenz und Bronchokonstriktion) oder dem Gastrointestinaltrakt (Anregung der Verdauung, Sekretauusschüttung) (Klinke et al. 2009). Damit stellen diese beiden Teile prinzipiell gegenläufige Partner dar, was jedoch nicht immer eine umgekehrt proportionale Aktivität bedeutet, sondern diffizilen Regulations- und Interaktionsprozessen unterworfen ist. Beim Gesunden halten sich diese beiden gegenläufigen Anteile das Gleichgewicht, was für einen ausgeglichenen körperlichen Zustand notwendig ist. Gerät diese Balance aus dem Gleichgewicht, folgen leichte Störungen bis hin zu lebensbedrohlichen Erkrankungen wie koronarer Herzkrankheit (Capilupi, Kerath, and Becker 2020). Insbesondere die Erhöhung der sympathischen und Erniedrigung der parasympathischen Aktivität als Zeichen von Stress und Anspannung spielt bei

der Entstehung und im Verlauf verschiedener somatischer und psychischer Erkrankungen eine große Rolle (s.u.).

Über die Messung der Effekte des vegetativen Nervensystems auf oben genannte Funktionen können Rückschlüsse auf die jeweilige sympathische und parasympathische Aktivität gezogen werden (Camm et al. 1996; Pop-Jordanova and Pop-Jordanov 2020). Hierzu hat sich neben anderen Methoden insbesondere die Bestimmung der Herzratenvariabilität (HRV) mit verschiedenen Parametern (u.a. die Abstände zwischen aufeinanderfolgenden R-Zacken (RR), Standardabweichung der Abstände zwischen aufeinanderfolgenden R-Zacken (SDRR), "Root Mean Square of Successive Differences" oder die Wurzel der Quadrate der Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen (RMSSD), sowie die mathematische Analyse des Hochfrequenz- (High Frequency, HF) und Tieffrequenzspektrums (Low Frequency, LF) der HRV-Verteilung) etabliert (Camm et al. 1996). Daneben wird oft die peripheren Hautleitfähigkeit (HL) oder elektrodermalen Aktivität verwendet, da auch hierbei die einfache, nicht-invasive Messung möglich ist (Boucsein et al. 2012). Dabei lassen unterschiedliche Parameter Rückschlüsse auf verschiedene Teile des autonomen Nervensystems zu. So ist die Ruhfrequenz des Herzens sowie die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) insbesondere durch parasympathische Aktivität bestimmt (Fouradoulas, von Känel, and Schmid 2019), während die Hautleitfähigkeit sympathischen Einflüssen unterliegt (Pop-Jordanova and Pop-Jordanov 2020).

Die Idee, Veränderungen psychischer Zustände über somatische Parameter messbar und quantifizierbar zu machen existiert seit über hundert Jahren und hat insbesondere im Zuge der zunehmenden naturwissenschaftlichen Orientierung der Medizin an Interesse gewonnen. Die Grundlage hierfür ist, dass sich emotionales und psychisches Erleben über das autonome Nervensystem auf verschiedene vegetative Prozesse im Körper wie die physiologische Homöostase, Immunprozesse oder Schweißsekretion auswirkt, was eine der Grundlagen für psychosomatische Zusammenhänge darstellt und diese über oben genannte Parameter messbar macht (Fouradoulas, von Känel, and Schmid 2019).

Daher gehen psychische Erkrankungen regelmäßig mit Veränderung vegetativer Parameter einher, die sich zum Beispiel bei depressiven Störungen zum Teil sowohl als differenzierende (Smith et al. 2020), als auch als prognostische (Blanck et al. 2019) Parameter eignen und somit auch für den klinischen Alltag potentiell von Interesse sein könnten, um eine Objektivierung des subjektiven Empfindens des Patienten zu ermöglichen und mehr Verständnis über therapeutische Prozesse zu gewinnen (Deits-Lebehn et al. 2020). Diese vegetativen und psychopathologischen Parameter existieren jedoch nicht unabhängig voneinander, sondern stehen in enger Wechselwirkung zueinander. So konnte in vielen Untersuchungen gezeigt werden, dass die Einflussnahme auf diese Prozesse über Biofeedbacktraining, das zum Beispiel mit dem Feedback von Herzratenvariabilität, Hautleitfähigkeit oder Hauttemperatur durchgeführt wird, einen positiven Einfluss auf den psychotherapeutischen Therapieverlauf hat (Lehrer 2018; Schoenberg and David 2014; Windthorst et al. 2015).

Die Herzratenvariabilität ist über alle psychiatrischen Erkrankungen hinweg reduziert, was auch als ein Mechanismus für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität in dieser Patientengruppe diskutiert wird (Alvares et al. 2016; Koch et al. 2019; Chalmers et al. 2014; Campbell et al. 2019). Dies bestätigt sich in der Untersuchung verschiedenster psychosomatischer Erkrankungen wie unter anderem Depressionen (Sgoifo et al. 2015; Schiweck et al. 2019), Angststörungen (Garakani et al. 2009; Diveky et al. 2013), chronischen Schmerzstörungen (Koenig et al. 2016) und posttraumatischen Belastungsstörungen (Tan et al. 2011; Blechert et al. 2007). Bei Patienten mit Anorexia nervosa ist die Datenlage nicht ganz eindeutig, wobei hauptsächlich eine erhöhte Herzratenvariabilität berichtet wird (Mazurak et al. 2011; Wu et al. 2004; Casu et al. 2002), in anderen Studien aber keine Veränderung (Melanson et al. 2004; Murialdo et al. 2007) oder eine Verminderung einiger Parameter (Rechlin et al. 1998) berichtet wurde. Da bei diesen Patienten aber hauptsächlich das teils ausgeprägte Untergewicht eine große Rolle spielt, scheint der Einfluss psychovegetativer Anspannung im Vergleich zum Untergewicht in diesem Fall weniger ausschlaggebend. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Herzratenvariabilität zu Beginn einer ambulanten psychotherapeutischen

Behandlung einen prädiktiven Faktor für das Outcome dieser Behandlung darstellt und sich diese auch über den Behandlungsverlauf hinweg steigerte (Blanck et al. 2019; Carney et al. 2000), jedoch nicht auf normale Werte zurückführte (Caldwell and Steffen 2018), während in einer anderen Studie, allerdings mit kleiner Teilnehmerzahl und bei gruppentherapeutischer Behandlung über 10 Wochen, keine Veränderung von unter anderem HF, LF und RMSSD beobachtet werden konnte (Voborilova and Podlipny 2012). Obwohl die Veränderungen der Herzratenvariabilität während ambulanter Behandlungen in verschiedenen, oben genannten Studien untersucht wurde, konnten wir nur zwei Studien finden, die die Herzratenvariabilität während einer stationären psychosomatischen Behandlung untersuchten. Lomb et al. fand keine signifikante Veränderung der Herzratenvariabilität über den Verlauf einer stationären Behandlung (Lomb, Kleiber, and Herrmann-Lingen 2015), während Zimmermann-Viehoff et al. Veränderungen mit einer Reduktion der RMSSD fanden, andere HRV-Parameter änderten sich jedoch nicht (Zimmermann-Viehoff et al. 2016).

Die Hautleitfähigkeit, sowie die Reagibilität der Hautleitfähigkeit auf Stress ist bei Patienten mit depressiven Störungen geringer als bei gesunden Kontrollen (Kim et al. 2019; Iacono et al. 1983) und auch zur Unterscheidung zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden geeignet (Smith et al. 2020). Hingegen zeigte sich die Hautleitfähigkeit bei Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen erhöht (Blechert et al. 2007). Die Datenlage zu Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen wie zum Beispiel Angststörungen ist in Bezug auf die Hautleitfähigkeit weniger eindeutig (Marin et al. 2017; Argyle 1991) mit höherer Varianz und unterschiedlichen Ergebnissen. Für den psychosomatischen Kontext interessant ist zudem eine Studie, die bei Patienten mit Angststörungen bei klinisch stark ausgeprägter Alexithymie erhöhte Werte der Hautleitfähigkeit und langsamere Erholungszeiten nach Exposition mit einem Stressor fanden als bei Patienten mit nur gering ausgeprägter Alexithymie (Rabavilas 1987). Während es hier einzelne Studien gibt, die auch auf therapeutische Kontexte eingehen und z.B. die Reaktion der Hautleitfähigkeit auf phobische Reize im Verlauf einer Expositionstherapie untersuchten (Hyman and

Gale 1973), in Relation zu therapeutischen Interventionen während einer psychotherapeutischen Sitzung setzten (Dittes 1957; Voutilainen et al. 2018), bei Entspannungstherapie untersuchten (Sandler et al. 2017), als Werkzeug zum Monitoring des Patienten während hypnotherapeutischer Interventionen nutzten (Moss 2020; Kekecs, Szekely, and Varga 2016), oder als prädiktiven Parameter für das klinische Outcome von Interventionen verwendeten (Beauchaine et al. 2015), konnten wir keine Studien finden, die die Hautleitfähigkeit in Ruhe über den Verlauf einer Psychotherapie oder psychosomatischen Komplexbehandlung untersucht haben. Wir konnten nur eine Studie finden, die die Hautleitfähigkeit in einem Längsschnittdesign untersuchte (West 1979), wobei hier ein Meditationstraining zur Intervention verwendet wurde, das die Werte der Hautleitfähigkeit im Vergleich zu einer Kontrollgruppe senkte.

1.2 Soziale Inklusion und Exklusion

Der Begriff der sozialen Inklusion ist momentan unter anderem auch im Rahmen allgemeingesellschaftlicher Debatten relevant und bezieht sich hier auf die vollkommene Teilhabe des Einzelnen am Ganzen unabhängig von Faktoren wie Nationalität, Hautfarbe, Geschlecht, Grad der Behinderung oder sexueller Orientierung in Bezug auf verschiedene Lebensbereiche wie zum Beispiel Arbeit, Bildung, Kultur oder soziale Bereiche ("Inklusion (Soziologie) Brockhaus Enzyklopädie Online" 2022). Unter Exklusion versteht man hingegen den Ausschluss oder die Benachteiligung einzelner Personen oder ganzer Gruppen in einem oder mehreren dieser Bereiche (Allman 2013). Das macht die Betrachtung dieses Themas unter anderem aus anthropologischer (O'Reilly 2005), soziologischer (Allman 2013), philosophischer (Edwards, Armstrong, and Miller 2001) oder politologischer (Sainsbury 2012) Sichtweise möglich. Während sich diese Forschungsgebiete jedoch zum großen Teil mit allgemeinen Folgen für die Gesellschaft auseinandersetzen, gibt es auch einen breiten Forschungsbereich, der sich mit dem individuellen Umgang, Reaktionen und Folgen sozialer Inklusion und Exklusion beschäftigt.

Im Allgemeinen erwarten Menschen, in sozialen Interaktionen integriert zu werden (Wesselmann, Wirth, and Bernstein 2017). Auch evolutionsbiologisch ist die Zugehörigkeit zu einer Gemeinschaft essenziell wichtig, um das eigene Überleben zu sichern, aber auch für die psychische Gesundheit (Baumeister and Leary 1995; Williams and Carter-Sowell 2009). Daher ist es naheliegend, dass Menschen selbst kleinste Signale, die auf soziale Inklusion oder Exklusion hindeuten, interpretieren können und entsprechend darauf reagieren (Kleinke 1986; Kerr and Levine 2008; Williams and Carter-Sowell 2009; Pickett, Gardner, and Knowles 2004).

Ebenso wie soziale Inklusion wichtig für psychische Gesundheit ist (Baumeister and Leary 1995), kann soziale Exklusion zur Entwicklung psychiatrischer und psychosomatischer Erkrankungen beitragen (Reinhard et al. 2020). In seinem „Need-Threat-Model“ postuliert Kipling Williams, dass wiederholte soziale Exklusion basale Grundbedürfnisse bedroht und neben kurzfristigen negativen reflexiven und reflektiven Wirkungen über die Zeit zu Resignation, Hilflosigkeit und Depression führt (Williams 2009). Auf der anderen Seite führt soziale Exklusion auch zu sozialen Auffälligkeiten mit vermehrten Konflikten und der Exklusion anderer (Ren, Wesselmann, and Williams 2018), was im Sinne psychosozialer Krankheitsmodelle auch zu einer Verstärkung der tatsächlich stattfindenden und erlebten Exklusion führt. Ebenfalls verstärkend kommt hinzu, dass Patienten mit psychischen Erkrankungen empfindlicher auf Exklusion reagieren, wobei insbesondere Patienten mit Borderline-Störungen dafür eine hohe Anfälligkeit haben (Seidl et al. 2020), was durch klinische Erfahrungen bestätigt wird.

Zur Simulation sozialer Inklusion und Exklusion unter experimentellen Bedingungen hat sich in den letzten Jahren insbesondere das sogenannte Cyberball-Spiel (Williams and Jarvis 2006) durchgesetzt. Dabei wird Probanden am Computer ein Spiel mit zwei oder drei anderen Mitspielern präsentiert, die sich gegenseitig einen virtuellen Ball zuwerfen, wobei die Häufigkeit der Inklusion des Probanden gesteuert werden kann. Ende der 90er Jahre fanden erste Untersuchungen mit einer live-Variante dieses Spiels statt, bei dem Probanden in einer realen Situation bei einem Ballspiel von zwei anderen Mitspielern

ausgeschlossen wurden (Williams and Sommer 1997), was deutliche Auswirkungen auf die Probanden hatte, die Anzeichen von Stress zeigten und bei weiblichen Probanden in der Folge zu kompensatorischer Mehrarbeit führte. Obwohl diese Aufgabe sehr effektiv ist und auch in der Folge weiterhin verwendet wurde (Warburton, Williams, and Cairns 2006; Williams 2001), ist sie zum einen sehr aufwändig und unterliegt zum anderen auch deutlichen Einschränkungen, zum Beispiel bei Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren oder der Messung vegetativer Parameter, die durch die Bewegung mit beeinflusst werden oder bei denen eine aktive Spielteilnahme unmöglich ist.

Daher fand die Entwicklung einer digitalen Version dieses Spiels statt, die 2000 erstmals vorgestellt und mit über 1400 Probanden online getestet wurde. Dabei spielte der Patient an einem Computer ein digitales Ballspiel mit 2-3 weiteren Mitspielern. Der Patient wurde hierbei darüber informiert, dass die beiden Mitspieler, die in der Realität vom Programm gesteuert werden, über das Internet mit ihm verbunden sind und dort spielen. Obwohl die Mitspieler den Probanden unbekannt waren und auch klar war, dass sie diese nie in der Realität treffen würden, zeigten die Probanden, die in dem Spiel sozialer Exklusion ausgesetzt waren in der Erfragung des subjektiven Effekts signifikant niedrige Werte in den Bereichen Zugehörigkeit, Selbstwert, Kontrolle und „Bedeutsamkeit der Existenz“ (Williams, Cheung, and Choi 2000). Auch in nachfolgenden Studien, die hauptsächlich auf der subjektiven, fragebogenbasierten Selbsteinschätzung von Stimmung, Zugehörigkeitsgefühl, Selbstwert, Kontrolle und Bedeutsamkeit der Existenz von Probanden beruhten, zeigten sich diese Effekte in einer Vielzahl an Bedingungen wie Anzahl der Spieler, Dauer des Ausschlusses, Anzahl der Würfe, Alter, Geschlecht und Herkunft der Probanden konstant mit einer durchschnittlichen Effektstärke von 1,5 Standardabweichungen, was in einer Metaanalyse von 120 Cyberball-Studien aus dem Jahr 2015 von Hartgerink et al. gezeigt werden konnte (Hartgerink et al. 2015). So konnte zum Beispiel nachgewiesen werden, dass der Effekt sozialer Exklusion unabhängig davon war, ob die Patienten von realen Mitspielern ausgingen oder über die digitale Steuerung der Mitspieler informiert waren (Zadro, Williams, and Richardson 2004) und der Effekt der sozialen Exklusion

auch wirksam ist, wenn die Mitspieler einer als feindlich wahrgenommenen Gruppierung angehören (Gonsalkorale and Williams 2004). Außerdem wurde gezeigt, dass diese Effekte auch in einer Wiederholung des Experiments nach einem Monat weiterhin vorhanden sind, woraus sich schließen lässt, dass dieses auch für Longitudinal-Studien geeignet ist (Davidson et al. 2019).

Während in vorangegangenen Studien Effekte der Teilnahme am Cyberball-Spiel auf parasympathische Aktivität mit Veränderung der Herzratenvariabilität gezeigt werden konnten, konnte bislang kein signifikanter Unterschied zwischen Spielphasen mit sozialer Inklusion und Exklusion beschrieben werden (Gulewitsch et al. 2017; Krimsky 2010; Frye et al. 2014; Murray-Close 2011), während in einzelnen Untersuchungen eine erhöhte Herzfrequenz bei Exklusion nachgewiesen wurde (Iffland et al. 2014). Die genannten Studien wurden jedoch an Kindern und Jugendlichen mit funktionellen Bauchschmerzen (Gulewitsch et al. 2017), gesunden Jugendlichen (Murray-Close 2011) oder gesunden Erwachsenen (Krimsky 2010; Frye et al. 2014) durchgeführt.

Ähnliches gilt für die Effekte auf die Hautleitfähigkeit während der Teilnahme am Cyberball-Spiel, wobei die Spielteilnahme an sich die Hautleitfähigkeit beeinflusste (Lambe, Craig, and Hollenstein 2019), jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Spielphasen mit sozialer Inklusion und Exklusion deutlich wurden (Iffland et al. 2014), wobei auch hier gesunde Probanden untersucht wurden.

Bei der Untersuchung der Hauttemperatur (HT) gibt es verschiedene und sich teils widersprechende Ergebnisse. So konnte ein Studie zeigen, dass soziale Exklusion bei Kindern zu einer erhöhten Temperatur der Nasenspitze führte (Mazzone et al. 2017), während eine andere Untersuchung an gesunden Probanden sowohl ein subjektives Kälteempfinden, als auch eine erniedrigte periphere Temperatur an der Fingerbeere zeigte (Ijzerman et al. 2012).

Während also die subjektiven Effekte der Teilnahme am Cyberball-Spiel ausführlich untersucht sind, gibt es nur wenige Studien, die den Einfluss des Cyberball-Spiels auf autonome Parameter untersuchten und sich auf die Untersuchung von Kindern und Jugendlichen oder gesunden Probanden beschränken. Bei Patienten mit psychosomatischen Erkrankungen liegt jedoch

bereits eine veränderte vegetative Grundanspannung vor (Alvares et al. 2016; Kim et al. 2019) bei gleichzeitig bestehender erhöhter Empfindlichkeit für soziale Exklusion (Seidl et al. 2020). Ein besseres Verständnis der Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren, sowie die Veränderung dieser Parameter könnte ein besseres Verständnis psychosomatischer Zusammenhänge ermöglichen und den Weg für neue, objektive Methoden zur Diagnostik bahnen.

1.3 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb die Überprüfung folgender Hypothesen:

1. Eine (teil-) stationäre psychosomatisch-psychotherapeutische Komplexbehandlung führt zur Veränderung vegetativer Parameter wie Herzratenvariabilität, Atemfrequenz, Hautleitfähigkeit und peripherer Hauttemperatur.
2. Die Simulation sozialer Inklusion und Exklusion mithilfe des Cyberball-Spiels verursacht eine vegetative Reaktion bei Patienten mit psychosomatischer Grunderkrankung.
3. Diese vegetativen Parameter sowie die Reaktion auf Stress unterscheiden sich zwischen Patienten mit verschiedenen psychosomatischen Hauptdiagnosen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Probanden

2.1.1 Ethik

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zustimmend beraten (105/2019BO2).

2.1.2 Studiendesign

Die Studie zur Erfassung somatischer Stressreaktionen auf die Simulation sozialer Inklusion und Exklusion über den Verlauf einer (teil-) stationären, psychosomatischen, multimodalen Komplexbehandlung fand als prospektive, unkontrollierte Kohortenstudie statt. Die Daten wurden an zwei Zeitpunkten erhoben. Der Messzeitpunkt t0 wurde dabei definiert als eine Baseline-Messung innerhalb der ersten 3 Tage nach Beginn des (teil-) stationären Aufenthaltes. Die Messung zum Messzeitpunkt t1 wurde am Ende der (teil-) stationären Behandlung und frühestens 3 Tage vor Entlassung durchgeführt. Bei einem Wechsel des Settings im Verlauf der Behandlung, z.B. der Wechsel von der stationären in eine teilstationäre Behandlung im Sinne eines Step-Down-Prinzips wurde die Messung zum Zeitpunkt t1 bei kompletter Beendigung der Behandlung, in diesem Beispiel also kurz vor Entlassung aus dem teilstationären Setting, durchgeführt (Abbildung 1).

1. Messung	Therapie	2. Messung
Tag 0 bis Tag 3 nach Aufnahme in die (teil-) stationäre Behandlung	(Teil-) Stationäre, multimodale, psychosomatische Komplexbehandlung	Tag -3 bis Tag 0 vor Entlassung aus der (teil-) stationären Behandlung
t0	—————→	t1

Abbildung 1 – Studiendesign

2.1.3 Probanden

Alle Patienten, die zur (teil-)stationärer Behandlung in der Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie am Universitätsklinikum Tübingen aufgenommen wurden, den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen und ihre schriftliche Zustimmung für die Studienteilnahme gaben, wurden in die Studie eingeschlossen. Ziel der Studie war der Einschluss von mindestens $n = 100$ Patienten mit kompletter Studienteilnahme bis zum Messzeitpunkt t_1 während einer maximalen Rekrutierungsphase von 12 Monaten, beginnend im August 2019. Aufgrund der Corona-Pandemie musste die Rekrutierung jedoch im März 2020 vorzeitig beendet werden, sodass nur 92 Patienten komplett eingeschlossen werden konnten.

2.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren neben der Aufnahme zu einem regulären stationären beziehungsweise teilstationären Aufenthalt in der Abteilung für psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universitätsklinik Tübingen im oben genannten Zeitraum ein Alter ≥ 18 Jahre sowie ausreichende Deutschkenntnisse. Ausschlusskriterien waren eine akute psychotische Erkrankung, hirnorganische Störungen, eine aktuelle Substanzabhängigkeit von Alkohol oder illegalen Drogen sowie Patienten, die über relevante Zusatzbefunde nicht informiert werden wollten.

2.1.5 Rekrutierung

Für die Rekrutierung erfolgte über alle Patienten- und Diagnosegruppen hinweg fortlaufend ein Screening der Patienten auf Ein- und Ausschlusskriterien durch den aufnehmenden Arzt. Bei Studieneignung erfolgte im Anschluss an das Aufnahmegespräch ebenfalls durch den aufnehmenden Arzt die schriftliche und mündliche Aufklärung über die Studie. Die Teilnahme an der Studie war unentgeltlich und freiwillig, die Ablehnung oder Widerruf der Studienteilnahme sowie der Ausstieg während der laufenden Studie waren jederzeit, auch ohne

Angabe von Gründen möglich und mit keinerlei Konsequenzen für die (teil-)stationäre Behandlung verbunden. Die Patienten erhielten keine finanzielle Kompensation für die Studienteilnahme. Nach der schriftlichen Einwilligung wurden die Patienten in die Studie aufgenommen und eine Studiennummer zugewiesen.

2.1.6 Art und Ort der Datenerhebung

Die Datenerhebung unter standardisierten Bedingungen erfolgte in einem Büro in den Räumen der psychosomatischen Station des Universitätsklinikum Tübingen (vgl. Abbildung 2). Es wurde auf eine Vermeidung der Kollision der Messung mit anderen Therapien geachtet. Um tageszeitenspezifische Varianzen zu minimieren, fanden alle Messungen zwischen 13:30 Uhr und 17:30 Uhr statt.

Die Patienten saßen während der Untersuchung an einem Schreibtisch und hatten vor sich einen Laptop („Patientenlaptop“), auf dem das Cyberball-Spiel (s.u.) präsentiert wurde. Die Erfassung der vegetativen Stressparameter erfolgte mithilfe des Biofeedback-Geräts NeXus-10 MKII (MINDMEDIA ®), das neben dem Patienten auf dem Schreibtisch lag. Die Übertragung der Messdaten an den Laptop des Versuchsleiters („Versuchslaptop“), der in dem gleichen Raum mit einigem Abstand zum Patienten saß, fand via Bluetooth statt. Die Daten wurden mit der Software BioTrace+ ® (MINDMEDIA ®) über den Versuchsablauf hinweg erfasst. Die Zeiten der unterschiedlichen Abschnitte wurden über die fortlaufenden Uhr der Software gemessen.

Die subjektive Stresswahrnehmung wurde auf einer Visuellen Rating Skala (VRS) angegeben und manuell vom Versuchsleiter erfasst.



Abbildung 2 – Versuchsaufbau

„Patientenlaptop“ mit Präsentation des Cyberball-Spiels, daneben die Visuelle Rating Skala mit einem Umfang von 0-10.

2.2 Patienten und Behandlung

2.2.1 Patienten

In psychosomatischen Kliniken werden Patienten mit verschiedenen Störungsbildern behandelt. Neben somatoformen Störungen (inklusive Somatisierungsstörungen (ICD-10 F45.0/1), somatoformen autonomen Funktionsstörungen (ICD-10 F45.3X) und Schmerzstörungen (ICD-10 F45.4X)) umfassen diese hauptsächlich affektive Störungen (Depressionen (ICD-10 F32.1/2, F33.1/2), Angststörungen (ICD-10 F40.0, F41.1/2/8), Traumafolgestörungen (F43.1)) und Essstörungen (Anorexia nervosa (ICD-10 F50.0/1), Bulimia nervosa (ICD-10 F50.2/3), Binge Eating Störung (ICD-10 F50.8)). Die Indikation zur (teil-)stationären Behandlung wurde in prästationären Ambulanzkontakten von Ärzten oder klinischen Psychologen gestellt. Kriterien für die (teil-)stationäre Behandlung waren insbesondere Hauptdiagnose, Symptomstärke, Einschränkungen im Alltag, psychische und somatische Komorbiditäten sowie unzureichende Wirksamkeit ambulanter Therapien oder

Dekompensation der unterstützenden sozialen Strukturen. Die Behandlung war immer freiwillig.

2.2.2 Behandlung

Alle Patienten nahmen an unserer psychosomatischen Komplexbehandlung teil, die aus verschiedenen Elementen besteht. Diese sind insbesondere Einzelpsychotherapie, Gruppenpsychotherapie, Kreativtherapie (Musik- oder Kunsttherapie), Bewegungstherapie, Entspannungstherapie, Chef- und Oberarztvisiten sowie regelmäßige Kontakte mit Pflegepersonal, Psychologen und Ärzten. Die Indikation für zusätzliche Therapieelemente wie Sozialtherapie, Ernährungsberatung, Physiotherapie, Ergotherapie, Gartentherapie, Körpertherapie, Tanztherapie, Biofeedback-Training sowie Angehörigen- oder Paargespräche wurde individuell geprüft und entsprechend durchgeführt. Zusätzlich erfolgte gegebenenfalls auch die Vervollständigung der somatischen Diagnostik.

2.3 Versuch

2.3.1 Versuchsablauf

Der Versuchsablauf war zu beiden Messzeitpunkten identisch und nutzte das Cyberball-Spiel (s.u.) als Intervention. Nach ausführlicher Aufklärung über den Versuchsablauf und die Klärung offener Fragen wurden die Patienten nach ihrem Einverständnis gebeten, sich an den Probandenplatz zu setzen. Zudem erfolgte die Anweisung an den Patienten, während des Versuchsablaufs möglichst nicht zu sprechen und unnötige Bewegungen zu vermeiden, um Artefakte in den Messungen zu minimieren. Der Hintergrund hierfür war zudem, Fragen und Rückversicherungen bei auftretenden Unsicherheiten während des Cyberball-Spiels zu verhindern. Anschließend wurden alle Elektroden angebracht und der Patient gebeten, eine bequeme Position einzunehmen.

Vor Beginn der Messung wurde das aktuelle, subjektive Anspannungsniveau der Probanden auf der VRS mündlich erfragt („tx_VRS_Beginn“) und manuell vom Versuchsleiter dokumentiert.

Die erste Messphase war eine 5-minütige Baseline-Messung in Ruhe. Hierfür wurden die Patienten gebeten, ruhig dazusitzen und möglichst still zu halten. Während dieser Phase war der Patientenlaptop noch zugeklappt, sodass die Patienten sich noch nicht mit den kommenden Phasen beschäftigen konnten. Sobald die Patienten ruhig dasaßen, wurde die Aufnahme am Versuchslaptop gestartet. Nach 5 Minuten Messzeit wurde die Aufnahme unterbrochen und die entsprechende Stelle in der BioTrace+ ® - Aufnahme mit der Markierung „1“ markiert. Diese Markierung war bei allen Patienten bei Minute 5:00 der Messung. Im Anschluss daran wurde der Patient über den Ablauf der Zeit informiert und erneut das aktuelle, subjektive Anspannungslevel auf der VRS erfragt („tx_VRS_Baseline“) und vom Versuchsleiter manuell dokumentiert.

Es erfolgte der Hinweis auf den Beginn des Cyberball-Spiels. Der Patientenlaptop wurde vom Versuchsleiter geöffnet und die Patienten zum Starten des Spiels angeleitet. Sobald das Spiel geladen war, wurde die Aufnahme der vegetativen Daten am Versuchslaptop vom Versuchsleiter fortgesetzt. Schwierigkeiten der Probanden in den ersten Spielphasen (z.B. Klick auf die Figur eines Mitspielers statt auf das Bild), die den Spielfortlauf behinderten, wurden vom Versuchsleiter korrigiert, sodass nach 5 – 10 Sekunden regelmäßig ein flüssiger Spielablauf möglich wurde.

Es erfolgte die erste Spielphase „Inklusion“ (s.u.). Je nach Spielgeschwindigkeit des Patienten, Länge der durch einen Zufallsgenerator ermittelten Spielpausen der computergenerierten Mitspieler dauerte diese Phase ca. 1:30 bis 2:00 Minuten, war aber in jedem Fall nach 2:00 Minuten beendet. Daher erfolgte nach 2:00 Minuten (Minute 7:00 auf dem fortlaufenden Zähler) die Markierung „2“ zur Angabe des Übergangs in die nächste Spielphase. Die Patienten wurden weder über die Markierung, noch über den Übergang in die zweite Spielphase informiert.

Es folgte die zweite Spielphase „Exklusion“ (s.u.). Die über den Zufallsgenerator generierte variable Pausenlänge zwischen den Würfeln sorgte auch hier für eine variable Länge dieser Phase, im Allgemeinen ca. 1:30 bis 2:00 Minuten. Bei Beendigung des Spiels wurde die Aufnahme erneut pausiert und die Patienten gebeten, das aktuelle, subjektive Anspannungsniveau auf der VRS

anzugeben („tx_VRS_Stress“). Anschließend wurde die entsprechende Stelle der Aufnahme mit „3“ markiert.

In der letzten Messphase wurden die Patienten erneut gebeten, eine bequeme Position einzunehmen und für weitere 5 Minuten ruhig dazusitzen. Der Laptop wurde in dieser Phase vom Versuchsleiter wieder geschlossen. Nach Einnahme einer Ruheposition wurde die Aufnahme vom Versuchsleiter wieder gestartet und für 5 Minuten fortgesetzt. Aufgrund der variablen Zeit der zweiten Spielphase waren hier die absoluten Zeiten nicht mehr über alle Patienten identisch, sondern wurden aus dem Zeitpunkt zu Beginn dieser Phase errechnet.

Nach Ablauf der 5 Minuten wurde die Aufnahme pausiert und die Patienten über den Ablauf der Zeit informiert. Im Anschluss wurde erneut das aktuelle, subjektive Anspannungsniveau auf der VRS erhoben („tx_VRS_Recovery“).

Im Anschluss wurden die Patienten über das Ende des Versuchs informiert und die zuvor angelegten Sensoren wieder abgenommen. Bei der Messung zum Zeitpunkt t_0 wurden die Patienten erneut über die Wiederholung des Versuchs zum Ende der (teil-) stationären Behandlung informiert. Nach Verlassen des Raumes durch die Probanden wurden alle Kontaktflächen des Patienten und Elektroden mit Desinfektionsmittel gereinigt.

Die Dauer des gesamten Versuchs betrug pro Patient und Messzeitpunkt ca. 20-30 Minuten. Die schematische Darstellung des Versuchsablaufes findet sich in Abbildung 3.

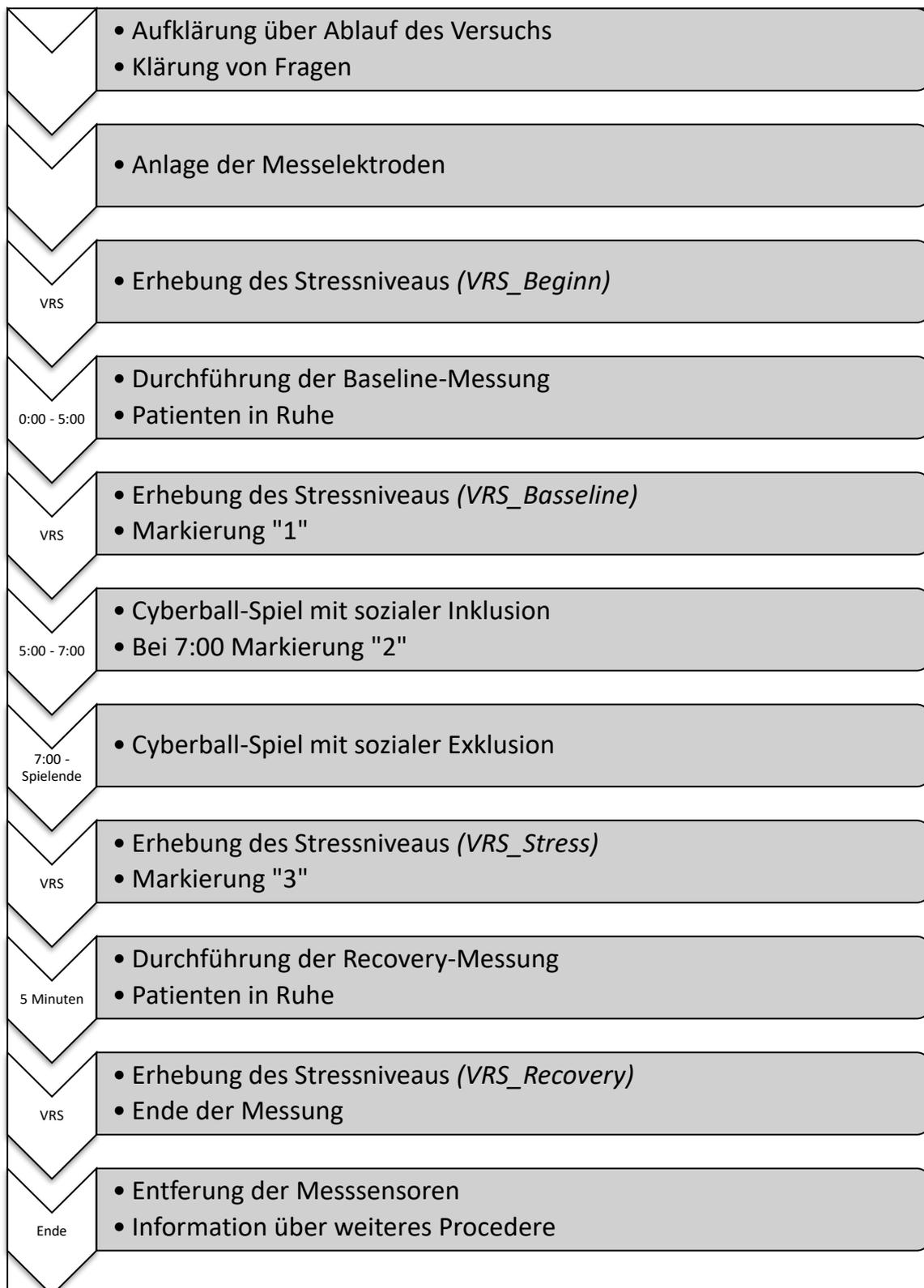


Abbildung 3 – Versuchsablauf

Abkürzungen: VRS: Visuelle Rating Skala

2.3.2 Cyberball-Spiel

Zur Simulation sozialer Inklusion und Exklusion wurde das Cyberball-Spiel verwendet. Bei dem Spiel werden insgesamt drei Spieler (Patient und zwei computersimulierte Mitspieler) dargestellt, die sich gegenseitig einen Ball zuwerfen, wobei dem Patienten mitgeteilt wird, dass die beiden anderen Spieler mit ihm live über das Internet spielen. Zudem wird der Patient gebeten, in diesem Spiel seine Mentalisierungsfähigkeiten zu trainieren und zu versuchen sich das Spiel so vorzustellen, als würde er es wirklich in der Realität spielen. Hierbei wurden auch einige Anreize und Beispiele für die Vorstellung gegeben (Wo könnte das Spiel stattfinden? Wie ist das Wetter? Wie sind die Mitspieler? Gibt es Umgebungsgeräusche?).

Die aktuell verwendete Version des Cyberball-Spiels ist im Gegensatz zu früheren Versionen offline einsetzbar und bietet für den Versuchsleiter verschiedene Modulationsmöglichkeiten, um das Experiment zu bestimmen. Insbesondere kann hierbei festgelegt werden, wie oft und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Proband den „Ball“ erhält, die Länge der Pausenintervalle, Fotos und Beschriftungen der „Mitspieler“ und des Probanden sowie die Spielgeschwindigkeit. Auch die Animationen selbst können bei Bedarf verändert werden. Zudem können unterschiedliche, fließend ineinander übergehende Spielabschnitte erstellt werden, in denen sich die angegebenen Parameter ändern und damit zum Beispiel ein fließender Übergang von sozialer Inklusion zu sozialer Exklusion simuliert werden kann.

Für die beiden Mitspieler wurde jeweils ein Foto dargestellt, das bei einem der Mitspieler eine Frau, bei dem anderen einen Mann zeigte. Die angezeigten Namen der Mitspieler wurden zu jeder neuen Messung verändert, um Wiedererkennungseffekte bei der zweiten Messung zu vermeiden und bei der Kommunikation unter den Patienten auf Station nicht aufzufallen. Hierbei wurden verbreitete Vornamen verwendet. Für den simulierten Spieler des Patienten (unten im Bild) wurde dessen Vorname angegeben (siehe Abbildung 4).

Zu Beginn des Spiels war der „Ball“ bei einem der Mitspieler, der diesen dann weiter warf. Kam der Ball zum Patienten, musste dieser mit Klick auf einen der

beiden Mitspieler den Ball an diesen abgeben. Die Wahl des Mitspielers, an den er den Ball weitergab, war dabei frei dem Patienten überlassen.

Das Spiel umfasste insgesamt 70 Würfe und war in zwei Phasen unterteilt. In der ersten Spielphase „Inklusion“ wurde für beide Mitspieler für jeden Wurf über einen Zufallsgenerator berechnet, an wen der Ball weitergegeben wird. Hierbei war die Wahrscheinlichkeit, den Ball zum Patienten zu werfen gleich groß wie die Wahrscheinlichkeit, den Ball an den jeweils anderen Mitspieler abzugeben (50%). Vor jedem Wurf war zudem eine Pause zufälliger Länge zwischen 2 sec und 5 sec. Diese Phase dauerte insgesamt 35 Würfe. Je nach der Länge der variablen Pausen und der Spielgeschwindigkeit des Patienten dauerte diese Phase ca. 1,5 bis 2 min.

In der zweiten Spielphase „Exklusion“ hingegen wurde der Patient vom Spiel ausgeschlossen und der Ball nur noch zwischen den beiden anderen Mitspielern hin- und her gespielt. Auch hierbei war vor jedem Wurf eine Pause zufälliger Länge zwischen 2 sec und 5 sec, die Phase dauerte insgesamt 35 Würfe.

Die Phasen gingen ununterbrochen ineinander über, sodass der Übergang vom Patienten nicht erkannt werden konnte. Das gesamte Spiel hatte eine Dauer von ca. 3 min 20 sec bis 4 min.

Im Anschluss endete das Spiel automatisch und wurde als solches dem Patienten angezeigt.

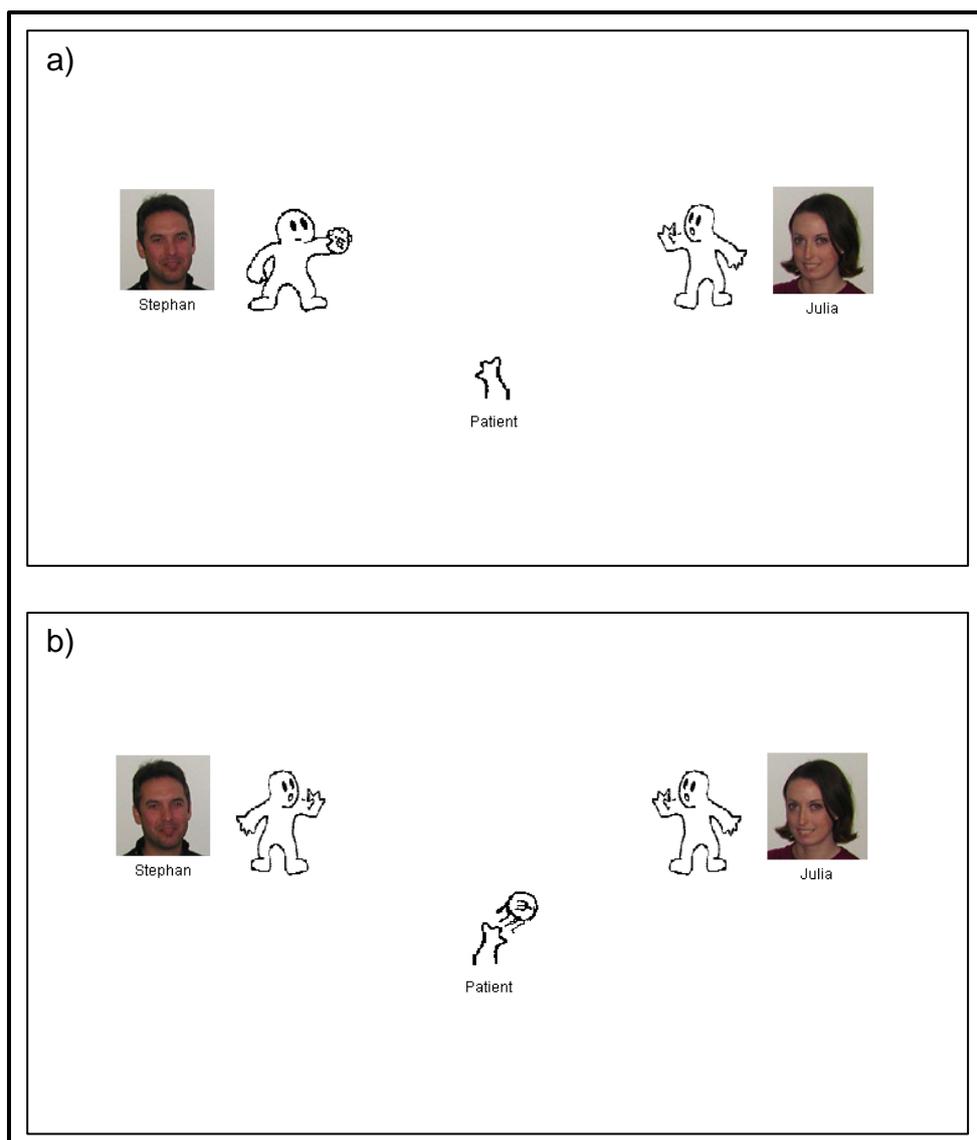


Abbildung 4 – Cyberball-Spiel

Abbildung des Cyberball-Spiels mit zwei Mitspielern „Stephan“ und „Julia“. Der Patient ist hier mit „Patient“ markiert, während einer Messung stand an dieser Stelle der Vorname des Patienten. Im oberen Bild (a) ist der Ball in der Hand des linken Mitspielers „Stephan“, im unteren Bild (b) ist der Patient gerade dabei, den Ball zur rechten Mitspielerin „Julia“ zu werfen (Screenshot Cyberball-Spiel).

2.4 Erhobene Daten

2.4.1 Deskriptive Daten

Die deskriptiven Patientendaten wurden aus den klinischen Akten in eine Übersichtstabelle übertragen. Übernommen wurden insbesondere:

- Klinische Hauptdiagnose nach ICD-10
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- BMI
- Nikotinabusus
- Somatische Nebendiagnosen (Diabetes mellitus, sonstige endokrinologische Erkrankungen, Kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzschrittmacher, Pulmonale Erkrankungen, Neurologische Erkrankungen, Gastrointestinale Erkrankungen, Elektrolytstörungen)
- Überdauernde Medikamenteneinnahme (oral und subkutan verabreichte Antidiabetika, Antihypertensiva, L-Thyroxin, Kortikoide, Biologika)
- Bei Aufnahme und Entlassung differenzierte Medikamenteneinnahme (Opiate, Tri-/ Tetracyklika, SSRI/SNRI, Neuroleptika, Benzodiazepine, Antiepileptika, Betablocker, Cannabinoide)

2.4.2 Vegetative Parameter

2.4.2.1 EKG und Herzratenvariabilität

Im EKG wird die elektrische Aktivität des Herzens, die bei der Erregungsausbreitung in der Herzmuskulatur entsteht, über am extern am Körper des Patienten angebrachte Elektroden abgeleitet. Dabei können neben Rückschlüssen auf pathologische Veränderungen am Herzen auch mit sehr hoher Genauigkeit die einzelnen Systolen gemessen und daraus die genaue Herzfrequenz abgeleitet werden (Camm et al. 1996). Während dieser Rhythmus allgemein stabil und regelmäßig ist, unterliegt er jedoch feinen Regulationsmechanismen, die neben mechanischen Faktoren insbesondere von dem Einfluss des sympathischen und parasympathischen Nervensystems

bestimmt sind (Camm et al. 1996). Unabhängig von äußeren Einflüssen weist der Sinusknoten einen Eigenrhythmus von ca. 100-110 / min auf, der durch inhibitorische parasymphatische Impulse soweit reduziert wird, dass dadurch die normale Ruhfrequenz von 60-80 / min zustande kommt. Somit wird die Herzfrequenz in Ruhe im Wesentlichen durch den Vagotonus am Herzen bestimmt und ist ein wichtiger Parameter für die parasymphatische Aktivität (Fouradoulas, von Känel, and Schmid 2019). Doch auch in diesem Rhythmus gibt es physiologische Schwankungen, die Zeichen eines gesunden kardialen und autonomen Nervensystems sind und deren Reduktion oder Ausbleiben Zeichen für pathologische Einflussfaktoren sein können. Das deutlichste Beispiel hierfür ist die respiratorische Sinusarrhythmie, bei der hauptsächlich durch parasymphatische Einflüsse eine atemsynchrone Fluktuation der Herzfrequenz entsteht (Fouradoulas, von Känel, and Schmid 2019). Über diese und andere aus der Variabilität der Herzfrequenz (Herzratenvariabilität) ableitbare Faktoren lassen sich daher zuverlässig Rückschlüsse auf die Aktivität des sympathischen und parasymphatischen Nervensystems ziehen (Camm et al. 1996).

In unserer Untersuchung leiteten wir mit oben beschriebenem Gerät über zwei bipolare Sonden in zwei unterschiedlichen Achsen zwei EKG-Verläufe ab. Eine dieser Achsen wurde entlang der anatomischen Herzachse mit einer Elektrode rechts subclaviculär und einer zweiten Elektrode über der Herzspitze im 5. ICR der Medioclavicularlinie links festgelegt. Die zweite Achse lag horizontal mit einer Elektrode im 5. ICR der vorderen Axillarlinie rechts und der zweiten Elektrode im 5. ICR der vorderen Axillarlinie links. Wir wählten dieses Vorgehen, um die Wahrscheinlichkeit für Artefakte in der Auswertung der Herzratenvariabilität geringer zu halten und mindestens ein EKG in ausreichender Qualität ableiten zu können. Da für die Auswertung der Herzratenvariabilität lediglich die korrekte Identifikation der R-Zacken von Bedeutung ist und wir beide Ableitungen äquivalent verwendeten, war die Zuteilung der unterschiedlichen Achsen (Herzachse und horizontal) zu den Ableitungskanälen (A und B), nicht definiert. Befestigt wurden diese mithilfe von Einmal-Klebeelektroden. Das EKG wurde mit Auflösungsrate von 256 Hz aufgenommen.

2.4.2.2 Hautleitwert

Mit dem Hautleitwert oder elektrodermalen Aktivität wird die Leitfähigkeit der Hautoberfläche gemessen. Diese ist im Wesentlichen abhängig von der Feuchtigkeit und Elektrolytkonzentration auf der Hautoberfläche, die durch die Sekretion von Schweiß entsteht. Da die Regulation der Schweißdrüsen ausschließlich dem Einfluss des sympathischen Nervensystems unterliegt, ist dieser Wert ein guter Marker für die Aktivität dieses Teils des autonomen Nervensystems (Klinke et al. 2009; Pop-Jordanova and Pop-Jordanov 2020). Es existieren verschiedene Methoden zur Messung der Hautleitfähigkeit, die am häufigsten eingesetzte und am besten validierte Methode ist jedoch die exosomatische Messung mithilfe von Gleichstrom (Boucsein et al. 2012). Hierbei wird eine kleine Spannung U (0,5 V) zwischen zwei auf der intakten Hautoberfläche angebrachten Silber/Silberchlorid-Elektroden angelegt und der Stromfluss I über einen kleinen, in Reihe geschalteten Widerstand R_s gemessen. Darüber wird mit $R_p = \frac{U}{I}$ der Hautwiderstand R_p berechnet, der in die Leitfähigkeit G umgerechnet werden kann ($G = \frac{1}{R_p}$), welche in μS (Mikrosiemens) angegeben wird (Boucsein et al. 2012).

Gemessen wurde der Hautleitwert mit je einem Sensor an der Fingerbeere von Zeige- und Mittelfinger der nicht mausführenden Hand. Da einige Patienten zwar Linkshänder waren aber angaben, die Bedienung der Maus für das Cyberball-Spiel mit der rechten Hand durchführen zu wollen, wählten wir dieses Vorgehen. Die Sonden bestanden aus zwei runden metallischen Kontaktflächen mit ca. 1 cm Durchmesser, die über ein an der Sonde angebrachtes Klett-Band um die Finger gelegt und befestigt wurden. Dabei wurde auf einen festen Sitz mit stabilem Hautkontakt geachtet. Die Auflösungskapazität des Kanals betrug 32 Hz.

2.4.2.3 Periphere Hauttemperatur

Als wesentlichster Einflussfaktor für die periphere Hauttemperatur gilt die periphere Durchblutung mit einer positiven und teils hohen Korrelation (Fahrenberg 1979), die wiederum von der vegetativen Lage und insbesondere dem sympathischen Nervensystem abhängig ist. Es gibt jedoch einige andere

Einflussfaktoren, die die Messwerte hier beeinflussen können, insbesondere die Körperkerntemperatur, Umgebungstemperatur, Zusammensetzung des Gewebes und die Schweißsekretion (Fahrenberg and Foerster 1989). Genauso wie die Herzratenvariabilität und Hautleitfähigkeit wird dieser Wert regelmäßig im Rahmen des Biofeedback-Trainings verwendet, die Datenlage zur Relevanz dieses Faktors auf Stresserleben ist allerdings aufgrund der multiplen Einflussfaktoren fraglich (King and Montgomery 1980).

Die periphere Hauttemperatur wurde über eine Temperatursonde an der Fingerbeere des Ringfingers der nicht mausführenden Hand abgeleitet. Die Sonde wurde mit mindestens 0,5 cm Abstand zur Fingerkuppe mit einem Pflasterstreifen befestigt. Die Auflösung des Kanals betrug auch hier 32 Hz.

2.4.3 Stressniveau (Visuelle Rating Skala (VRS))

Die Messung wurde zwischen den einzelnen Abschnitten unterbrochen, um die subjektive Einschätzung des Stresserlebens auf der VRS abzufragen. Die Skala wurde den Patienten auf einem DIN-A4-Blatt mit einem Umfang von 0 – 10 präsentiert. Hierbei war nur die Angabe von ganzen Zahlen möglich. Bei der Angabe von nicht-ganzen Zahlen wurden die Patienten gebeten, sich auf eine ganze Zahl festzulegen.

2.4.4 NeXus-10 MKII und BioTrace + ®

Zur Evaluation der Aktivität des autonomen Nervensystems wurden EKG, Hautleitwert, sowie periphere Hauttemperatur mit dem Gerät NeXus-10 MK II erhoben. Das NeXus-10 MKII ist ein Gerät zur Messung und zum Training mit vegetativen Stressparametern von MINDMEDIA®, medizinisch CE zertifiziert (IIa) und FDA registriert. Es fand eine ausführliche Einweisung der Untersucher von ärztlichem Personal mit Biofeedback-Ausbildung statt.

NeXus-10 MKII ist in der Lage, über unterschiedliche Messelektroden parallel mehrere vegetative Stressparameter zur erheben. Für den Anlass der Studie wurden zwei bipolare EKG-Elektroden mit Klebeelektroden, eine bipolare Elektrode zur Messung der Hautleitfähigkeit mit metallischen Kontaktflächen und

mit Klett-Flächen ausgestatteten Befestigungsbändern sowie eine Temperatursonde, die mit Pflasterband aus dem klinischen Bestand fixiert wurde, verwendet. Zudem wurde eine Sonde mit neutraler Referenz zur Minimierung von Störsignalen am Abdomen angebracht.

BioTrace + ® ist die ebenfalls von MINDMEDIA ® entwickelte zugehörige Software zur Erfassung und Aufzeichnung der vom Messgerät NeXus-10 MKII gemessenen Daten. Für die Messungen wurde eine eigens zusammengestellte Oberfläche verwendet, die die aktuellen Kurven für Hautleitwert, Hauttemperatur und eine der EKG-Ableitungen live anzeigte. Zudem war ein Timer eingeblendet, der während der Messung mitlief.

Die Verbindung zwischen dem Messgerät und Versuchslaptop lief über Bluetooth.

2.5 Datenverarbeitung

2.5.1 Herzratenvariabilität

2.5.1.1 Gewählte Abschnitte

Da die verschiedenen Abschnitte eine unterschiedliche Länge hatten, zur Vergleichbarkeit der Herzratenvariabilität aber jeweils gleich lange Abschnitte erforderlich sind, entschlossen wir uns, folgende Abschnitte von je 1 Minute Länge zu analysieren:

Baseline: Minute 04:00 – 05:00. Dies entspricht der letzten Minute der Baseline-Messung. Hier ist davon auszugehen, dass die Patienten in Ruhe angekommen sind und sich eventuelle Schwankungen zu Beginn der Messung ausgeglichen haben.

Inklusion: Minute 05:15 – 06:15. Wir wählten den Beginn dieses Abschnitts 15 Sekunden nach Beginn des Cyberball-Spiels. Zu diesem Zeitpunkt waren während der Messungen anfängliche Schwierigkeiten ausgeräumt und die Probanden ausreichend mit dem Spielablauf vertraut. Zudem befanden sich alle Probanden trotz variabler Länge des Spiels bei unterschiedlicher

Spielgeschwindigkeit während diesem Zeitraum auch im Spielabschnitt „Inklusion“.

Exklusion: Minute 07:15 – 08:15. Diesen Abschnitt wählten wir mit Beginn 15 Sekunden nach Beginn der simulierten sozialen Exklusion. Während die Patienten im ersten Teil dieser Phase die Exklusion noch als Zufall interpretieren konnten, wurde während dieses Abschnitts immer deutlicher, dass sie vom Spiel ausgeschlossen werden. Zudem befanden sich alle Probanden trotz variabler Länge des Spiels bei unterschiedlicher Spielgeschwindigkeit und variabler Länge der zufallsgenerierten Pausen während diesem Zeitraum im Spielabschnitt „Exklusion“.

Recovery: Letzte Minute der Messung. Da die Messungen aufgrund der variablen Länge des Cyberball-Spiels in der Länge etwas variierten, war hierfür kein fester Zeitpunkt festgelegt. Da aber der Recovery-Abschnitt bei allen Patienten 5 Minuten betrug, lag dieser Messabschnitt immer mit Beginn 4 Minuten nach Ende des Spiels.

2.5.1.2 Verarbeitung

Die EKG-Spuren der Gesamtmessung wurden aus dem Erhebungsprogramm BioTrace + ® mit einer Sample Rate von 256 Hz als EDF+-Dateien exportiert. Die HRV-Analyse wurde mittels Kubios HRV Premium 3.X (Koopio ®, Finnland) durchgeführt, in das die Daten importiert wurden. Für die Berechnung der HRV-Parameter wurde ein sogenanntes Periodogram verwendet. Die einzelnen R-Zacken wurden im Roh-EKG-Signal detektiert und RR-Intervalle in ms gemessen. Zur Erstellung des Periodograms wurden diese RR-Intervalle (Y-Achse) im Verlauf der Messung (X-Achse) dargestellt.

Für die Auswertung und Berechnung der Herzratenvariabilität wurde standardmäßig die Ableitung „A“ verwendet. Alle Abschnitte wurden manuell gesichtet, die Richtigkeit des automatischen Erkennens der R-Zacken geprüft und Fehler ggf. manuell korrigiert. Bei Artefakten, die sich auf die Erkennung der R-Zacken auswirkten wurde vergleichend die Ableitung „B“ gesichtet und die Ableitung mit höherer Qualität für die Berechnung verwendet. Bei Artefakten >10% in beiden Ableitungen wurde die Messung verworfen (Tabelle 1). Artefakte erkannte das Programm sowohl bei technischen Artefakten (z.B. Interferenzen in

der Ableitung, kurzzeitiges Stocken der Ableitung mit der Folge „gestauchter“ R-Zacken), als auch bei Herzrhythmusstörungen (z.B. Extrasystolen).

Tabelle 1 – Manuelle Korrekturen der RR-Erkennung

Zeitpunkt	n	Manuelle Korrektur		Verworfen	
t0 Baseline	123	5	(4,1 %)	16	(13,0 %)
t0 Inklusion	123	8	(6,6 %)	10	(8,1 %)
t0 Exklusion	123	9	(7,3 %)	7	(5,7 %)
t0 Recovery	123	7	(5,7 %)	9	(7,3 %)
t1 Baseline	92	6	(6,6 %)	10	(10,9 %)
t1 Inklusion	92	3	(3,3 %)	9	(9,8 %)
t1 Exklusion	92	7	(7,6 %)	5	(5,4 %)
t1 Recovery	92	1	(1,1 %)	11	(12,9 %)

t0: Aufnahme; t1: Entlassung

Bei den Messungen zum Zeitpunkt t0 wurde von 123 Messungen 111 Mal die Ableitung „A“ verwendet und 10 Mal die Ableitung „B“. In zwei Fällen war keiner der Abschnitte in keiner der beiden Ableitungen verwertbar.

Bei den Messungen zum Zeitpunkt t1 wurde von 92 Messungen 77 Mal die Ableitung „A“ verwendet und 12 Mal die Ableitung „B“. In drei Fällen war keiner der Abschnitte in keiner der beiden Ableitungen verwertbar. Im Anschluss wurden die entsprechenden verwertbaren Abschnitte als ASCII-Dateien exportiert, in denen zunächst alle aus den Daten berechenbaren Werte aufgeführt waren. Von diesen Daten wurden die im Anschluss Beschriebenen für die Auswertung ausgewählt und in eine Übersichtstabelle übernommen.

2.5.1.3 Time Domain HRV Parameter

Unter diesem Oberbegriff werden die Werte zusammengefasst, die sich direkt aus dem zeitlichen Intervall zwischen den einzelnen R-Zacken ableiten. Insbesondere wurden dabei für diese Messung ausgewertet:

RR

$$RR = \overline{RR} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RR_i$$

RR: RR-Intervall: Zeitdifferenz zweier aufeinanderfolgender R-Zacken in ms
N: Anzahl der RR-Intervalle im EKG-Streifen

Mit diesem Wert wird die durchschnittliche Dauer des Intervalls zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken beschrieben und in ms angegeben. Als solcher ist er umgekehrt proportional zur durchschnittlichen Herzfrequenz in diesem Abschnitt und somit ein Marker für die durchschnittliche Herzfrequenz statt für die Variabilität der Frequenz. Beeinflusst wird dieser Wert neben körperlicher Belastung sowohl von sympathischen als auch parasympathischen Reizen (Fouradoulas, von Känel, and Schmid 2019).

SDRR

$$SDRR = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2}$$

RR: RR-Intervall: Zeitdifferenz zweier aufeinanderfolgender R-Zacken in ms
 \overline{RR} : Durchschnittliche Dauer des Intervalls zweier aufeinanderfolgender R-Zacken in ms (s.o.)
N: Anzahl der RR-Intervalle im EKG-Streifen

Dieser Wert beschreibt die Standardabweichung der einzelnen RR-Intervalle vom Durchschnitt in ms. Damit ist dieser Wert ein allgemeiner Parameter für die Herzratenvariabilität und unterliegt sowohl dem Einfluss des sympathischen, als auch des parasympathischen Nervensystems. Dieser Wert gilt in der 24h Messung als globaler Marker der autonomen Aktivität (Hillebrand et al. 2013; Fouradoulas, von Känel, and Schmid 2019) und spiegelt in diesem Anwendungsbereich die zyklischen Schwankungen der Herzfrequenz wider. Zudem ist auch die Anwendung in kürzeren Messintervallen möglich. Da Kurzzeitmessungen generell in erster Linie parasympathische Effekte abbilden als sympathische nimmt in diesem Anwendungsbereich auch der Parasympathikus vorrangig Einfluss (Fouradoulas, von Känel, and Schmid 2019).

RMSSD

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}$$

RR_i: RR-Intervall: Zeitdifferenz zweier aufeinanderfolgender R-Zacken in ms
N: Anzahl der RR-Intervalle im EKG-Streifen

RMSSD ("Root Mean Square of Successive Differences") ist die Quadratwurzel des Mittelwertes der Quadrate der Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden RR-Intervallen und wird wie die beiden oben genannten Werte in ms angegeben. In der Regel unterliegt dieser Wert hauptsächlich parasymphathischen Einflüssen und ist zudem relativ stabil und wenig durch Artefakte bei Bewegung oder Atmung beeinflusst (Fouradoulas, von Känel, and Schmid 2019; Penttilä et al. 2001).

2.5.1.4 Frequency Domain

Bei der Berechnung der Frequency Domain werden mathematische Verfahren genutzt, um die Verteilung der Varianz (power) als Funktion der Frequenz zu berechnen (Camm et al. 1996). Etablierte mathematische Verfahren hierzu sind zum einen die Fast Fourier Transformation (FFT-Spektrum), und die Nutzung autoregressiver Modelle (AR-Spektrum). Ersteres zeichnet sich insbesondere durch die Einfachheit des Algorithmus aus, lässt sich gut reproduzieren und schnell prozessieren, benötigt jedoch eine Mindestlänge des Segments von 5 Minuten, während im AR-Spektrum zwar aufgrund der Komplexität der Wahl des mathematischen Modells die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien manchmal leidet, jedoch die Spektralkomponenten geglätteter sind und die Anforderungen an die Länge des analysierten Segment geringer sind und daher auch kürzere Abschnitte unter 5 Minuten untersucht werden können (Li, Rüdiger, and Ziemssen 2019). Da wir in der aktuellen Studie kurze Abschnitte von je 60 Sekunden untersuchten, verwendeten wir daher das AR-Spektrum. Mithilfe dieser Transformation ist es möglich, Frequenzspitzen festzustellen und die verschiedenen

Frequenzbereiche gesondert zu betrachten, abschnittsweise zu untersuchen und miteinander zu vergleichen (Li, Rüdiger, and Ziemssen 2019; Camm et al. 1996). Wir untersuchten in unserer Arbeit insbesondere das „High Frequency“ (HF) Spektrum, das Frequenzen zwischen 0,15 und 0,4 Hz umfasst. Dieses unterliegt hauptsächlich dem Einfluss des parasympathischen Nervensystems, insbesondere bildet sich hier die respiratorische Sinusarrhythmie ab (Fouradoulas, von Känel, and Schmid 2019). Die Untersuchung des Low-Frequency-Spektrums (LF) oder Very-Low-Frequency-Spektrums (VLF) war aufgrund der Länge der untersuchten Abschnitte nicht sinnvoll möglich (Li, Rüdiger, and Ziemssen 2019; Camm et al. 1996).

Die errechneten Werte wurden als Power [ms^2], in logarithmischer Darstellung und als „normalized units“ [n.u.] errechnet. Da die Werte in logarithmischer Darstellung normalverteilt waren, verwendeten wir diese in der weiteren Auswertung.

2.5.1.5 Atemfrequenz (EDR)

Aus dem Frequenzverlauf kann auch die „electrocardiogram derived respiration“ (EDR) berechnet werden, also die aus dem EKG-Verlauf errechnete Atemfrequenz, die zuverlässig die tatsächliche Atemfrequenz anzeigt (Varon et al. 2019) und neben bewusster Steuerung hauptsächlich von sympathischen Einflüssen geprägt ist (Narkiewicz et al. 2006).

2.5.1.6 Artefakte

Aus der Notwendigkeit zur automatischen Korrektur wurden zudem vom Programm die Artefakte in Prozent (%) berechnet und ebenfalls zur weiteren Verarbeitung exportiert. Abschnitte mit einer Artefaktrate von über 10% wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

2.5.1.7 Dauer der Abschnitte

Bei der Wahl der Segmentlänge zur Kalkulation der Herzratenvariabilität lagen wir mit der Auswahl von 60 Sekunden je Abschnitt im Bereich der Ultra-Kurzzeitmessungen der Herzratenvariabilität, wohingegen im Kurzzeitbereich sonst meist Intervalle von 5 Minuten Länge verwendet werden (Camm et al. 1996). Es gibt jedoch inzwischen mehrere Untersuchungen, die die Analyse von Ultra-Kurzzeitmessungen mit Kurzzeitmessungen vergleichen und hierbei eine hohe Korrelation gefunden haben (Arêas et al. 2018; Nussinovitch 2020; Alalyan et al. 2020). Baek et al. untersuchten die Zuverlässigkeit dieser Methode und kamen zu dem Schluss, dass die Ultra-Kurzzeitanalyse zuverlässig und vergleichbar mit der standardmäßig verwendeten Analyse von 5-minütigen Intervallen ist (Baek et al. 2015) und legten folgende Mindestlängen für die Analyse der einzelnen Parameter fest, die notwendig sind um zuverlässige Ergebnisse zu erreichen: 10 Sekunden für die durchschnittlichen RR-Intervalle, 20 Sekunden für die Analyse des Hochfrequenz-Spektrums, 30 Sekunden für die Analyse der RMSSD und 240 Sekunden für die Analyse der Standardabweichung der RR-Intervalle. Mit der Wahl eines Intervalls von je 60 Sekunden konnten wir also von einer zuverlässigen Länge für die meisten erhobenen Parameter ausgehen. Lediglich die Standardabweichung der RR-Intervalle, die als eher allgemeinerer, meist in der Langzeitmessung eingesetzter Parameter, nicht der Fokus unserer Untersuchung war, liegt außerhalb dieser Länge. Daher entschlossen wir uns für diese Intervalllänge, insbesondere um den Aufwand und damit die Hürde der Studienteilnahme für unsere durch die psychosomatische Erkrankung, (teil-) stationäre Aufnahme und Einstellung auf den Alltag in einer neuen Umgebung ohnehin belastete Kohorte so gering wie möglich zu halten und trotzdem zuverlässige Ergebnisse zu erzielen.

2.5.2 Hautleitung und periphere Hauttemperatur

Die Werte der Hautleitung und peripheren Hauttemperatur wurden gemeinsam als ASCII-Dateien mit einer Sample-Rate von 32 Hertz exportiert. Anschließend wurde für beide Werte aus den jeweiligen Abschnitten der Mittelwert berechnet. Hierfür wurden die Daten manuell auf Plausibilität überprüft.

Abschnitte, die unplausible Daten mit Anzeichen für Diskonnektion der Sonden oder technische Defekte enthielten wurden entfernt.

Zum Messzeitpunkt t_0 mussten daher für 2 Messungen die Werte des Hautleitwerts verworfen werden und für 1 Messung die Werte der peripheren Hauttemperatur. Zum Messzeitpunkt t_1 mussten für jeweils 3 Messungen die Werte der peripheren Hauttemperatur und der Hautleitwert verworfen werden.

Zudem wurde die Position der Markierungen überprüft. Durch die Position der ebenfalls in der Tabelle markierten Pausen waren die Markierungen „1“ und „3“ klar definiert, durch die Position genau 2 Minuten nach der ersten Pause war die Markierung „2“ ebenfalls klar definiert. Bei versehentlich doppelter Verwendung einer der Markierungen war hierdurch die richtig gesetzte Markierung klar definiert, sodass dies manuell korrigiert werden konnte.

Die Mittelwerte wurden jeweils über den kompletten Abschnitt berechnet, das heißt:

Baseline:	Beginn bis Markierung „1“
Inklusion:	Markierung „1“ bis Markierung „2“
Exklusion:	Markierung „2“ bis Markierung „3“
Recovery:	Markierung „3“ bis Ende der Messung.

Diese Werte wurden ebenfalls in eine Übersichtstabelle übernommen. Die Darstellung der Datenerhebung findet sich in Abbildung 5.

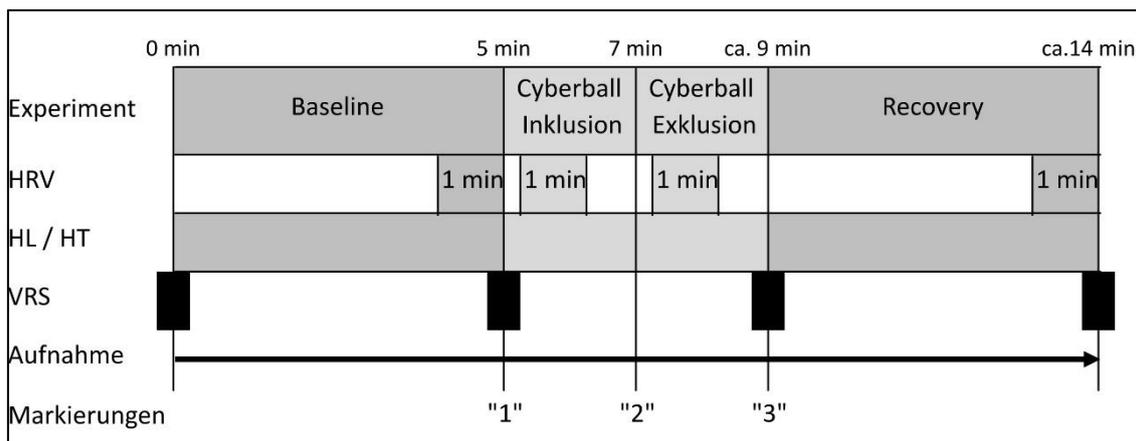


Abbildung 5 – Datenerhebung

Abkürzungen: HL: Hautleitfähigkeit; HRV: Herzratenvariabilität; HT: Hauttemperatur; VRS: Visuelle Rating Skala (Thurner et al. 2022).

2.5.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mittels IBM SPSS (IBM, Version 27.0.1.0). Wir führten eine deskriptive Analyse der Patienten- und Abbruchsdaten durch, sowie des primären Aufnahmemodus in die stationäre oder teilstationäre Behandlung und durchschnittlichen Abstand zwischen den Messzeitpunkten. Zudem analysierten wir die Verteilung der Hauptdiagnosen und der 3 Diagnosekategorien (Affektive Störungen, Somatoforme Störungen und Essstörungen) sowie Nebendiagnosen und Medikamenteneinnahme.

Da insbesondere die Messung der Herzratenvariabilität relativ fehleranfällig und von der Aufzeichnung eines störungsfreien EKGs abhängig ist, waren einige Messungen nicht für die Auswertungen verwertbar. Von insgesamt 860 Abschnitten (123 x 4 Abschnitte zu t0 + 92 x 4 Abschnitte zu t1) waren 77 (9,0%) Abschnitte für die Berechnung aller daraus ermittelten HRV-Parameter (RR, SDRR, RMSSD, HF, EDR) nicht verwertbar. Für die Berechnung der Hautleitung waren 20 (2,3%), für die Hauttemperatur 16 (1,9%) Abschnitte nicht verwertbar. Zudem stiegen 31 Patienten vor der Teilnahme an t1 aus der Studie aus, daher lagen für diese Patienten keine Daten für t1 vor. Dadurch lagen nur 54 komplette Datensätze für die Berechnung der HRV-Parameter vor.

Wir führten eine Datenimputation mit dem Imputationsmodell in SPSS mit 5 Sets multipler Regressionen durch und berechneten anschließend die

Mittelwerte der imputierten Werte, die für die weitere Analyse verwendet wurden. Diese Imputation wurde für alle 123 Datensets durchgeführt, die in einer Intention to treat-Analyse ausgewertet wurden. Hier wurden insgesamt 1289 (18,7 %) der in der späteren Analyse verwendeten vegetativen Parameter und 124 (12,6%) der VRS-Werte imputiert (detaillierte Imputationsstatistik s. Anhang 1). Zusätzlich führten wir eine Datenimputation mit den 92 Datensets durch, die auch zum Zeitpunkt t1 eingeschlossen waren, welches für eine Per Protocol-Analyse verwendet wurde. Hier wurden insgesamt 381 (7,4 %) der für die spätere Analyse verwendeten vegetativen Parameter imputiert; eine Imputation der VRS-Werte war hier nicht notwendig (detaillierte Imputationsstatistik s. Anhang 2). Die Verwendung der Mittelwerte der Imputationen für die weiteren Analysen wurde notwendig, da die Durchführung einer Messwiederholungsanalyse mit Pooling der Ergebnisse im Anschluss mit SPSS nicht möglich war.

Zur Überprüfung der Hypothesen 1 und 2 (Haupteffekte) wurden die vegetativen Parameter und VRS-Daten mittels Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen im Format 2 (t0, t1) x 4 (Baseline, Inklusion, Exklusion, Recovery) untersucht. Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten und Testphasen wurden in Post Hoc-Analysen mit paarweisen Vergleichen untersucht mit Bonferroni-Korrektur bei multiplen t-Tests. Die Hypothese 3 untersuchten wir mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) der Werte in oben genanntem Format mit dem Geschlecht, der Diagnosekategorie sowie dem primären Aufnahmemodus (stationär vs. teilstationär) als Zwischensubjektfaktoren. Aufgrund des sehr kleinen n der Essstörungen (n=9) wurden aus der Analyse nach Diagnosekategorie ausgeschlossen. Wir setzten das Signifikanzniveau bei $\alpha=0,05$ für alle Analysen. Es fand eine statistische Beratung zur Auswertungsstrategie statt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Im oben genannten Zeitraum wurden insgesamt 201 Patienten in die (teil-) stationäre Behandlung aufgenommen. Davon erfüllten 123 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien, stimmten der Studienteilnahme schriftlich zu und konnten in die Messung zum Zeitpunkt t0 eingeschlossen werden. Von diesen beendeten 92 (74,8 %) die Studie mit einer Teilnahme am Messzeitpunkt t1. Abbruchgründe waren der Abbruch der Studie auf Patientenwunsch (13 Patienten; 10,6 %), Abbruch der (teil-) stationären Therapie (11 Patienten; 8,9 %), Verlegung in die Psychiatrie bei akuter Dekompensation (2 Patienten; 1,6 %) sowie der Ausbruch der Corona-Pandemie, der die t1-Messungen der teilstationären Patienten aufgrund der Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie nicht zuließ (5 Patienten; 4,1 %). 32 Patienten (26,0 %) wurden primär in die teilstationäre Behandlung aufgenommen, während 91 Patienten (74,0 %) primär in die stationäre Behandlung aufgenommen wurden. Der Abstand zwischen den beiden Messzeitpunkten betrug durchschnittlich 48,43 Tage (SD 14,96 Tage).

Von den 123 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 88 (71,5 %) weiblich und 35 (28,5 %) männlich. Das durchschnittliche Alter betrug 42,01 Jahre (SD 13,54 Jahre), der durchschnittliche BMI lag bei 27,42 kg/m² (SD 6,85 kg/m²).

Wir teilten die Patienten nach den klinisch gestellten Hauptdiagnosen nach ICD-10 in drei Gruppen (Affektive Störungen, Somatoforme Störungen, Essstörungen ein (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 – Hauptdiagnosen nach ICD-10 und Diagnosekategorien

Diagnosen	t0		t1	
	n	(%)	n	(%)
Affektive Störungen (Gesamt)	67	(54,5 %)	51	(55,4 %)
Mittelgradige depressive Episode (F32.1)	3	(2,4 %)	0	(0,0 %)
Schwergradige depressive Episode (F32.2)	12	(9,8 %)	11	(12,0 %)
Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode (F33.1)	2	(1,6 %)	1	(1,1 %)
Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwergradige Episode (F33.2)	30	(24,4 %)	23	(25,0 %)
Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert (F33.4)	1	(0,8 %)	1	(1,1 %)
Agoraphobie mit Panikstörung (F40.01)	4	(3,3 %)	3	(3,3 %)
Panikstörung (F41.0)	5	(4,1 %)	4	(4,3 %)
Generalisierte Angststörung (F41.1)	5	(4,1 %)	3	(3,3 %)
Sonstige spezifische Angststörung (F41.8)	1	(0,8 %)	1	(1,1 %)
Posttraumatische Belastungsstörung (F43.1)	4	(3,3 %)	4	(4,3 %)
Somatoforme Störungen (Gesamt)	47	(38,2 %)	35	(38,0 %)
Dissoziative Bewegungsstörung (F44.4)	1	(0,8 %)	1	(1,1 %)
Dissoziative Krampfanfälle (F44.5)	2	(1,6 %)	1	(1,1 %)
Gemischte Dissoziative Störung (F44.7)	1	(0,8 %)	0	(0,0 %)
Somatisierungsstörung (F45.0)	1	(0,8 %)	0	(0,0 %)
Undifferenzierte Somatisierungsstörung (F45.1)	5	(4,1 %)	4	(4,3 %)
Somatoforme autonome Funktionsstörung des oberen Verdauungssystems (F45.31)	2	(1,6 %)	1	(1,1 %)
Somatoforme autonome Funktionsstörung des unteren Verdauungssystems (F45.32)	1	(0,8 %)	1	(1,1 %)

Somatoforme autonome Funktionsstörung des Atmungssystems (F45.33)	1	(0,8 %)	0	(0,0 %)
Somatoforme autonome Funktionsstörung sonstiger Organsysteme (F45.38)	1	(0,8 %)	1	(1,1 %)
Somatoforme Schmerzstörung (F45.40)	2	(1,6 %)	2	(2,2 %)
Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren (F45.41)	29	(23,6 %)	23	(25,0 %)
Nichtorganische Insomnie (F51.0)	1	(0,8 %)	1	(1,1 %)
Essstörungen (Gesamt)	9	(7,3 %)	6	(6,5 %)
Anorexia nervosa vom aktiven Typ (F50.01)	3	(2,4 %)	2	(2,2 %)
Atypische Anorexia nervosa (F50.1)	1	(0,8 %)	1	(1,1 %)
Bulimia nervosa (F50.2)	4	(3,3 %)	2	(2,2 %)
Sonstige Essstörung (F50.8)	1	(0,8 %)	1	(1,1 %)
Gesamt	123	(100 %)	92	(100 %)

t0: Aufnahme; t1: Entlassung. Abkürzungen: ICD-10: International Classification of Diseases, Version 10.

Bei einigen Patienten bestanden zudem somatische Nebendiagnosen. Es wurden bei 20 Patienten (16,3 %) endokrine Störungen, bei 5 Patienten (4,1 %) Diabetes mellitus, bei 26 Patienten (21,1 %) kardiovaskuläre Erkrankungen (hiervon bei 23 (18,7 %) jedoch lediglich arterielle Hypertonie), bei 6 Patienten (4,9 %) Herzrhythmusstörungen, bei 14 Patienten (11,4 %) pulmonale Erkrankungen, bei 10 Patienten (8,1 %) neurologische Erkrankungen, bei 10 Patienten (8,1 %) gastrointestinale Erkrankungen und bei 6 Patienten (4,9 %) Elektrolytstörungen diagnostiziert. Zudem war bei 3 Patienten (2,4 %) ein DDD-Schrittmacher implantiert. Bei 30 Patienten (24,4 %) bestand ein aktiver Nikotinabusus mit einem Konsum von weniger als einer Schachtel Zigaretten am Tag, bei 11 Patienten (8,9 %) bestand ein aktiver Nikotinabusus mit einer Schachtel Zigaretten oder mehr am Tag.

Vier Patienten (3,3 %) nahmen orale Antidiabetika ein, 3 Patienten (2,4 %) bekamen subkutane Antidiabetika, 18 Patienten (14,6 %) nahmen Antihypertensiva ein, 20 Patienten (16,3 %) nahmen L-Thyroxin ein, 6 Patienten (4,9 %) nahmen Kortikoide ein, 1 Patient (0,8 %) nahm ein Biologikum. Die Einnahme einiger Medikamente änderte sich regelmäßig über den Verlauf der Behandlung, sodass diese getrennt für beide Messzeitpunkte aufgeführt wurden (s. Tabelle 3).

Tabelle 3 – Medikamente

Wirkstoffgruppe	t0		t1	
	n	(%)	n	(%)
Opiate	11	(8,9 %)	9	(7,3 %)
Tri-/ Tetracyclika	28	(22,8 %)	26	(21,1 %)
SSRI/SNRI	36	(29,3 %)	52	(42,3 %)
Neuroleptika	8	(6,5 %)	20	(16,3 %)
Benzodiazepine	6	(4,9 %)	5	(4,1 %)
Antiepileptika	14	(11,4 %)	14	(11,4 %)
Betablocker	10	(8,1 %)	10	(8,1 %)
Cannabinoide	0	(0 %)	6	(4,9 %)

t0: Aufnahme; t1: Entlassung.

3.2 Veränderungen der autonomen Parameter über die Behandlung

Die Ergebnisse der Intention to Treat-Analyse sind in Tabelle 4 dargestellt. Über den Verlauf der Therapie konnten mehrere signifikante Veränderungen der autonomen Parameter in der Intention to treat-Analyse beobachtet werden (vgl. Tabelle 5). Während RR sich nicht veränderte ($p=0,122$), zeigte sich ein signifikanter Abfall aller anderen berechneten HRV-Parameter (SDRR: $-3,20 \pm 1,00$ ms; $p=0,002$; RMSSD: $-3,77 \pm 1,09$ ms; $p<0,001$; HF: $-0,20 \pm 0,09$ ln(ms²); $p=0,03$) während der Baseline-Messung und Stimulation. Ebenso fielen sowohl EDR ($-0,012 \pm 0,004$ Hz; $p=0,004$) als auch die Hautleitfähigkeit ($-0,41 \pm 0,16$ μ S; $p=0,014$) signifikant. Hingegen veränderten sich weder die periphere Hauttemperatur ($p=0,770$) noch das subjektive Stresserleben ($p=0,272$) signifikant (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 4 – Ergebnisse der Intention to Treat Analyse

Parameter	Zeitpunkt	Baseline	Inklusion	Exklusion	Recovery
RR	t0	807,68 ± 10,54	812,51 ± 11,44	810,75 ± 11,41	809,53 ± 11,36
	t1	791,00 ± 8,34	798,91 ± 9,00	796,54 ± 8,83	794,33 ± 8,30
SDRR	t0	30,96 ± 1,49	29,3 ± 1,45	29,09 ± 1,48	28,36 ± 1,48
	t1	27,37 ± 1,09	25,84 ± 1,21	26,67 ± 1,11	25,04 ± 0,94
RMSSD	t0	27,31 ± 1,65	26,96 ± 1,47	26,06 ± 1,49	24,84 ± 1,56
	t1	23,13 ± 1,11	22,71 ± 1,13	23,25 ± 1,11	21,00 ± 0,87
HF	t0	5,28 ± 0,12	5,19 ± 0,12	5,11 ± 0,13	5,00 ± 0,13
	t1	5,04 ± 0,11	4,90 ± 0,10	4,93 ± 0,11	4,89 ± 0,09
EDR	t0	0,265 ± 0,005	0,288 ± 0,005	0,277 ± 0,005	0,262 ± 0,005
	t1	0,257 ± 0,004	0,272 ± 0,004	0,270 ± 0,005	0,242 ± 0,005
HL	t0	2,30 ± 0,14	3,28 ± 0,19	3,14 ± 0,18	3,16 ± 0,19
	t1	2,01 ± 0,11	2,90 ± 0,17	2,61 ± 0,15	2,73 ± 0,16
HT	t0	31,96 ± 0,33	32,66 ± 0,30	32,76 ± 0,30	33,05 ± 0,29
	t1	31,69 ± 0,27	32,63 ± 0,27	32,80 ± 0,27	32,89 ± 0,27
		Beginn	Baseline	Stress	Recovery
VRS	t0	3,15 ± 0,20	2,56 ± 0,18	3,43 ± 0,21	2,49 ± 0,18
	t1	2,76 ± 0,15	2,46 ± 0,14	3,30 ± 0,16	2,34 ± 0,14

t0: Aufnahme; t1: Entlassung. Abkürzungen: EDR: ECG Derived Respiration in Hz; HF: High Frequency power in $\ln(\text{ms}^2)$; HL: Hautleitfähigkeit in μS ; HT: Hauttemperatur in $^{\circ}\text{C}$; RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences in ms; RR: Mittlerer Abstand zwischen zwei RR-Intervallen in ms; SDRR: Standardabweichung des Abstands zwischen 2 RR-Intervallen in ms; VRS: Visuelle Rating Skala von 0-10.

Tabelle 5 – Effekte des Messzeitpunktes in der Intention to Treat-Analyse

Parameter	t0	t1	F	p
RR	810,12 ± 10,89	795,19 ± 8,26	2,422	0,122
SDRR	29,43 ± 1,29	26,23 ± 0,94	10,141	0,002*
RMSSD	26,30 ± 1,44	22,52 ± 0,94	12,072	<0,001*
HF	5,14 ± 0,12	4,94 ± 0,09	4,633	0,033*
EDR	0,273 ± 0,004	0,260 ± 0,004	8,657	0,004*
HL	2,97 ± 0,17	2,56 ± 0,14	6,233	0,014*
HT	32,61 ± 0,30	32,50 ± 0,26	0,086	0,770
VRS	2,91 ± 0,17	2,71 ± 0,13	1,219	0,272

* signifikant zu einem Niveau von $\alpha=0,05$; Daten sind präsentiert als Mittelwert \pm Standardfehler. t0: Aufnahme; t1: Entlassung. Abkürzungen: EDR: ECG Derived Respiration in Hz; HF: High Frequency power in $\ln(\text{ms}^2)$; HL: Hautleitfähigkeit in μS ; HT: Hauttemperatur in $^{\circ}\text{C}$; RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences in ms; RR: Mittlerer Abstand zwischen zwei RR-Intervallen in ms; SDRR: Standardabweichung des Abstands zwischen 2 RR-Intervallen in ms; VRS: Visuelle Rating Skala von 0-10.

Die per protocol-Analyse erbrachte ähnlich Ergebnisse, mit Ausnahme der HF-Analyse, die nicht mehr signifikant war ($F=0,505$; $p=0,479$) (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6 – Effekte des Messzeitpunktes in der Per Protocol-Analyse

Parameter	t0	t1	F	p
RR	806,15 ± 13,25	795,30 ± 11,07	0,928	0,339
SDRR	28,84 ± 1,54	26,18 ± 1,25	5,963	0,017*
RMSSD	25,42 ± 1,76	22,49 ± 1,26	5,893	0,017*
HF	5,04 ± 0,14	4,96 ± 0,12	0,505	0,479
EDR	0,269 ± 0,005	0,259 ± 0,005	5,103	0,026*
HL	3,15 ± 0,21	2,55 ± 0,19	9,703	0,002*
HT	32,47 ± 0,36	32,54 ± 0,35	0,023	0,879
VRS	3,00 ± 0,19	2,70 ± 0,17	2,357	0,128

* signifikant zu einem Niveau von $\alpha=0,05$; Daten sind präsentiert als Mittelwert \pm Standardfehler. t0: Aufnahme; t1: Entlassung. Abkürzungen: EDR: ECG Derived Respiration in Hz; HF: High Frequency power in $\ln(\text{ms}^2)$; HL: Hautleitfähigkeit in μS ; HT: Hauttemperatur in $^{\circ}\text{C}$; RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences in ms; RR: Mittlerer Abstand zwischen zwei RR-Intervallen in ms; SDRR: Standardabweichung des Abstands zwischen 2 RR-Intervallen in ms; VRS: Visuelle Rating Skala von 0-10.

3.3 Effekte von sozialem Stress auf die autonomen Parameter

3.3.1 Herzratenvariabilität

Die Intention to Treat-Analyse ergab keine signifikanten Veränderungen über den Verlauf des Experiments in RR ($F=1,505$, $p=0,218$; vgl. Abbildung 6).

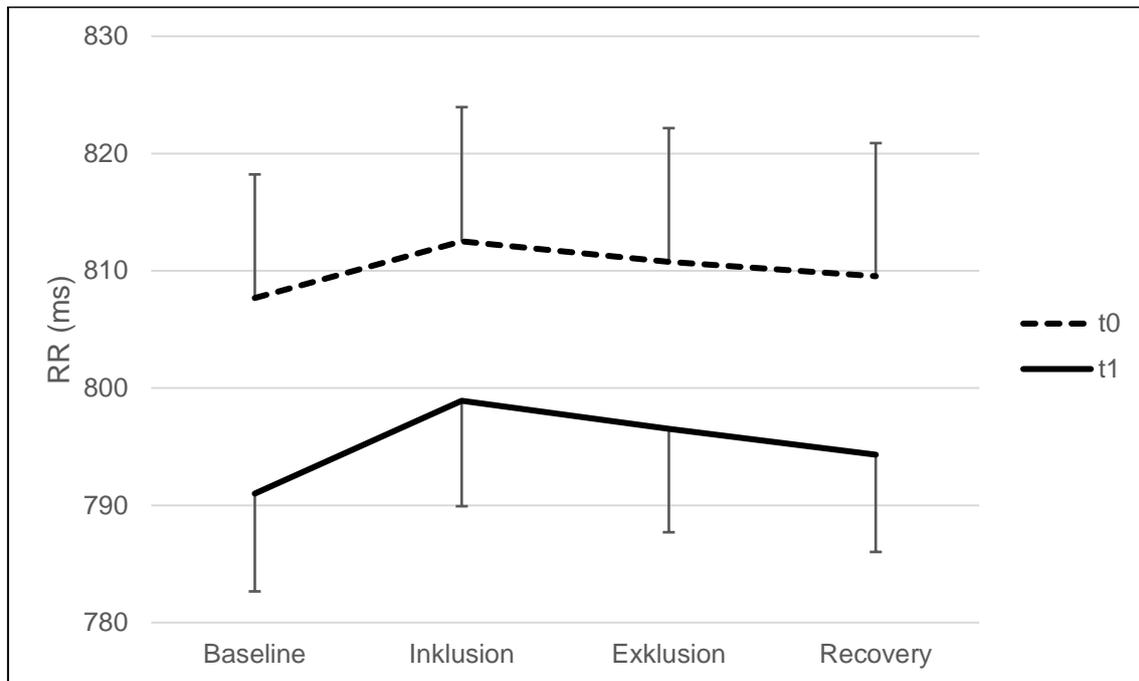


Abbildung 6 – Verlauf RR

Fehlerbalken: Standardfehler; Messzeitpunkt: $F=2,422$, $p=0,122$; Testphase: $F=1,505$, $p=0,218$.
 t0: Aufnahme, t1: Entlassung. RR: Durchschnittlicher Abstand zwischen zwei R-Zacken in ms.

Alle anderen gemessenen HRV-Parameter zeigten signifikante Änderungen mit einem Abfall der Werte über den Verlauf der Messung (SDRR: $F=3,466$; $p=0,021$, vgl. Tabelle 7, Abbildung 7; RMSSD: $F=5,062$; $p=0,004$, vgl. Tabelle 8, Abbildung 8; HF: $F=6,364$, $p<0,001$, vgl. Tabelle 9, Abbildung 9). Die Post hoc-Analyse der verschiedenen Testpunkte ergab jedoch einen signifikanten Unterschied vor allem zwischen "Baseline" und "Recovery", wobei RMSSD auch im Vergleich zwischen "Inklusion" und "Recovery" und die HF-Analyse zwischen "Baseline" und "Exklusion" signifikant war. Die Untersuchung der Post hoc-Analyse zeigte einen kontinuierlichen Rückgang im Verlauf des Experiments, wobei keine spezifischen Effekte der Teilnahme am Cyberball-Spiel im Sinne eines Anstiegs oder Abfalls während der Spielphasen oder zwischen der Inklusions- und Exklusionsbedingung erkennbar waren.

Tabelle 7 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche SDRR

(I) Test	(J) Test	Mittelwertdifferenz (I-J)	Sig. ^a
Baseline	Inklusion	1,596 ± 0,801	0,291
	Exklusion	1,286 ± 0,806	0,679
	Recovery	2,462 ± 0,583	0,000*
Inklusion	Baseline	-1,596 ± 0,801	0,291
	Exklusion	-0,310 ± 0,758	1,000
	Recovery	0,866 ± 0,835	1,000
Exklusion	Baseline	-1,286 ± 0,806	0,679
	Inklusion	0,310 ± 0,758	1,000
	Recovery	1,176 ± 0,838	0,978
Recovery	Baseline	-2,462 ± 0,583	0,000*
	Inklusion	-0,866 ± 0,835	1,000
	Exklusion	-1,176 ± 0,838	0,978

Daten sind präsentiert als Mittelwert ± Standardfehler in ms. ^a Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni. * signifikant zu $\alpha=0,05$. SDRR: Standardabweichung des Abstandes zweier aufeinanderfolgender R-Zacken in ms.

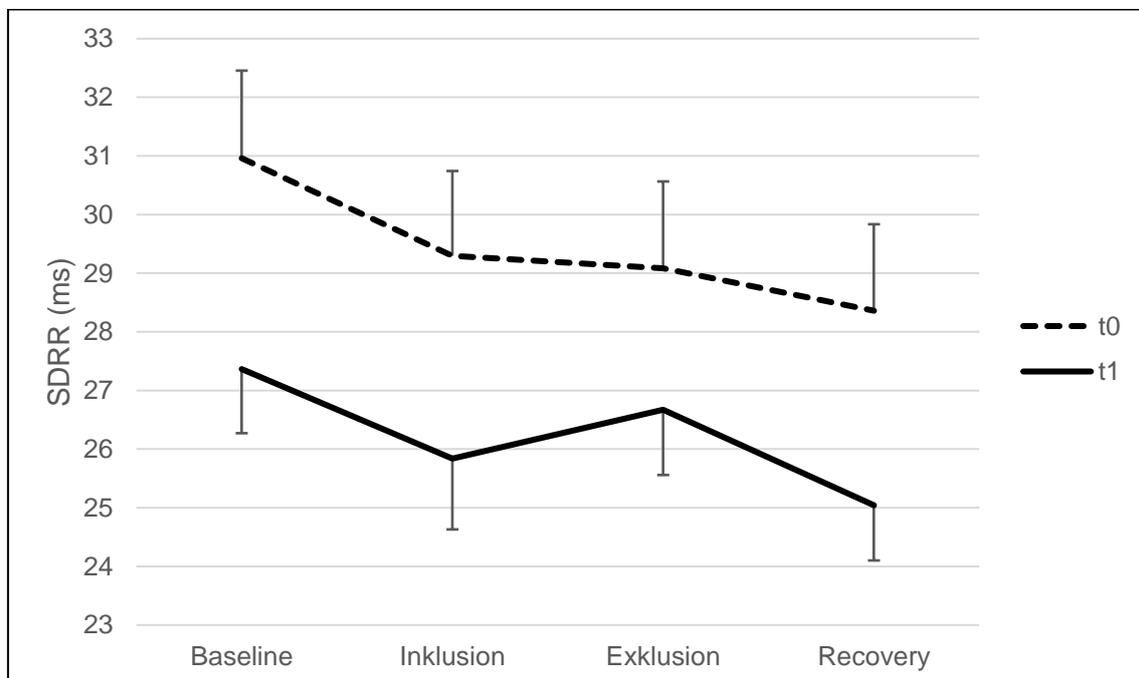


Abbildung 7 – Verlauf SDRR

Fehlerbalken: Standardfehler; Messzeitpunkt: $F=10,141$, $p=0,002$; Testphase: $F=3,466$, $p=0,021$, t0: Aufnahme, t1: Entlassung. SDRR: Standardabweichung des Abstandes zweier aufeinanderfolgender R-Zacken in ms.

Tabelle 8 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche RMSSD

(I) Test	(J) Test	Mittelwertdifferenz (I-J)	Sig. ^a
Baseline	Inklusion	0,384 ± 0,704	1,000
	Exklusion	0,564 ± 0,754	1,000
	Recovery	2,297 ± 0,487	0,000*
Inklusion	Baseline	-0,384 ± 0,704	1,000
	Exklusion	0,180 ± 0,564	1,000
	Recovery	1,913 ± 0,615	0,014*
Exklusion	Baseline	-0,564 ± 0,754	1,000
	Inklusion	-0,180 ± 0,564	1,000
	Recovery	1,733 ± 0,677	0,070
Recovery	Baseline	-2,297 ± 0,487	0,000*
	Inklusion	-1,913 ± 0,615	0,014*
	Exklusion	-1,733 ± 0,677	0,070

Daten sind präsentiert als Mittelwert ± Standardfehler in ms. a Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni. * signifikant zu $\alpha=0,05$. RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences in ms.

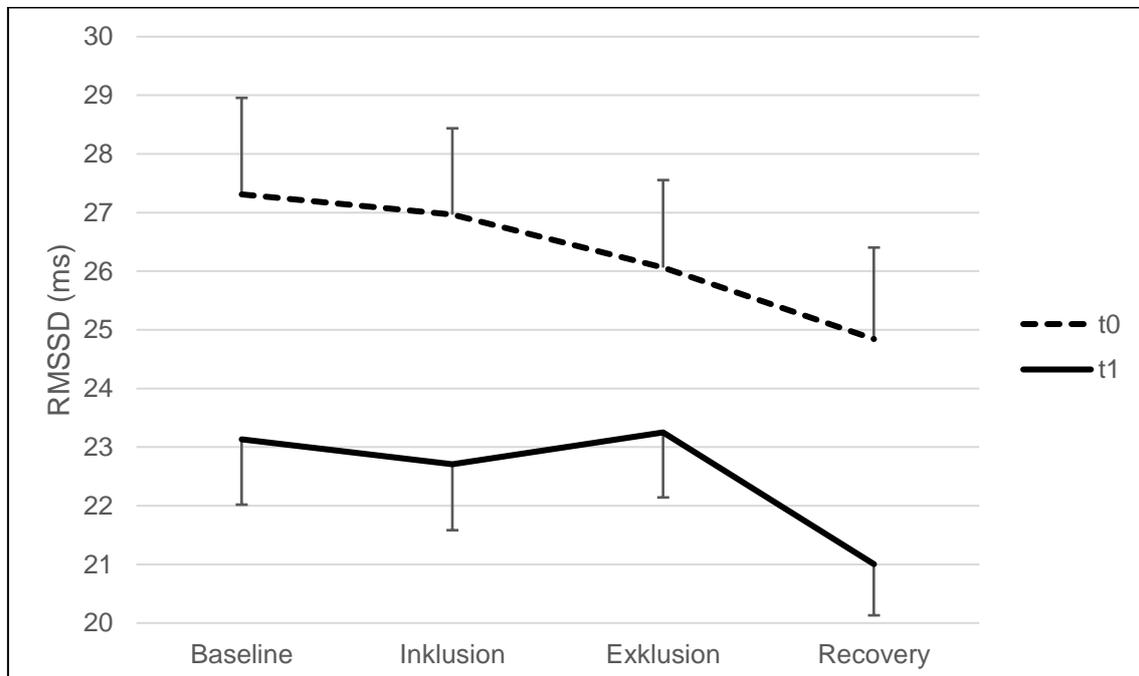


Abbildung 8 – Verlauf RMSSD

Fehlerbalken: Standardfehler; Messzeitpunkt: $F=12,072$, $p<0,001$; Testphase: $F=5,062$, $p=0,004$; t0: Aufnahme, t1: Entlassung. RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences in ms.

Tabelle 9 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche High Frequency

(I) Test	(J) Test	Mittelwertdifferenz (I-J)	Sig. ^a
Baseline	Inklusion	0,114 ± 0,052	0,187
	Exklusion	0,133 ± 0,049	0,043*
	Recovery	0,215 ± 0,049	0,000*
Inklusion	Baseline	-0,114 ± 0,052	0,187
	Exklusion	0,020 ± 0,045	1,000
	Recovery	0,102 ± 0,053	0,331
Exklusion	Baseline	-0,133 ± 0,049	0,043*
	Inklusion	-0,020 ± 0,045	1,000
	Recovery	0,082 ± 0,051	0,671
Recovery	Baseline	-0,215 ± 0,049	0,000*
	Inklusion	-0,102 ± 0,053	0,331
	Exklusion	-0,082 ± 0,051	0,671

Daten sind präsentiert als Mittelwert ± Standardfehler in ln(ms²). a Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni. * signifikant zu α=0,05. High Frequency power in ln(ms²).

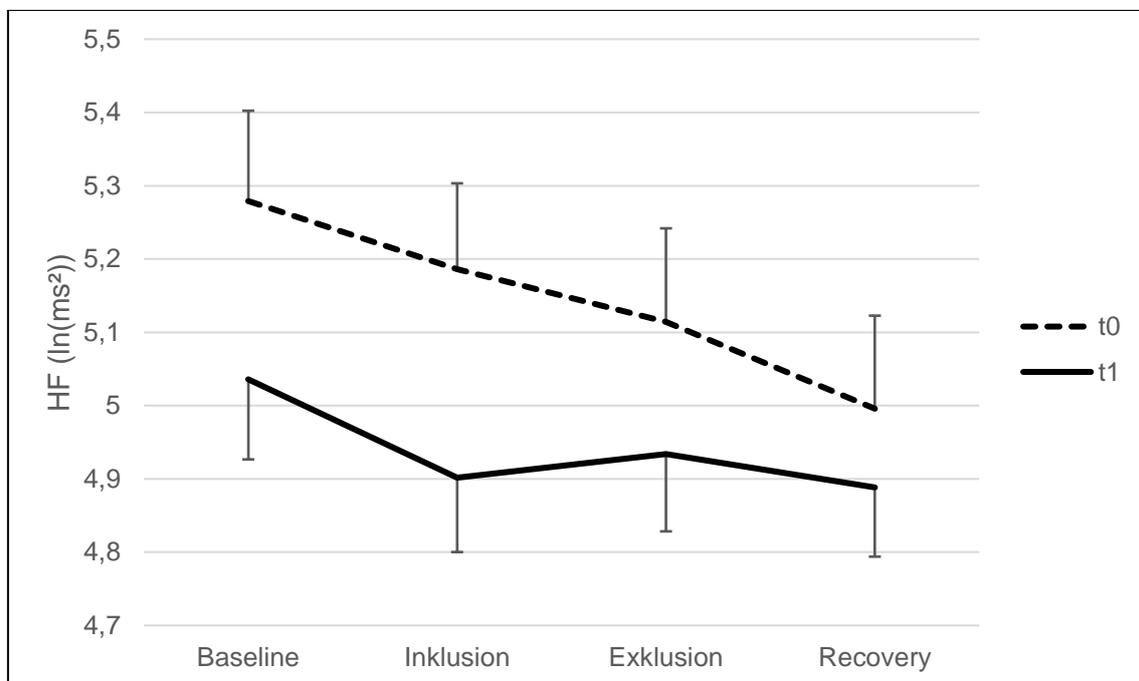


Abbildung 9 – Verlauf High Frequency

Fehlerbalken: Standardfehler; Messzeitpunkt: F=4,633, p=0,033; Testphase: F=6,364, p<0,001. t0: Aufnahme, t1: Entlassung. HF: High Frequency power in ln(ms²).

3.3.2 Atemfrequenz (EDR)

Bei der aus dem EKG berechneten Atemfrequenz (EDR) hingegen waren die Veränderungen im Laufe der Messung signifikant ($F=30,745$; $p<0,001$) und zeigten in allen Post hoc-Vergleichen außer zwischen "Inklusion" und "Exklusion" signifikante Unterschiede. Bei näherer Betrachtung zeigte sich ein deutlicher Anstieg der EDR während der Spielphasen (Inklusion und Exklusion) und ein deutlicher Abfall in der Erholungsphase (vgl. Tabelle 10, Abbildung 10).

Tabelle 10 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche Atemfrequenz

(I) Test	(J) Test	Mittelwertdifferenz (I-J)	Sig. ^a
Baseline	Inklusion	-0,019 ± 0,003	0,000*
	Exklusion	-0,013 ± 0,003	0,001*
	Recovery	0,009 ± 0,003	0,029*
Inklusion	Baseline	0,019 ± 0,003	0,000*
	Exklusion	0,006 ± 0,003	0,254
	Recovery	0,028 ± 0,003	0,000*
Exklusion	Baseline	0,013 ± 0,003	0,001*
	Inklusion	-0,006 ± 0,003	0,254
	Recovery	0,022 ± 0,003	0,000*
Recovery	Baseline	-0,009 ± 0,003	0,029*
	Inklusion	-0,028 ± 0,003	0,000*
	Exklusion	-0,022 ± 0,003	0,000*

Daten sind präsentiert als Mittelwert ± Standardfehler in Hz. ^a Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni. * signifikant zu $\alpha=0,05$. ECG Derived Respiration (Atemfrequenz) in Hz.

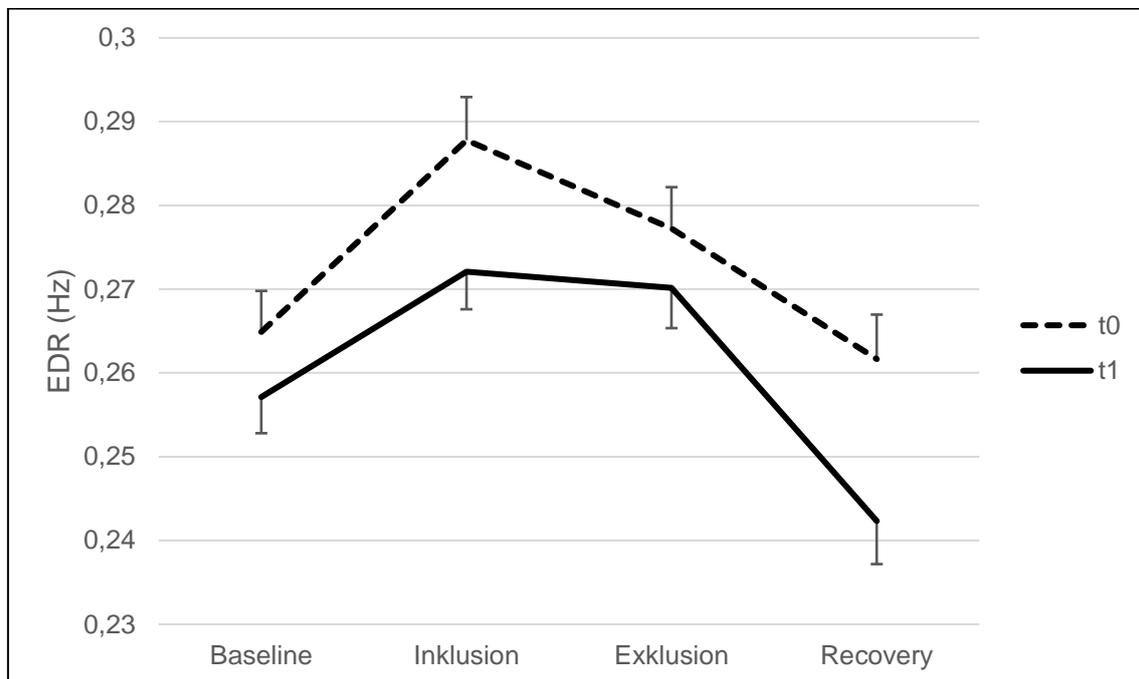


Abbildung 10 – Verlauf Atemfrequenz

Fehlerbalken: Standardfehler; Messzeitpunkt: $F=8,657$, $p=0,004$; Testphase: $F=30,745$, $p<0,001$. t0: Aufnahme, t1: Entlassung. EDR: ECG Derived Respiration (Atemfrequenz) in Hz.

3.3.3 Hautleitfähigkeit

Auch die Analyse der Hautleitfähigkeit zeigte signifikante Veränderungen ($F=128,480$; $p<0,001$), wobei die Unterschiede in der Post hoc-Analyse bei allen Paarungen außer zwischen "Exklusion" und "Recovery" signifikant waren. Es zeigte sich ein ähnlicher, deutlicher Anstieg zu Beginn des Spiels mit einem leichten, aber signifikanten Abfall der Hautleitfähigkeit von "Inklusion" zu "Exklusion", der sich in der Erholungsphase nicht veränderte (vgl. Tabelle 11, Abbildung 11)

Tabelle 11 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche Hautleitfähigkeit

(I) Test	(J) Test	Mittelwertdifferenz (I-J)	Sig. ^a
Baseline	Inklusion	-0,933 ± 0,065	0,000*
	Exklusion	-0,720 ± 0,057	0,000*
	Recovery	-0,788 ± 0,061	0,000*
Inklusion	Baseline	0,933 ± 0,065	0,000*
	Exklusion	0,213 ± 0,037	0,000*
	Recovery	0,145 ± 0,044	0,009*
Exklusion	Baseline	0,720 ± 0,057	0,000*
	Inklusion	-0,213 ± 0,037	0,000*
	Recovery	-0,068 ± 0,042	0,670
Recovery	Baseline	0,788 ± 0,061	0,000*
	Inklusion	-0,145 ± 0,044	0,009*
	Exklusion	0,068 ± 0,042	0,670

Daten sind präsentiert als Mittelwert ± Standardfehler in μS . ^a Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni. * signifikant zu $\alpha=0,05$. Hautleitfähigkeit in μS .

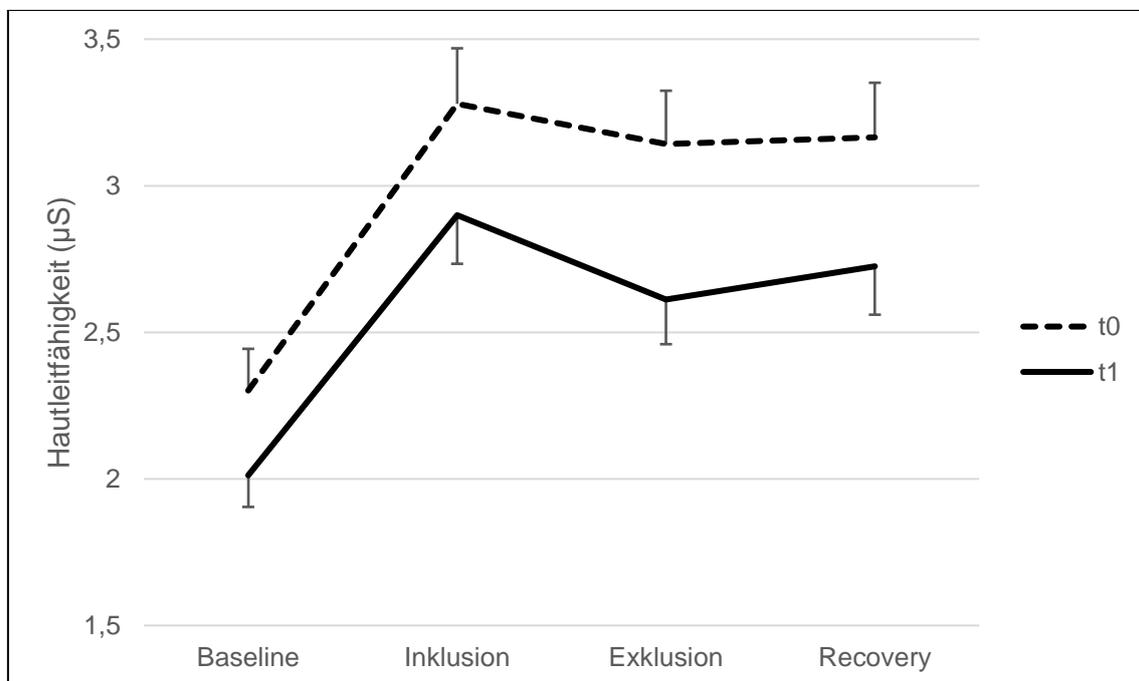


Abbildung 11 – Verlauf Hautleitfähigkeit

Fehlerbalken: Standardfehler; Messzeitpunkt: $F=6,233$, $p=0,014$; Testphase: $F=128,480$, $p<0,001$. t0: Aufnahme, t1: Entlassung. Hautleitfähigkeit in μS .

3.3.4 Hauttemperatur

Die Unterschiede der Hauttemperatur im Verlauf der Messung waren ebenfalls signifikant ($F=88,912$; $p<0,001$), wobei die Post hoc-Analyse signifikante Unterschiede in allen Paarungen zeigte. Bei näherer Betrachtung zeigte sich jedoch nur ein stetiger, kontinuierlicher Anstieg der Temperatur im Verlauf des Experiments (vgl. Tabelle 12, Abbildung 12), ohne dass spezifische Effekte im Sinne eines Anstiegs oder Abfalls während der Teilnahme am Cyberball-Spiel oder zwischen der Inklusions- und Exklusionsphase sichtbar waren.

Tabelle 12 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche Hauttemperatur

(I) Test	(J) Test	Mittelwertdifferenz (I-J)	Sig. ^a
Baseline	Inklusion	-0,822 ± 0,085	0,000*
	Exklusion	-0,951 ± 0,087	0,000*
	Recovery	-1,146 ± 0,103	0,000*
Inklusion	Baseline	0,822 ± 0,085	0,000*
	Exklusion	-0,130 ± 0,042	0,016*
	Recovery	-0,324 ± 0,064	0,000*
Exklusion	Baseline	0,951 ± 0,087	0,000*
	Inklusion	0,130 ± 0,042	0,016*
	Recovery	-0,194 ± 0,054	0,003*
Recovery	Baseline	1,146 ± 0,103	0,000*
	Inklusion	0,324 ± 0,064	0,000*
	Exklusion	0,194 ± 0,054	0,003*

Daten sind präsentiert als Mittelwert ± Standardfehler in °C. ^a Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni. * signifikant zu $\alpha=0,05$. Hauttemperatur in °C.

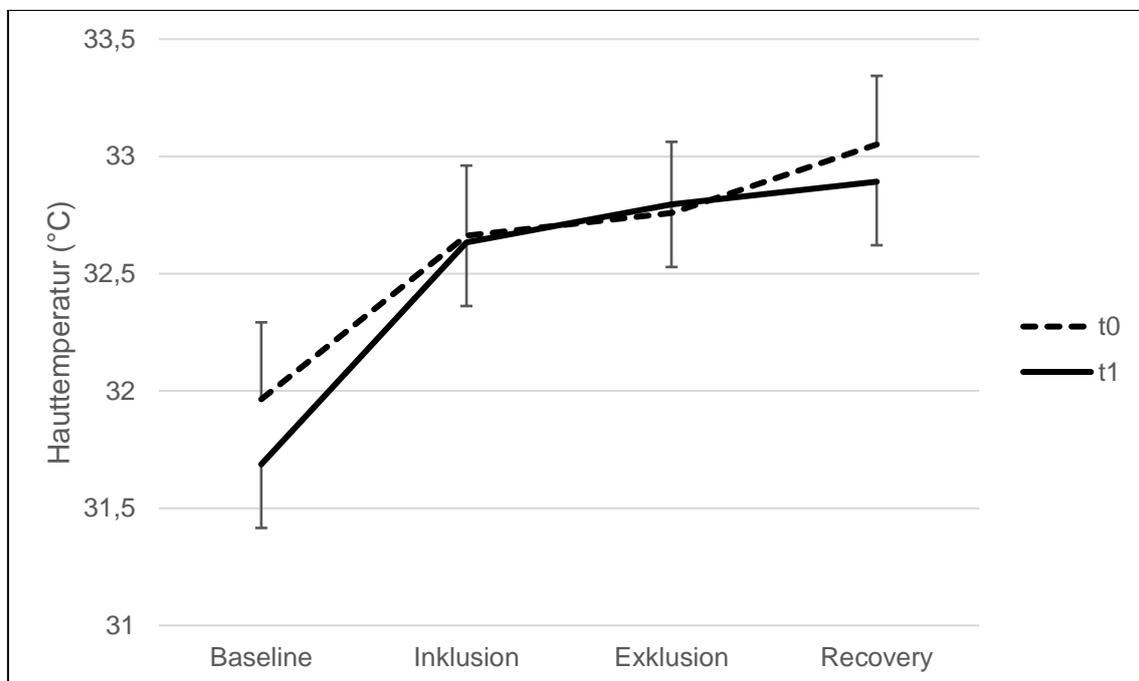


Abbildung 12 – Verlauf Hauttemperatur

Fehlerbalken: Standardfehler; Messzeitpunkt: $F=0,086$, $p=0,770$; Testphase: $F=88,912$, $p<0,001$. t0: Aufnahme, t1: Entlassung. Hauttemperatur in °C.

3.3.5 Subjektives Stressempfinden

Ebenso zeigten sich signifikante Veränderungen des subjektiven Stressempfindens ($F=40,138$; $p<0,001$), wobei die Post-hoc-Analyse bei allen Vergleichen außer zwischen "Baseline" und "Recovery" signifikant war. Nach dem Abfall zwischen den Angaben zu Beginn des Experiments und der Baseline-Messung gab es einen deutlichen Anstieg nach der Exposition mit dem Cyberball-Spiel mit einem anschließenden Abfall in der Erholungsphase. Aufgrund des Versuchsdesigns war es nicht möglich, Unterschiede zwischen der Inklusions- und Exklusionsphase zu beurteilen (vgl. Tabelle 13, Abbildung 13).

Tabelle 13 – Post hoc-Analyse: Paarweise Vergleiche subjektiver Stress

(I) Test	(J) Test	Mittelwertdifferenz (I-J)	Sig. ^a
Beginn	Baseline	0,443 ± 0,075	0,000*
	Stress	-0,413 ± 0,112	0,002*
	Recovery	0,540 ± 0,110	0,000*
Baseline	Beginn	-0,443 ± 0,075	0,000*
	Stress	-0,855 ± 0,098	0,000*
	Recovery	0,098 ± 0,081	1,000
Stress	Beginn	0,413 ± 0,112	0,002*
	Baseline	0,855 ± 0,098	0,000*
	Recovery	0,953 ± 0,104	0,000*
Recovery	Beginn	-0,540 ± 0,110	0,000*
	Baseline	-0,098 ± 0,081	1,000
	Stress	-0,953 ± 0,104	0,000*

Daten sind präsentiert als Mittelwert ± Standardfehler. ^a Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni. * signifikant zu $\alpha=0,05$. Subjektiver Stress auf der Visuellen Rating Skala von 0-10.

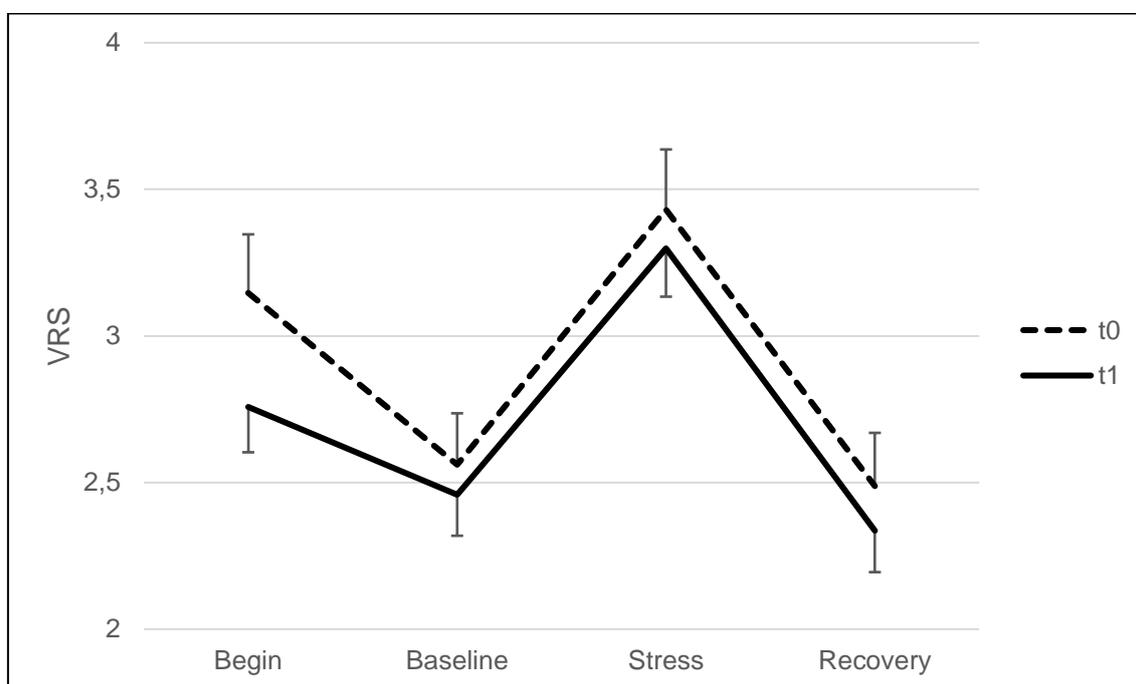


Abbildung 13 – Verlauf subjektiver Stress

Fehlerbalken: Standardfehler; Messzeitpunkt: $F=1,219$, $p=0,272$; Testphase: $F=40,138$, $p<0,001$. t0: Aufnahme, t1: Entlassung. VRS: Subjektiver Stress auf der Visuellen Rating Skala von 0-10.

3.3.6 Per Protocol

Die Per protocol-Analyse über den Verlauf des Versuchs ergab insgesamt ähnliche Ergebnisse, außer dass RMSSD nicht mehr signifikant war ($F=2,603$; $p=0,066$; vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14 – Effekte der Testphase in der Per Protocol-Analyse

Parameter	F	p
RR	0,666	0,553
SDRR	2,800	0,049*
RMSSD	2,603	0,066
HF	3,893	0,012*
EDR	18,292	<0,001*
HL	87,750	<0,001*
HT	62,107	<0,001*
VRS	27,487	<0,001*

* signifikant zu einem Niveau von $\alpha=0,05$; Daten sind präsentiert als Mittelwert \pm Standardfehler. t0: Aufnahme; t1: Entlassung. Abkürzungen: EDR: ECG Derived Respiration in Hz; HF: High Frequency power in $\ln(\text{ms}^2)$; HL: Hautleitfähigkeit in μS ; HT: Hauttemperatur in $^{\circ}\text{C}$; RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences in ms; RR: Mittlerer Abstand zwischen zwei RR-Intervallen in ms; SDRR: Standardabweichung des Abstands zwischen 2 RR-Intervallen in ms; VRS: Visuelle Rating Skala von 0-10.

3.4 Einfluss von Geschlecht, Hauptdiagnose und primärem Aufnahmesetting auf autonome Parameter

3.4.1 Geschlecht

In der Intention to treat-Analyse der Zwischensubjektfaktoren war der einzige signifikante Unterschied zwischen den Geschlechtern die Hauttemperatur, wobei Männer eine signifikant höhere Hauttemperatur aufwiesen ($F=10,437$; $p=0,002$, vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15 – Auswertung nach Geschlecht

Parameter	w	m	F	p
RR	798,26 ± 9,94	813,72 ± 15,76	0,689	0,408
SDRR	27,89 ± 1,20	27,68 ± 1,90	0,008	0,927
RMSSD	25,14 ± 1,28	22,57 ± 2,04	1,145	0,287
HF	5,15 ± 0,11	4,79 ± 0,18	3,406	0,067
EDR	0,263 ± 0,004	0,277 ± 0,006	3,643	0,059
HL	2,69 ± 0,16	2,95 ± 0,26	0,732	0,394
HT	32,13 ± 0,25	33,61 ± 0,39	10,437	0,002*
VRS	2,93 ± 0,14	2,52 ± 0,23	2,294	0,132

*signifikant zu $\alpha=0,05$. Abkürzungen: w=weiblich, m=männlich. EDR: ECG Derived Respiration in Hz; HF: High Frequency power in $\ln(\text{ms}^2)$; HL: Hautleitfähigkeit in μS ; HT: Hauttemperatur in $^{\circ}\text{C}$; RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences in ms; RR: Mittlerer Abstand zwischen zwei RR-Intervallen in ms; SDRR: Standardabweichung des Abstands zwischen 2 RR-Intervallen in ms; VRS: Visuelle Rating Skala von 0-10.

In der Per Protocol-Analyse erreichte auch die Atemfrequenz (EDR) Signifikanz ($F=5,607$, $p=0,020$), wobei die Männer eine erhöhte Atemfrequenz zeigten.

3.4.2 Diagnosekategorie

Aufgrund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit Essstörungen (n=9) schlossen wir diese von der Kovarianzanalyse nach Diagnosekategorie aus. Hier bestand der einzige signifikante Unterschied in der Intention to treat-Analyse der Hautleitfähigkeit (F=4,562; p=0,035, vgl. Tabelle 16), wobei Patienten mit affektiven Störungen eine höhere Hautleitfähigkeit aufwiesen als Patienten mit somatoformen Störungen. Dieser Effekt war jedoch in der Per protocol-Analyse nicht mehr sichtbar (F=2,533; p=0,115).

Tabelle 16 – Auswertung nach Diagnosekategorie

Parameter	Affektive Störungen	Somatoforme Störungen	F	p
RR	787,20 ± 10,89	817,84 ± 13,01	3,261	0,074
SDRR	27,44 ± 1,31	26,27 ± 1,57	0,327	0,569
RMSSD	23,38 ± 1,35	23,30 ± 1,62	0,001	0,972
HF	4,98 ± 0,12	4,94 ± 0,15	0,043	0,837
EDR	0,265 ± 0,005	0,271 ± 0,006	0,696	0,406
HL	3,03 ± 0,18	2,43 ± 0,22	4,562	0,035*
HT	32,66 ± 0,28	32,74 ± 0,33	0,036	0,850
VRS	2,72 ± 0,17	2,86 ± 0,20	0,299	0,585

* signifikant zu einem Niveau von $\alpha=0,05$; Daten sind präsentiert als Mittelwert \pm Standardfehler. Abkürzungen: EDR: ECG Derived Respiration in Hz; HF: High Frequency power in $\ln(\text{ms}^2)$; HL: Hautleitfähigkeit in μS ; HT: Hauttemperatur in $^{\circ}\text{C}$; RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences in ms; RR: Mittlerer Abstand zwischen zwei RR-Intervallen in ms; SDRR: Standardabweichung des Abstands zwischen 2 RR-Intervallen in ms; VRS: Visuelle Rating Skala von 0-10.

3.4.3 Aufnahmesetting

Bei der Kovarianzanalyse nach primärem Aufnahmesetting (stationär vs. teilstationär) zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede, weder in der Intention to Treat noch in der Per Protocol-Analyse.

4 Diskussion

Ziel unserer Arbeit war es, vegetative Parameter in Ruhe und während der Exposition mit sozialer Exklusion bei Patienten mit psychosomatischen Störungen im Verlauf einer stationären psychosomatischen Behandlung zu untersuchen. Wir fanden heraus, dass sowohl die HRV-Parameter, die mit dem parasympathischen Nervensystem assoziiert sind (SDRR, RMSSD, HF), als auch Parameter, die mit dem sympathischen Nervensystem assoziiert sind (Hautleitung, Atemfrequenz), im Verlauf der stationären psychosomatischen Behandlung abnahmen, während es keine signifikante Veränderung bei RR, Hauttemperatur oder subjektiven Stresswerten gab. Während die HRV-Parameter im Verlauf des Experiments sanken, war kein signifikanter Effekt der Spielteilnahme nachweisbar. Allerdings stiegen sowohl Hautleitung und Atemfrequenz als auch die subjektiven Stressberichte während der Spielteilnahme an, was auf eine Stimulation des sympathischen Nervensystems schließen lässt. Die Hautleitung nahm während der Spielphase mit sozialer Exklusion leicht aber signifikant ab und zeigte nach Beendigung des Spiels keinen Abfall, während sowohl Atemfrequenz als auch subjektive Stressparameter sanken, was auf eine verzögerte Erholung der Hautleitung hindeutet.

4.1 Methoden

4.1.1 Studiendesign und Kohorte

Das gewählte Studiendesign einer naturalistischen Kohortenstudie wurde bewusst gewählt, um den psychosomatischen Alltag widerzuspiegeln statt sich auf einzelne, vorselektierte Patientengruppen oder spezifische Interventionen zu konzentrieren. Um ein möglichst realistisches Bild unserer Kohorte zu erhalten, versuchten wir die Schwelle für eine Teilnahme an der Studie möglichst niedrig zu setzen indem wir die Aufklärung in die regulär stattfindenden Aufnahmegespräche integrierten, uns um eine ökonomische Terminplanung mit der Vermeidung von Überschneidungen bemühten und den zeitlichen Umfang

der Messung sowie die notwendigen Wege möglichst kurz zu halten, was zum großen Teil gelang. Es zeigte sich jedoch leider teilweise trotzdem das Problem, dass sehr kranke und stark eingeschränkte Patienten aufgrund der bestehenden Überforderung, Rückzug in passive Teilnahmslosigkeit und Ermüdung die Studienteilnahme verweigerten. Zudem lehnten Patienten, die an Anorexia nervosa erkrankt waren, aufgrund anderer parallel stattfindender, störungsspezifischer Studien sowie aufgrund der durch die Aufnahme entstehende, belastende Konfrontation mit der Erkrankung und Ansprüchen an die Nahrungsaufnahme die Teilnahme an der aktuellen Untersuchung öfter ab.

4.1.2 Soziale Inklusion und Exklusion mit dem Cyberball-Spiel

Nicht erst seit die Corona-Pandemie die Effekte sozialer Isolation auf die psychische Gesundheit noch einmal in aller Klarheit gezeigt hat (Smith and Lim 2020), ist diese, sowie auch die direkte soziale Exklusion ein Faktor, der erwiesenermaßen mit der Entwicklung psychischer Erkrankungen in engem Zusammenhang steht (Reinhard et al. 2020).

Um dies in einem experimentellen Setting untersuchbar zu machen wurden in vorangegangenen Studien verschiedene Interventionen eingesetzt. Neben Interventionen, bei denen Patienten gebeten werden, verschiedene exkludierende Szenarien zu imaginieren (Herpertz et al. 2017; Krauch et al. 2018; Tuschen-Caffier and Vögele 1999), gibt es auch einige Untersuchungen, die Auswirkungen von explizit positivem oder negativem Feedback untersucht haben (Silk et al. 2014; Hsu et al. 2015; Cao et al. 2015). In den meisten Studien werden die Effekte jedoch mithilfe von direkten, simulierten Interaktionen gemessen. Hierfür wurden zum Beispiel digital simulierte Szenarien bei einem Kartenspiel (Ruocco et al. 2010), einem Handschlag (Lee et al. 2014) oder Büro-Setting (Hesse et al. 2017) verwendet, ein großer Teil der Studien verwendete jedoch oben bereits detailliert beschriebenes Cyberball-Spiel. Aufgrund dieser breiten Evidenz mit nachgewiesener hoher Effektstärke des Spiels in Bezug auf subjektive psychische Parameter (Hartgerink et al. 2015) wählten wir diese Intervention. Zudem ist das Cyberball-Spiel sehr leicht und nach nur kurzer Einführung anwendbar, sodass auch hier die Hürde für die Partizipation an der

Studie niedrig gehalten wurde. Auch sind die Ergebnisse der sozialen Exklusion auf subjektive psychische Parameter auch über die Zeit konstant (Davidson et al. 2019), was die Anwendung in einem longitudinalen Design möglich macht – wenn auch hierbei, wie in den meisten vorherigen Studien, keine vegetativen sondern subjektive Parameter erhoben wurden.

In unseren Einstellungen entschieden wir uns für einen 2-phasigen Verlauf mit einer Phase der Inklusion und Exklusion um Effekte der Spielteilnahme an sich von Effekten der sozialen Exklusion unterscheiden zu können, die wir je auf eine Dauer von ca. 1,5 bis 2 Minuten beschränkten, um den Gesamtumfang überschaubar zu halten.

4.1.3 Herzratenvariabilität

Als nicht invasiv und einfach messbarer, gut etablierter und aussagekräftiger Parameter war die Untersuchung der Herzratenvariabilität für unsere aktuelle Fragestellung naheliegend. Herausfordernd war dabei jedoch der Umgang mit der hohen Anfälligkeit für Artefakte, die teils durch probandenspezifische Faktoren wie das Auftreten von häufigen supraventrikulären oder ventrikulären Extrasystolen, teils durch die sehr hohe Sensibilität für technische Artefakte (z.B. kurze Störungen in der Aufzeichnung oder Übertragung des EKG, die zu einer Streckung oder Stauchung des EKG führte und dieses für die Auswertung untauglich machte) zustande kam und zu einem Ausschluss von 9,0 % der Daten führte. Dies machte eine Datenimputation notwendig.

4.1.4 Hautleitfähigkeit

Die Hautleitfähigkeit ist ebenso wie die Herzratenvariabilität ein einfach und nicht invasiv messbarer, etablierter Parameter. Obwohl für die Hautleitfähigkeit kaum longitudinale Studien existieren, war die Erhebung dieses Parameters an der Stelle naheliegend, insbesondere auch um den Sympathikus abzubilden (Pop-Jordanova and Pop-Jordanov 2020).

4.1.5 Hauttemperatur

Die periphere Hauttemperatur hingegen ist in der Literatur weniger beschrieben, unter anderem auch weil die Einflussfaktoren dabei vielfältiger und

weniger eindeutig sind (Fahrenberg and Foerster 1989). Trotzdem hat dieser Parameter im Rahmen von Biofeedback-Training eine gewisse Bedeutung (King and Montgomery 1980) und wird in der Praxis regelmäßig angewendet, weshalb wir uns – nicht zuletzt auch hier aufgrund der einfachen und nicht invasiven Messmethode – entschlossen, auch diese zu erheben.

4.1.6 Statistische Auswertung

Für die Analysen wurden Mittelwerte der imputierten Datensätze verwendet. Um Ergebnisse mit besserer statistischer Qualität zu erreichen, wäre die Durchführung der Analyse mit allen imputierten Datensätzen und ein Pooling der Ergebnisse im Anschluss vorzuziehen gewesen, dies war jedoch mit der verwendeten Software (SPSS) nicht möglich. In der Intention to treat Analyse wurden 18,5 % der vegetativen Daten sowie die VRS Werte für t1 (12,6 %) imputiert, in der Per Protocol Analyse 7,4 %. Insofern war der Anteil der imputierten Parameter relativ gering, auch unterschieden sich die Ergebnisse der beiden Analysen nur in wenigen Punkten. Daher gingen wir nicht davon aus, dass die Nachteile der in der Arbeit verwendete Methode einen wesentlichen Einfluss auf die Qualität der Ergebnisse hatten.

4.2 Veränderungen über den Behandlungsverlauf

Die Reduktion von SDRR, RMSSD und HF über den Behandlungsverlauf ist als eine Reduktion des parasympathischen regulatorischen Inputs am Herzen zu werten (Fouradoulas, von Känel, and Schmid 2019). Dies steht im Widerspruch zu früheren Studien, die einen Anstieg dieser Parameter, insbesondere von RMSSD und HF während ambulanter psychotherapeutischer Behandlungen zeigten (Blanck et al. 2019; Carney et al. 2000). Auch der klar beschriebene Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen und einer erhöhten HRV (Alvares et al. 2016; Koch et al. 2019; Chalmers et al. 2014; Campbell et al. 2019) würde einen Anstieg dieser Parameter über den Verlauf einer psychosomatischen Therapie, die regelmäßig die subjektiven und objektiven klinischen Befunde der Patienten verbessert, nahelegen. Der hier festgestellte Abfall der HRV-Parameter stimmt jedoch mit den von Zimmermann-

Viehoff et al. erhobenen Daten überein, die ebenfalls Veränderungen über den Verlauf einer stationären psychosomatischen Behandlung untersuchten (Zimmermann-Viehoff et al. 2016).

Dies legt den Schluss nahe, dass hier ein anderes Erklärungsmodell als die Darstellung der psychotherapeutischen Effekte zu Rate gezogen werden sollte. Wir diskutierten, dass hier Effekte der konkreten Situation, in der sich die Patienten zu beiden Messzeitpunkten befanden, einen die Therapieeffekte überschattenden Einfluss hatten. Zu Beginn der Therapie zeigt sich bei Patienten in (teil-) stationärer psychosomatischer Behandlung klinisch oft eine sehr rasche und deutliche Entlastung, da durch die Erwartung von Hilfe, Rückzug in einen geschützten Rahmen, Entlastung von Alltagsverantwortung und Distanzierung zu Konflikten im familiären, sozialen und beruflichen Umfeld in dieser Phase das Erleben dominieren. Gegen Ende der Therapie sehen sich diese Patienten dann jedoch wieder mit der Perspektive einer Rückkehr in eben jenes verantwortungs- und konfliktreiche Umfeld konfrontiert, was oft Angst und eine Verschlechterung der bereits zwischenzeitlich verbesserten Symptomatik auslöst. Daher ist zu postulieren, dass diese Effekte, die spezifisch für die konkreten Messzeitpunkte und Situationen und oft klinisch eindrücklich sind, die allgemeine Verbesserung der Symptomatik über die Dauer des Aufenthaltes überschatten und den Einfluss auf den Vagotonus dominieren, der bei Aufnahme ausgeprägter ist als bei Entlassung.

Ein anderer Erklärungsansatz könnte darin bestehen, dass die Patienten während der therapeutischen Prozesse auf Station oft mit belastenden, traumatischen, kränkenden oder enttäuschenden Tatsachen konfrontiert werden, die für die langfristige Entwicklung, Stabilisierung und Heilung essenziell wichtig sind, jedoch nicht immer in dem relativ kurzen Zeitraum der stationären Therapie abschließend bearbeitet werden können, sondern in ambulanten Therapien weitergeführt werden. Indem Abwehrmechanismen bearbeitet werden, treten die ursprünglich abgewehrten Konflikte wieder in den Vordergrund und sind als solche möglicherweise ein Stressfaktor, für den erst langsam gesündere Bewältigungsstrategien gefunden werden können. Dies könnte zu einer höheren Anspannung mit Reduktion des Vagotonus führen.

Eine dritte Alternative wäre, dass die Stress auslösenden Effekte durch das Cyberball-Spiel, die während der Spielteilnahme hauptsächlich durch Sympathikus-assoziierte Parameter (Hautleitfähigkeit, Atemfrequenz) und subjektive Stressangaben sowie etwas unspezifischere Reaktionen der HRV deutlich wurden, auf bewusster oder unbewusster Ebene negative Assoziationen mit der der Messung und der Spielteilnahme auslösten, sodass die erneute Teilnahme an der Messung mit erhöhter antizipatorischer Anspannung und Stress verbunden war.

Die Hautleitung zeigte ebenfalls einen deutlichen Abfall über die Dauer des Aufenthaltes, was mit einem reduzierten Sympathikotonus assoziiert ist. Dies spiegelt sich auch in der reduzierten Atemfrequenz, die ebenfalls hauptsächlich von sympathischen Einflüssen abhängig ist (Narkiewicz et al. 2006), wider. Dieser Abfall ist normalerweise mit einer Reduktion von (emotionalem) Stress assoziiert und findet sich auch in der einzigen longitudinalen Studie, die wir für die Untersuchung der Hautleitfähigkeit gefunden haben (West 1979) und in der ein Meditationstraining als Intervention genutzt wurde. Da die Patienten auch im Rahmen der (teil-)stationären Therapie regelmäßig an verschiedenen Entspannungsverfahren (imaginative Entspannungsübungen, Progressive Muskelentspannung nach Jacobson, Qi Gong) teilnahmen und dies auch innerhalb der therapeutischen Sitzungen regelmäßig Raum einnimmt, liegt die Vermutung nahe, dass hierin ein Grund für den durch die abnehmende Hautleitfähigkeit gezeigten, reduzierten Sympathikotonus liegen könnte, der allgemein mit Entspannung assoziiert ist. Auf der anderen Seite findet sich eine solche reduzierte Sympathikoaktivität auch bei Patienten mit Depressionen (Kim et al. 2019; Iacono et al. 1983), was eine Interpretation dieses Ergebnisses als Aggravation der depressiven Symptomatik ebenfalls nicht ausschließt, die Datenlage bei anderen psychosomatischen Erkrankungen ist nicht so eindeutig. Diese wiederum könnte mit oben bereits beschriebenen Effekten in Bezug auf die Aufnahme- und Entlasssituation in Zusammenhang stehen. Die Hauttemperatur hingegen zeigte keine Veränderungen.

Interessant ist jedoch, dass das Stresserleben der Patienten auf der VRS als subjektiver Parameter im Gegensatz zu den objektiv erhobenen Parametern über

den longitudinalen Verlauf hinweg keine signifikanten Veränderungen zeigte. Dies könnte widerspiegeln, dass sowohl die mit Anspannung assoziierten sympathischen Parameter als auch die mit Entspannung assoziierten parasympathischen Parameter über den Verlauf sanken, sodass sich der subjektive Stress zwar nicht quantitativ, doch vielleicht qualitativ geändert haben könnte. Ein anderer Grund könnte sein, dass die erhöhte vegetative Anspannung, die in der Messung der Herzratenvariabilität deutlich wurde, in Widerspruch zu den Erwartungen des Patienten und des therapeutischen Teams an die Verbesserung steht und sich dadurch die Effekte gegenseitig ausglich. Es könnte aber auch ein Hinweis dafür sein, dass eher unbewusster Stress, zum Beispiel in Antizipation der Spielteilnahme wie oben beschrieben, zu der Beeinflussung der vegetativen Parameter führte, der in den subjektiven Angaben nicht reflektiert wurde.

Welcher dieser Erklärungsansätze scheint also in der gesamten Betrachtung der Ergebnisse am wahrscheinlichsten? Ist es überhaupt möglich eine einzige, alle Faktoren hinreichend erklärende Interpretation zu finden? Die Reduktion sowohl der sympathischen als auch der parasympathischen Aktivität bei quantitativ unverändertem subjektiven Stresserleben konnte in der aktuellen Untersuchung klar nachgewiesen werden. Diese Kombination aus reduziertem Sympathiko- und Parasympathikotonus ist ein charakteristisches Merkmal von Depressionen (die Haupt- oder Nebendiagnose bei vielen Patienten war), jedoch nicht unbedingt von anderen psychosomatischen Erkrankungen; zudem scheint dieser Erklärungsansatz aufgrund der regelmäßigen Verbesserung der depressiven Symptomatik über den stationären Behandlungsverlauf zu kurz zu treten. Es gibt auch Versuche, von dem Muster der Aktivität verschiedener autonomer Parameter auf darunterliegende Emotionen zu schließen (Kragel and Labar 2013). Hierbei wurden für die Berechnung jedoch eine deutlich höhere Zahl an Parametern verwendet, die über komplexe Musteranalysen untersucht wurden, daher ist die Anwendung dieser Methode um potentielle Emotionen zu „entschlüsseln“ hier nicht möglich. Diesem Ansatz folgend wäre jedoch auch die Überlegung möglich, dass spezifische Emotionen für die jeweiligen Ergebnisse

zu Beginn und am Ende der Untersuchung verantwortlich waren, auch wenn diese aus genannten Gründen nicht erschlossen werden können.

In der Gesamtschau der Ergebnisse gehen wir am ehesten davon aus, dass sich verschiedene Effekte überschneiden und Einfluss auf die erhobenen Parameter nehmen. Die klinisch teils ausgeprägten und eindrücklichen Effekte, die eine (teil-)stationäre Aufnahme und insbesondere die (anstehende) Entlassung auf Patienten haben, sowie die Effekte aufgedeckter Konfliktthemen scheinen sich auf die mit dem parasympathischen Nervensystem assoziierten HRV-Parameter auszuwirken und den Abfall dieser Parameter zur Entlassung zu bewirken. Im Einfluss auf die sympathikusassoziierten Parameter scheint hingegen der Einfluss direkten Entspannungstrainings und anspannungsreduzierenden Therapien im Vordergrund zu stehen. Die subjektiven Stressangaben zeigen aufgrund der verschiedenen genannten Einflussfaktoren in beide Richtungen mit Erwartungshaltung, geringerer Sensitivität, sowie durch die Therapie erfolgter Entlastung und Anspannung vor Entlassung ein gemischtes Bild ohne signifikante Veränderungen.

4.3 Veränderungen während der Exposition mit sozialer Inklusion und Exklusion

Mit Ausnahme von RR zeigten alle Parameter der Herzratenvariabilität (SDRR, RMSSD, HF) einen signifikanten, mehr oder weniger kontinuierlichen Abfall über die Messung hinweg. Dies ist Zeichen eines kontinuierlichen Abfalls des parasympathischen regulatorischen Einflusses am Herzen (Fouradoulas, von Känel, and Schmid 2019), wobei der in Voruntersuchungen (Hartgerink et al. 2015) ausführlich beschriebene, auch hier festgestellte subjektive Stress durch die Exklusion im Cyberball-Spiel keinen spezifischen, während der Spielteilnahme auftretenden Effekt zeigte, da sich die Ruhephasen (Baseline und Recovery) nicht von den Spielphasen (Inklusion und Exklusion) unterschieden. In der Post hoc-Analyse wird dieser Effekt jedoch nur in dem Vergleich zwischen der ersten Phase (Baseline) und der letzten Phase (Recovery) durchgehend signifikant. Der allgemeine Abfall der HRV über den Verlauf der Messung hinweg

ist ein Zeichen insgesamt zunehmender Anspannung, wobei auch ohne den Nachweis eines signifikanten Abfalls während der Spielphasen ein Zusammenhang mit der Spielteilnahme wahrscheinlich ist. So könnte zum Beispiel die Anforderung der Spielteilnahme an sich und die Frustration bei Exklusion Selbstzweifel, Insuffizienzgefühle und ein Gefühl fehlender Zugehörigkeit aufkommen lassen, die sich über den Verlauf der Messung verstärken und schließlich einen Abfall verursachen, der sich bis in die Recovery-Phase erstreckt und dort dann signifikant wird. Diese emotionalen Reaktionen wurden in vorherigen Untersuchungen eindeutig nachgewiesen und können daher für die Veränderung verantwortlich sein. Eine andere Erklärung könnte eine allgemein zunehmende Anspannung, Unwohlsein und Ungeduld durch die Untersuchungssituation an sich sein, bei der auch die Ruhephasen von insgesamt unruhigen und agitierten Patienten teilweise als belastend wahrgenommen wurden. Eine frühere Studie zeigte abweichende Ergebnisse mit erhöhter Herzratenvariabilität bei Jugendlichen mit funktionellen Bauchschmerzen, aber nicht in Kontrollprobanden während der Teilnahme am Cyberball-Spiel (Gulewitsch et al. 2017). Dies könnte daran liegen, dass diese spezifische Diagnose- und Altersgruppe auf sozialen Stress insgesamt anders reagiert, unter anderem auch weil die Herzratenvariabilität stark vom Alter abhängig ist (Umetani et al. 1998; Pal et al. 2014). In einer anderen Studie wiederum konnte bei gesunden, erwachsenen Probanden keine Veränderung der Herzratenvariabilität bei der Spielteilnahme festgestellt werden, auch Inklusion und Exklusion zeigten keine signifikanten Unterschiede (Krimsky 2010), was mit unseren aktuellen Ergebnissen übereinstimmt, wobei hier auch nur 18 Probanden untersucht wurden. Bei dieser Studie wurden die Probanden in zwei Gruppen unterteilt, von denen eine mit dem Cyberball Spiel mit sozialer Inklusion konfrontiert wurde, die andere mit sozialer Exklusion. Auch zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die Herzratenvariabilität. Eine andere Untersuchung zeigte eine erhöhte Herzfrequenz während der Spielteilnahme bei gesunden Probanden, die bei unserer Population nicht nachweisbar war (Iffland et al. 2014).

Die Hautleitfähigkeit zeigte einen deutlichen Anstieg bei der Spielteilnahme und einen leichten, aber signifikanten Abfall in der Exklusionsphase, während in der Recovery-Phase keine signifikanten Veränderungen sichtbar waren. Dies weist auf einen klaren Anstieg des peripheren Sympathikotonus während der Spielteilnahme hin, der mit einer Stressreaktion assoziiert ist, wobei dieser interessanterweise während der sozialen Exklusion etwas zurück ging. In einer vorherigen Untersuchung an gesunden Kontrollprobanden (Iffland et al. 2014) zeigte sich ebenfalls ein Anstieg der Hautleitfähigkeit während der Spielteilnahme, jedoch kein Unterschied zwischen sozialer Inklusion und Exklusion. Krimsky untersuchte ebenfalls die Hautleitfähigkeit während des Cyberballspiels in 2 Gruppen, fand hierbei jedoch keine signifikanten Unterschiede bei der Spielteilnahme und zwischen Inklusion und Exklusion, wobei die Probandenzahl hier mit insgesamt 18 gesunden Teilnehmern, die in 2 Gruppen (Inklusion und Exklusion) unterteilt waren, eher niedrig angesetzt war (Krimsky 2010). Daher könnten unsere Ergebnisse ein Hinweis darauf sein, dass Patienten mit psychosomatischen Erkrankungen anders auf die Simulation sozialer Exklusion im Cyberball-Spiel reagieren und durch die fehlende Notwendigkeit einer aktiven Spielteilnahme mit der potentiellen Angst etwas falsch machen zu können eher psychovegetativ entlastet sind. Insgesamt war jedoch eine deutliche vegetative Stressreaktion auf das Spiel an sich nachweisbar. Der fehlende Abfall der Hautleitfähigkeit während der Recovery-Phase spricht dafür, dass sich die vegetative Stressreaktion unserer Patienten nach Exposition mit dem Cyberball-Spiel nur langsam erholt. Dies zeigte sich auch in den von Iffland et al. untersuchten gesunden Probanden (Iffland et al. 2014).

Ebenso wie die Hautleitfähigkeit zeigte auch die Atemfrequenz, gemessen durch die EDR und neben bewussten Faktoren ebenfalls ein Marker für die sympathische Aktivität (Narkiewicz et al. 2006), einen signifikanten Anstieg während der Spielteilnahme, wobei sich hierbei die Inklusions- und Exklusionsphase nicht voneinander unterschieden. Im Gegensatz zur peripheren Hautleitfähigkeit war bei der Atemfrequenz jedoch eine Erholung während der Recovery-Phase mit Absinken der Atemfrequenz erkennbar, wobei die Werte der

Recovery-Phase sogar unter denen der Baseline-Messung lagen. Es zeigen also sowohl die Hautleitfähigkeit als Marker der peripheren sympathikogenen Einflüsse als auch die Atemfrequenz als Marker der zentralen sympathikogenen Einflüsse eine Reaktion auf die Teilnahme am Cyberball-Spiel, insbesondere die Reaktionen auf die verschiedenen Spielphasen und während der Erholungsphase unterscheiden sich jedoch. Dies könnte daran liegen, dass sich die peripheren Effekte der erhöhten Sympathikusaktivierung nur langsamer zurückbilden. Außerdem ist die Atemfrequenz nicht nur durch vegetative Prozesse gesteuert, sondern kann im Gegensatz zur Hautleitfähigkeit auch ganz bewusst beeinflusst werden. Daher scheint die Überlegung naheliegend, dass die Probanden in der Recovery-Phase, als die Ablenkung durch und Konzentration auf das Cyberball-Spiel nicht mehr gegeben war, die Atemfrequenz mehr oder weniger bewusst reduzierten, während die Hautleitfähigkeit davon unbeeinflusst blieb.

Die Interpretation des Anstiegs der Hauttemperatur über den Verlauf der Messung ist herausfordernd. In einer vorherigen Untersuchung konnte ein Abfall der peripheren Hauttemperatur während sozialer Exklusion mit dem Cyberball-Spiel bei gesunden Probanden gezeigt werden (Ijzerman et al. 2012), während die Veränderungen in der aktuellen Untersuchung gegenteilig waren. Während in den anderen Parametern eine deutliche Stressreaktion deutlich wurde, wird eine steigende Hauttemperatur eher mit einer Vasodilatation und damit hauptsächlich einer Reduktion des Sympathikotonus in Verbindung gebracht. Auch vorherige Untersuchungen zeigten einen Abfall der Hauttemperatur bei der Exposition mit Stress (Vinkers et al. 2013; Ahmed et al. 2011). Diese Diskrepanz konnten wir uns nicht eindeutig erklären. Da die Hauttemperatur jedoch auch von anderen Faktoren (Umgebungstemperatur, Körperkerntemperatur, Schweißsekretion) abhängig ist, vermuteten wir hier eine Störungsquelle, die dafür sorgte, dass die psychovegetative Lage nicht der entscheidende Faktor für den Verlauf der Hauttemperatur war. Möglich wäre hierbei zum Beispiel, dass Patienten (insbesondere während der Messungen über die Herbst- und Wintermonate) sich vor den Messungen jeweils draußen oder in anderen Räumen mit niedrigeren Temperaturen aufhielten und sich die periphere

Temperatur der Hände beim Aufenthalt im warmen Untersuchungszimmer langsam erhöhte. Da das Verhalten der Patienten direkt vor der Messung sowie mögliche Temperaturdifferenzen zwischen Untersuchungszimmer und anderen Aufenthaltsräumen nicht systematisch erfasst wurden, bleibt dies jedoch unklar.

Eindrücklich während der Messungen war jedoch, dass sowohl die subjektive Stresswahrnehmung, als auch die eher mit dem sympathischen Nervensystem assoziierten Parameter (Hautleitung und Atemfrequenz) während der Spielteilnahme anstiegen. Dies zeigt zum einen den in vielen vorangegangenen Studien nachgewiesenen subjektiven Stress, den die Exposition mit dem Cyberball-Spiel auslöst (Hartgerink et al. 2015) – wenn hier auch durch das Studiendesign bedingt keine Unterscheidung zwischen Inklusions- und Exklusionsphase möglich war – und legt zum anderen die Vermutung nahe, dass die subjektive Wahrnehmung von Stress mehr mit einem ansteigenden Sympathikotonus korreliert, als mit einem fallenden Parasympathikotonus. Bereits vorherige Autoren diskutierten den Einfluss, den auch unbewusster Stress auf vegetative Anspannung hat und insbesondere während einer oftmals verzögerten Erholung der vegetativen Parameter nach einer Stressreaktion deutlich wird (Brosschot, Verkuil, and Thayer 2010; Brosschot et al. 2014), wobei hier insbesondere kardiovaskuläre Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck) untersucht wurden. Dieses Erklärungsmodell könnte für die bei uns und auch in früheren Untersuchungen nachgewiesene verzögerte Erholung der Hautleitfähigkeit verantwortlich sein, wobei in diesem Falle von einer unbewusst fortgesetzten Stressreaktion nach Ende des Cyberball-Spiels auszugehen wäre, die in den subjektiven Reporten und dem bewusstseinsnäheren Parameter der Atemfrequenz nicht deutlich wird. Da dieser Effekt jedoch auch an Untersuchungen mit gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen wurde, scheint er nicht spezifisch für unsere psychosomatische Kohorte zu sein. Insgesamt zeigt sich dadurch jedoch auch erneut die klinisch sichtbare und in psychosomatischen Erklärungsmodellen fest verankerte Tatsache, dass auch unbewusste Prozesse einen deutlichen Einfluss auf psychovegetative Reaktionen und dadurch auch auf somatische Symptome haben können (Köhle et al. 2016; Mentzos 2017). Durch den definitionsgemäßen Charakter des Unbewussten sind die konkret damit

verbundenen Emotionen und Kognitionen in Untersuchungen oft nicht erreichbar, was die Interpretation von Ergebnissen herausfordernd macht. So scheint es zum Beispiel sehr wahrscheinlich, dass der kontinuierliche Abfall der Herzratenvariabilität über den Verlauf der Untersuchung hinweg und bis in die Recovery Phase hinein mit bewussten oder unbewussten psychischen Zuständen in Verbindung steht, die von dem hier erfassten, gezielt allgemein gehaltenen, subjektiv erhobenen Parameter des „Stress“, der am Ende der Untersuchung rückläufig war, nicht erfasst wurden und damit nicht direkt korrelieren. Daher liegt die Vermutung nahe, dass diesen Veränderungen eher bewusstseinsfernere oder unbewusste Prozesse zugrunde liegen.

Schließlich unterstützt der gleichbleibende Anstieg der subjektiven Stressreaktion auf die Exposition mit dem Cyberball-Spiel zu beiden Messzeitpunkten die These, dass der Effekt des Cyberball-Spiels auch bei Wiederholung vorhanden und diese Intervention für unsere aktuelle Untersuchung im longitudinalen Design durchaus geeignet ist.

4.4 Unterschiede zwischen Geschlechtern, verschiedenen Diagnosegruppen und Behandlungssettings

In unseren Untersuchungen zeigten sich kaum Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Ein klarer Unterschied bestand nur in der Hauttemperatur, wobei Männer eine signifikant höhere periphere Temperatur zeigten als Frauen. Dieser Unterschied ist jedoch gut vorbeschrieben (Neves et al. 2017), so dass wir dabei nicht von einem spezifischen Effekt unserer Kohorte oder unserer Untersuchung ausgingen. Außerdem zeigte sich in der Per Protocol-Analyse eine erhöhte Atemfrequenz bei Männern, die jedoch in der Intention to treat-Analyse nicht feststellbar war. Auch hier gingen wir nicht von einem spezifischen Effekt unserer Kohorte aus.

In Bezug auf die verschiedenen Diagnosegruppen war nur ein Vergleich zwischen Patienten mit affektiven Störungen und somatoformen Störungen möglich, da Patienten mit Essstörungen aufgrund der zu kleinen Stichprobengröße aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Dabei konnten wir nur in der

Hautleitfähigkeit signifikante Unterschiede feststellen, wobei Patienten mit affektiven Störungen eine höhere Hautleitfähigkeit aufwiesen. Dies weist auf einen erhöhten Sympathikotonus bei diesen Patienten hin. Das ist insofern interessant, als die vorherrschenden Diagnosen in dieser Kategorie depressive Störungen waren, die nachgewiesenermaßen eine erniedrigte Hautleitfähigkeit zeigen (Kim et al. 2019; Iacono et al. 1983), wobei dies auch eine komorbide Diagnose für viele Patienten mit der Hauptdiagnose einer somatoformen Störung war. Dies könnte darauf hindeuten, dass der Prozess der Somatisierung mit der Verlagerung von bewusstem und unbewusstem Stress in körperliche Symptome eine Reduktion des sympathikogenen Stresslevels bewirkt, die sich dann in einer reduzierten Hautleitfähigkeit niederschlägt. Im gleichen Zug zeigt sich aber damit, dass die bei unseren Patienten bestehenden, chronischen Somatisierungsprozesse eher nicht über eine Sympathikusaktivierung zustande kommen. Da unter den Somatisierungsstörungen die Schmerzstörungen vorherrschend waren, könnten stattdessen zum Beispiel Muskelverhärtungen oder eine erhöhte zentrale Empfindlichkeit für Schmerzreize eine Rolle spielen. Dieser Unterschied in der Hautleitfähigkeit war jedoch nur in der Intention to treat-Analyse signifikant, sodass die Ergebnisse noch in weiteren Untersuchungen bestätigt werden sollten.

Da sich die Ergebnisse zwischen den Behandlungssettings nicht unterschieden, war die gemeinsame Analyse beider Gruppen gerechtfertigt.

4.5 Stärken und Schwächen der Studie

Die Studie wurde mit einer großen Patientenzahl von insgesamt 123 Teilnehmern an zwei Messzeitpunkten mit etablierten, standardisierten und validierten Verfahren unter einheitlichen Bedingungen durchgeführt, um soziale Exklusion zu simulieren und vegetative Parameter dabei zu erfassen. Messwerte, die durch Artefakte nicht auswertbar waren, wurden durch eine Datenimputation ausgeglichen und sowohl in einer Intention to Treat-Analyse als auch in einer Per

Protocol-Analyse ausgewertet, um zuverlässige Ergebnisse zu erreichen. Dabei wurden etablierte statistische Tests verwendet.

Das Design als Kohortenstudie einer Population von Patienten in psychosomatischer (teil-) stationärer Behandlung mit geringen Einschränkungen bei den Einschlusskriterien bildet den Alltag einer (teil-) stationären psychotherapeutischen Behandlungen mit einem Mischbild aus verschiedenen Diagnosegruppen und Komorbiditäten sehr gut ab und ist daher dazu geeignet, diese Kohorte zu beschreiben. Ebenso konnten durch diese Untersuchung nicht die Effekte einzelner, spezifischer Interventionen, sondern eines Behandlungskonzepts als Ganzes untersucht werden, was die Realität einer psychosomatischen Komplexbehandlung darstellt. Die Effekte dieser psychosomatischen Komplexbehandlung auf vegetative Parameter sind bislang noch kaum untersucht, können jedoch einen großen Teil zum Verständnis dieser Erkrankungen und Therapieprozesse beitragen. Da psychosomatische Krankheitsbilder in verschiedener Ausprägung weit verbreitet sind (Jacobi et al. 2014) und neben einem ausgeprägtem persönlichen Leidensdruck der betroffenen Personen auch einen großen und weiterhin zunehmenden sozioökonomischen Schaden im Sinne von Krankschreibungen, Therapiekosten und Frühberentung anrichten (Knieps and Pfaff 2018; Rentenversicherung 2014; DESTATIS 2017), ist jeder Schritt in Richtung eines besseren Verständnisses der zugrundeliegenden Prozesse und Veränderungen über den Verlauf bestehender Therapien ein wichtiger Baustein in der Entwicklung weiterer Therapiemöglichkeiten. Hierzu trägt auch diese Studie bei.

Leider war es uns aus strukturellen Gründen nicht möglich die Untersuchung einer Kontrollgruppe zu ergänzen, daher ist ein Vergleich mit der gesunden Population nur dort möglich, wo Daten aus ähnlichen Untersuchungen vorliegen. Ansonsten lassen sich die Daten nur im direkten Kontext unserer psychosomatischen Kohorte interpretieren. Auch war rückblickend die Wahl der Messzeitpunkte zu Beginn und am Ende der Behandlung nicht ausreichend, um konkrete Effekte in Zusammenhang mit Aufnahme und Entlassung von Therapieeffekten zu unterscheiden.

Das statistische Vorgehen mit oben beschriebenem Weg der Datenimputation mit Verwendung der Mittelwerte der Imputationen und Durchführung einer Messwiederholungs-ANOVA damit ist nicht ideal, war jedoch durch die fehlenden Funktionen im Umgang mit imputierten Werten von SPSS bedingt. Durch die doch relativ geringe Anzahl imputierter Werte (insbesondere in der Per Protocol-Analyse, deren Ergebnisse zum großen Teil mit der Intention to treat-Analyse übereinstimmen) gingen wir nach Rücksprache mit unseren Kollegen der Statistikberatung jedoch nicht davon aus, dass diese Methode die Ergebnisse unangemessen verfälschte.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Insgesamt zeigt diese Studie mit dem Einschluss von 123 Patienten unter der Nutzung etablierter und validierter Methoden deutlich die Veränderungen verschiedener vegetativer Parameter über den Verlauf einer (teil-) stationären psychosomatischen Komplexbehandlung und während der Simulation sozialer Exklusion. Die Interpretation dieser Veränderungen über den Behandlungsverlauf hinweg ist bisher eher spekulativ. Wahrscheinlich mischen sich an dieser Stelle verschiedene Effekte mit Behandlungserfolgen und zunehmender Entspannung, die sich in der Reduktion der sympatikusassoziierten Parameter deutlich machen auf der einen Seite und Effekte der konkreten Situation bei Aufnahme und Entlassung, die sich in den parasympatikusassoziierten Parametern niederschlagen auf der anderen Seite. Die Exposition mit dem Cyberball-Spiel löste eine vegetative Stressreaktion mit Anstieg des Sympathikotonus während der Spielteilnahme und kontinuierlichem Abfall parasympathischer Parameter über den Verlauf der Messung aus, wobei der Sympathikotonus während der Spielphase mit sozialer Exklusion eher sank und damit auch ein Hinweis darauf sein könnte, dass in unserer Kohorte die soziale Exklusion und damit verbundene Passivität im Spiel auch mit einer leichten Reduktion der psychovegetativen Anspannung einhergeht. Die unterschiedlichen Reaktionen der verschiedenen Parameter auf die Exposition

mit dem Spiel und während der Erholungsphase öffnen das weite Feld der Zusammenhänge zwischen allgemeiner psychovegetativer Erregung, spezifischen Emotionen, bewussten und unbewussten Prozessen mit der Veränderung verschiedener vegetativer Parameter. Ein besseres Verständnis dieser Prozesse würde das Tor zu weitreichenden diagnostischen Möglichkeiten öffnen, die auch in psychotherapeutischen Prozessen hilfreich sein könnten – zum Beispiel, wenn bestimmte verdrängte Emotionen dadurch gemeinsam mit den Patienten besser erkannt werden können. Die Entwicklung eines auch im Einzelfall zuverlässigen Modells scheint jedoch insgesamt fraglich. Nichtsdestotrotz können Fortschritte im Verständnis von Teilbereichen ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Prozesse erreichen, was die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten legt.

Um die Effekte genauer einzuordnen wäre der Vergleich mit einer Kontrollgruppe sowie wiederholte Messungen im Verlauf der Behandlung hilfreich, um Effekte in Zusammenhang mit der Aufnahme und Entlassung von allgemeinen Therapieeffekten zu unterscheiden. Außerdem wäre ein Vergleich dieser Ergebnisse mit Konfrontationen, Erfolgen, Rückschritten und Krisen während der Therapie interessant. Auch bezüglich der vegetativen Reaktionen auf das Cyberball-Spiel wäre der direkte Vergleich mit einer Kontrollgruppe interessant gewesen sowie die Randomisierung der Reihenfolge von sozialer Inklusion und Exklusion im Cyberball-Spiel um für Reihenfolgeeffekte zu kontrollieren und dadurch den Abfall der Hautleitfähigkeit während der Phase mit sozialer Exklusion besser einordnen zu können.

Außerdem scheint noch erwähnenswert, dass die Messung der Hautleitfähigkeit in einem longitudinalen Verlauf in der Literatur kaum auftaucht, in unserem Kontext jedoch sehr hilfreich war. Die weitere Untersuchung dieses Parameters in verschiedenen Situationen und Verläufen scheint daher, insbesondere auch aufgrund der nichtinvasiven und einfachen Messung, erstrebenswert und potentiell aufschlussreich.

5 Zusammenfassung

In der aktuellen Studie untersuchten wir sowohl mit dem sympathischen Nervensystem (Hautleitfähigkeit, Atemfrequenz) als auch mit dem parasympathischen Nervensystem (Herzratenvariabilität) assoziierte Parameter über den Verlauf einer (teil-) stationären Behandlung in der psychosomatischen Abteilung des Universitätsklinikum Tübingen und während der Exposition mit sozialer Inklusion und Exklusion im Cyberball-Spiel. Dabei konnten wir 123 Patienten in die Studie einschließen, von denen 92 auch an der zweiten Messung am Ende der Behandlung teilnahmen. Es zeigte sich eine Reduktion sowohl der sympathikus- als auch der parasympathikusassoziierten Parameter über den Verlauf der Behandlung, was zum Teil den Veränderungen über eine ambulante Psychotherapie widerspricht. Wir diskutierten unterschiedliche Einflussfaktoren, unter anderem die unterschiedlichen Effekte der Behandlung, aber auch Effekte in Bezug auf die Aufnahme- und Entlasssituation. Bei der Exposition mit dem Cyberball-Spiel zeigte die Herzratenvariabilität einen leichten, kontinuierlichen Abfall über die gesamte Messung ohne konkrete Effekte der direkten Spielteilnahme, während sowohl die Hautleitfähigkeit und Atemfrequenz, als auch die subjektiven Stressangaben während des Spiels signifikant anstiegen, wobei ein Unterschied zwischen den beiden Phasen nur in einem leichten Abfall der Hautleitfähigkeit erkennbar war. Hier diskutierten wir die unterschiedlichen Effekte auf das sympathische und parasympathische Nervensystem, unter anderem auch den Einfluss bewusster und unbewusster Prozesse sowie verschiedener Emotionen. Weitere Untersuchungen, zum Beispiel unter Einbezug einer Kontrollgruppe oder mit mehreren Messungen über den Therapieverlauf sind notwendig, um die Ergebnisse genauer einordnen zu können.

6 Literaturverzeichnis

- Ahmed, Mobyen Uddin, Shahina Begum, Peter Funk, Ning Xiong, and Bo von Scheele. 2011. 'A multi-module case-based biofeedback system for stress treatment', *Artificial Intelligence in Medicine*, 51: 107-15.
- Alalyan, M. J., S. A. Alkahtani, S. S. Habib, and A. A. Flatt. 2020. 'Suitability of Ultra-Short-Term Heart Rate Variability in Military Trainees', *Healthcare (Basel)*, 8.
- Allman, Dan. 2013. 'The Sociology of Social Inclusion', *SAGE Open*, 3: 2158244012471957.
- Alvares, G. A., D. S. Quintana, I. B. Hickie, and A. J. Guastella. 2016. 'Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis', *J Psychiatry Neurosci*, 41: 89-104.
- Arêas, G. P. T., F. C. R. Caruso, R. P. Simões, V. Castello-Simões, R. B. Jaenisch, T. O. Sato, R. Cabiddu, R. Mendes, R. Arena, and A. Borghi-Silva. 2018. 'Ultra-short-term heart rate variability during resistance exercise in the elderly', *Braz J Med Biol Res*, 51: e6962.
- Argyle, N. 1991. 'Skin conductance levels in panic disorder and depression', *J Nerv Ment Dis*, 179: 563-6.
- Baek, H. J., C. H. Cho, J. Cho, and J. M. Woo. 2015. 'Reliability of ultra-short-term analysis as a surrogate of standard 5-min analysis of heart rate variability', *Telemed J E Health*, 21: 404-14.
- Baumeister, R. F., and M. R. Leary. 1995. 'The need to belong: desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation', *Psychol Bull*, 117: 497-529.
- Beauchaine, T. P., E. Neuhaus, L. M. Gatzke-Kopp, M. J. Reid, J. Chipman, A. Brekke, A. Olliges, S. Shoemaker, and C. Webster-Stratton. 2015. 'Electrodermal responding predicts responses to, and may be altered by, preschool intervention for ADHD', *J Consult Clin Psychol*, 83: 293-303.
- Blanck, P., M. Stoffel, H. Bents, B. Ditzen, and J. Mander. 2019. 'Heart Rate Variability in Individual Psychotherapy: Associations With Alliance and Outcome', *J Nerv Ment Dis*, 207: 451-58.
- Blechert, J., T. Michael, P. Grossman, M. Lajtman, and F. H. Wilhelm. 2007. 'Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder', *Psychosom Med*, 69: 935-43.
- Boucsein, W., D. C. Fowles, S. Grimnes, G. Ben-Shakhar, W. T. roth, M. E. Dawson, and D. L. Fillion. 2012. 'Publication recommendations for electrodermal measurements', *Psychophysiology*, 49: 1017-34.
- Brosschot, J. F., S. A. Geurts, I. Kruizinga, M. Radstaak, B. Verkuil, M. Quirin, and M. A. Kompier. 2014. 'Does unconscious stress play a role in prolonged cardiovascular stress recovery?', *Stress Health*, 30: 179-87.
- Brosschot, J. F., B. Verkuil, and J. F. Thayer. 2010. 'Conscious and unconscious perseverative cognition: is a large part of prolonged physiological activity due to unconscious stress?', *J Psychosom Res*, 69: 407-16.

- Caldwell, Y. T., and P. R. Steffen. 2018. 'Adding HRV biofeedback to psychotherapy increases heart rate variability and improves the treatment of major depressive disorder', *Int J Psychophysiol*, 131: 96-101.
- Camm, J., M. Malik, J. T. Bigger, Jr., G. Breithardt, S. Cerutti, R. J. Cohen, P. Coumel, E. L. Fallen, H. L. Kennedy, R. E. Kleiger, F. Lombardi, A. Malliani, A. J. Moss, J. N. Rottman, G. Schmidt, P. J. Schwartz, and D. H. Singer. 1996. 'Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology', *Eur Heart J*, 17: 354-81.
- Campbell, A. A., B. E. Wisco, P. J. Silvia, and N. G. Gay. 2019. 'Resting respiratory sinus arrhythmia and posttraumatic stress disorder: A meta-analysis', *Biol Psychol*, 144: 125-35.
- Cao, J., R. Gu, X. Bi, X. Zhu, and H. Wu. 2015. 'Unexpected Acceptance? Patients with Social Anxiety Disorder Manifest their Social Expectancy in ERPs During Social Feedback Processing', *Front Psychol*, 6: 1745.
- Capilupi, M. J., S. M. Kerath, and L. B. Becker. 2020. 'Vagus Nerve Stimulation and the Cardiovascular System', *Cold Spring Harb Perspect Med*, 10.
- Carney, R. M., K. E. Freedland, P. K. Stein, J. A. Skala, P. Hoffman, and A. S. Jaffe. 2000. 'Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease', *Psychosom Med*, 62: 639-47.
- Casu, M., V. Patrone, M. V. Gianelli, A. Marchegiani, G. Ragni, G. Murialdo, and A. Polleri. 2002. 'Spectral analysis of R-R interval variability by short-term recording in anorexia nervosa', *Eat Weight Disord*, 7: 239-43.
- Chalmers, J. A., D. S. Quintana, M. J. Abbott, and A. H. Kemp. 2014. 'Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis', *Front Psychiatry*, 5: 80.
- Davidson, C. A., C. J. Willner, S. J. R. van Noordt, B. C. Banz, J. Wu, J. G. Kenney, J. K. Johannesen, and M. J. Crowley. 2019. 'One-Month Stability of Cyberball Post-Exclusion Ostracism Distress in Adolescents', *J Psychopathol Behav Assess*, 41: 400-08.
- Deits-Lebehn, Carlene, Katherine J. W. Baucom, Alexander O. Crenshaw, Timothy W. Smith, and Brian R. W. Baucom. 2020. 'Incorporating physiology into the study of psychotherapy process', *Journal of counseling psychology*, 67: 488-99.
- DESTATIS, SB. 2017. "Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten-Pressemitteilung Nr. 347 vom 29.09.2017." In.: S. Bundesamt, Editor.
- Dittes, J. E. 1957. 'Galvanic skin response as a measure of patient's reaction to therapist's permissiveness', *J Abnorm Psychol*, 55: 295-303.
- Diveky, T., J. Prasko, D. Kamaradova, A. Grambal, K. Latalova, P. Silhan, R. Obereigneru, J. Salinger, J. Opavsky, and I. Tonhajzerova. 2013. 'Comparison of heart rate variability in patients with panic disorder during cognitive behavioral therapy program', *Psychiatr Danub*, 25: 62-7.
- Edwards, Richard, Paul Armstrong, and Nod Miller. 2001. 'Include me out: critical readings of social exclusion, social inclusion and lifelong learning', *International Journal of Lifelong Education*, 20: 417-28.

- Fahrenberg, Jochen. 1979. *Psychophysiologische Aktivierungsforschung: e. Beitr. zu d. Grundlagen d. multivariaten Emotions-u. Stress-Theorie:[Bericht d. Forschungsgruppe Psychophysiologie, Psycholog. Inst. d. Univ. Freiburg i. Br.]* (Minerva-Publikation).
- Fahrenberg, Jochen, and Friedrich Foerster. 1989. *Nicht-invasive Methodik für die kardiovasculäre Psychophysiologie*.
- Fouradoulas, M., R. von Känel, and J. P. Schmid. 2019. '[Heart Rate Variability - State of Research and Clinical Applicability]', *Praxis (Bern 1994)*, 108: 461-68.
- Frye, Charles G., Margaret C. Wardle, Greg J. Norman, and Harriet de Wit. 2014. 'MDMA decreases the effects of simulated social rejection', *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 117: 1-6.
- Garakani, A., J. M. Martinez, C. J. Aaronson, A. Voustantiouk, H. Kaufmann, and J. M. Gorman. 2009. 'Effect of medication and psychotherapy on heart rate variability in panic disorder', *Depress Anxiety*, 26: 251-8.
- Gonsalkorale, K, and K Williams. 2004. "The KKK won't let me play: Ostracism by a despised outgroup hurts." In *AUSTRALIAN JOURNAL OF PSYCHOLOGY*, 68-68. AUSTRALIAN PSYCHOLOGICAL SOC 1 GRATTAN STREET, CARLTON, VICTORIA 3053, AUSTRALIA.
- Gulewitsch, M. D., A. Jusyte, N. Mazurak, K. Weimer, and M. Schönenberg. 2017. 'Preliminary evidence for increased parasympathetic activity during social inclusion and exclusion in adolescents with functional abdominal pain', *J Psychosom Res*, 98: 106-12.
- Harterink, C. H., I. van Beest, J. M. Wicherts, and K. D. Williams. 2015. 'The ordinal effects of ostracism: a meta-analysis of 120 Cyberball studies', *PLoS One*, 10: e0127002.
- Herpertz, S. C., K. Nagy, K. Ueltzhöffer, R. Schmitt, F. Mancke, C. Schmahl, and K. Bertsch. 2017. 'Brain Mechanisms Underlying Reactive Aggression in Borderline Personality Disorder-Sex Matters', *Biol Psychiatry*, 82: 257-66.
- Hesse, K., P. A. Schroeder, J. Scheeff, S. Klingberg, and C. Plewnia. 2017. 'Experimental variation of social stress in virtual reality - Feasibility and first results in patients with psychotic disorders', *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 56: 129-36.
- Hillebrand, S., K. B. Gast, R. de Mutsert, C. A. Swenne, J. W. Jukema, S. Middeldorp, F. R. Rosendaal, and O. M. Dekkers. 2013. 'Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression', *Europace*, 15: 742-9.
- Hsu, D. T., B. J. Sanford, K. K. Meyers, T. M. Love, K. E. Hazlett, S. J. Walker, B. J. Mickey, R. A. Koeppe, S. A. Langenecker, and J. K. Zubieta. 2015. 'It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder', *Mol Psychiatry*, 20: 193-200.
- Hyman, E. T., and E. N. Gale. 1973. 'Galvanic skin response and reported anxiety during systematic desensitization', *J Consult Clin Psychol*, 40: 108-14.
- Iacono, W. G., D. T. Lykken, L. J. Peloquin, A. E. Lumry, R. H. Valentine, and V. B. Tuason. 1983. 'Electrodermal activity in euthymic unipolar and bipolar affective disorders. A possible marker for depression', *Arch Gen Psychiatry*, 40: 557-65.

- Iffland, B., L. M. Sansen, C. Catani, and F. Neuner. 2014. 'Rapid heartbeat, but dry palms: reactions of heart rate and skin conductance levels to social rejection', *Front Psychol*, 5: 956.
- Ijzerman, Hans, Marcello Gallucci, Wim T. J. L. Pouw, Sophia C. Weißgerber, Niels J. Van Doesum, and Kipling D. Williams. 2012. 'Cold-blooded loneliness: Social exclusion leads to lower skin temperatures', *Acta Psychologica*, 140: 283-88.
- "Inklusion (Soziologie) Brockhaus Enzyklopädie Online." In. 2022. NE GmbH | Brockhaus.
- Jacobi, Frank, Michael Höfler, Jens Strehle, Simon Mack, Anja Gerschler, Lucie Scholl, Markus A Busch, Ulrike Maske, Ulfert Hapke, and Wolfgang Gaebel. 2014. 'Psychische störungen in der allgemeinbevölkerung', *Der Nervenarzt*, 85: 77-87.
- Kekecs, Z., A. Szekely, and K. Varga. 2016. 'Alterations in electrodermal activity and cardiac parasympathetic tone during hypnosis', *Psychophysiology*, 53: 268-77.
- Kerr, Norbert L., and John M. Levine. 2008. 'The detection of social exclusion: Evolution and beyond', *Group Dynamics: Theory, Research, and Practice*, 12: 39-52.
- Kim, A. Y., E. H. Jang, K. W. Choi, H. J. Jeon, S. Byun, J. Y. Sim, J. H. Choi, and H. Y. Yu. 2019. 'Skin conductance responses in Major Depressive Disorder (MDD) under mental arithmetic stress', *PLoS One*, 14: e0213140.
- King, Neville J, and Robert B Montgomery. 1980. 'Biofeedback-induced control of human peripheral temperature: A critical review of literature', *Psychological Bulletin*, 88: 738.
- Kleinke, C. L. 1986. 'Gaze and eye contact: a research review', *Psychol Bull*, 100: 78-100.
- Klinke, Rainer, Hans-Christian Pape, Armin Kurtz, and Stefan Silbernagl. 2009. *Physiologie* (Georg Thieme Verlag).
- Knieps, F, and H Pfaff. 2018. 'BKK-Gesundheitsreport 2018: Arbeit und Gesundheit Generation 50+', *Berlin: MWV*.
- Koch, C., M. Wilhelm, S. Salzmann, W. Rief, and F. Euteneuer. 2019. 'A meta-analysis of heart rate variability in major depression', *Psychol Med*, 49: 1948-57.
- Koenig, J., D. Falvay, A. Clamor, J. Wagner, M. N. Jarczok, R. J. Ellis, C. Weber, and J. F. Thayer. 2016. 'Pneumogastric (Vagus) Nerve Activity Indexed by Heart Rate Variability in Chronic Pain Patients Compared to Healthy Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Pain Physician*, 19: E55-78.
- Köhle, Karl, Wolfgang Herzog, Peter Joraschky, Johannes Kruse, Wolf Langewitz, and Wolfgang Söllner. 2016. 'Uexküll, Psychosomatische Medizin', *Theoretische Modelle und klinische Praxis*, 8.
- Kolacz, J., K. K. Kovacic, and S. W. Porges. 2019. 'Traumatic stress and the autonomic brain-gut connection in development: Polyvagal Theory as an integrative framework for psychosocial and gastrointestinal pathology', *Dev Psychobiol*, 61: 796-809.
- Kragel, P. A., and K. S. Labar. 2013. 'Multivariate pattern classification reveals autonomic and experiential representations of discrete emotions', *Emotion*, 13: 681-90.

- Krauch, M., K. Ueltzhöffer, R. Brunner, M. Kaess, S. Hensel, S. C. Herpertz, and K. Bertsch. 2018. 'Heightened Saliency of Anger and Aggression in Female Adolescents With Borderline Personality Disorder-A Script-Based fMRI Study', *Front Behav Neurosci*, 12: 57.
- Krimsky, Marissa Rene. 2010. 'Exclusive challenges in modeling psycho-social stress: The Cyberball experience', Emory University.
- Lambe, L. J., W. M. Craig, and T. Hollenstein. 2019. 'Blunted Physiological Stress Reactivity among Youth with a History of Bullying and Victimization: Links to Depressive Symptoms', *J Abnorm Child Psychol*, 47: 1981-93.
- Lee, H., J. Ku, J. Kim, D. P. Jang, K. J. Yoon, S. I. Kim, and J. J. Kim. 2014. 'Aberrant neural responses to social rejection in patients with schizophrenia', *Soc Neurosci*, 9: 412-23.
- Lehrer, P. M. 2018. 'Heart rate variability biofeedback and other psychophysiological procedures as important elements in psychotherapy', *Int J Psychophysiol*, 131: 89-95.
- Li, K., H. Rüdiger, and T. Ziemssen. 2019. 'Spectral Analysis of Heart Rate Variability: Time Window Matters', *Front Neurol*, 10: 545.
- Lomb, J., C. Kleiber, and C. Herrmann-Lingen. 2015. '[Stability of mental stress-induced hemodynamic and autonomic reaction despite successful treatment for psychosomatic disorder]', *Psychother Psychosom Med Psychol*, 65: 58-65.
- Marin, M. F., R. G. Zsido, H. Song, N. B. Lasko, W. D. S. Killgore, S. L. Rauch, N. M. Simon, and M. R. Milad. 2017. 'Skin Conductance Responses and Neural Activations During Fear Conditioning and Extinction Recall Across Anxiety Disorders', *JAMA Psychiatry*, 74: 622-31.
- Mazurak, N., P. Enck, E. Muth, M. Teufel, and S. Zipfel. 2011. 'Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: a review of the literature', *Eur Eat Disord Rev*, 19: 87-99.
- Mazzone, Angela, Marina Camodeca, Daniela Cardone, and Arcangelo Merla. 2017. 'Bullying Perpetration and Victimization in Early Adolescence: Physiological Response to Social Exclusion', *International Journal of Developmental Science*, 11: 121-30.
- Melanson, E. L., W. T. Donahoo, M. J. Krantz, P. Poirier, and P. S. Mehler. 2004. 'Resting and ambulatory heart rate variability in chronic anorexia nervosa', *Am J Cardiol*, 94: 1217-20.
- Mentzos, Stavros. 2017. *Lehrbuch der Psychodynamik: Die Funktion der Dysfunktionalität psychischer Störungen* (Vandenhoeck & Ruprecht).
- Moss, Donald. 2020. 'Physiological Monitoring to Enhance Clinical Hypnosis and Psychotherapy', *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 68: 466-74.
- Mulkey, S. B., and A. J. du Plessis. 2019. 'Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome', *Pediatr Res*, 85: 120-26.
- Murialdo, G., M. Casu, M. Falchero, A. Brugnolo, V. Patrone, P. F. Cerro, P. Ameri, G. Andraghetti, L. Briatore, F. Copello, R. Cordera, G. Rodriguez, and A. M. Ferro. 2007. 'Alterations in the autonomic control of heart rate variability in patients with anorexia or bulimia nervosa: correlations between sympathovagal activity, clinical features, and leptin levels', *J Endocrinol Invest*, 30: 356-62.

- Murray-Close, Dianna. 2011. 'Autonomic reactivity and romantic relational aggression among female emerging adults: Moderating roles of social and cognitive risk', *International Journal of Psychophysiology*, 80: 28-35.
- Narkiewicz, K., P. van de Borne, N. Montano, D. Hering, T. Kara, and V. K. Somers. 2006. 'Sympathetic neural outflow and chemoreflex sensitivity are related to spontaneous breathing rate in normal men', *Hypertension*, 47: 51-5.
- Neves, E. B., A. C. C. Salamunes, R. M. de Oliveira, and A. M. W. Stadnik. 2017. 'Effect of body fat and gender on body temperature distribution', *J Therm Biol*, 70: 1-8.
- Nussinovitch, U. 2020. 'Reliability of ultra-short indices for autonomic dysfunction in dyslipidemia', *Clin Physiol Funct Imaging*, 40: 423-33.
- O'Reilly, Dermot. 2005. 'Social Inclusion: A Philosophical Anthropology', *Politics*, 25: 80-88.
- Pal, R., S. N. Singh, A. Chatterjee, and M. Saha. 2014. 'Age-related changes in cardiovascular system, autonomic functions, and levels of BDNF of healthy active males: role of yogic practice', *Age (Dordr)*, 36: 9683.
- Penttilä, J., A. Helminen, T. Jartti, T. Kuusela, H. V. Huikuri, M. P. Tulppo, R. Coffeng, and H. Scheinin. 2001. 'Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns', *Clin Physiol*, 21: 365-76.
- Pickett, C. L., W. L. Gardner, and M. Knowles. 2004. 'Getting a cue: the need to belong and enhanced sensitivity to social cues', *Pers Soc Psychol Bull*, 30: 1095-107.
- Pop-Jordanova, N., and J. Pop-Jordanov. 2020. 'Electrodermal Activity and Stress Assessment', *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*, 41: 5-15.
- Rabavilas, A. D. 1987. 'Electrodermal Activity in Low and High Alexithymia Neurotic Patients', *Psychotherapy and Psychosomatics*, 47: 101-04.
- Rechlin, T., M. Weis, C. Ott, F. Bleichner, and P. Joraschky. 1998. 'Alterations of autonomic cardiac control in anorexia nervosa', *Biol Psychiatry*, 43: 358-63.
- Reinhard, M. A., J. Dewald-Kaufmann, T. Wüstenberg, R. Musil, B. B. Barton, A. Jobst, and F. Padberg. 2020. 'The vicious circle of social exclusion and psychopathology: a systematic review of experimental ostracism research in psychiatric disorders', *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 270: 521-32.
- Ren, D., E. D. Wesselmann, and K. D. Williams. 2018. 'Hurt people hurt people: ostracism and aggression', *Curr Opin Psychol*, 19: 34-38.
- Rentenversicherung, Deutsche. 2014. 'Positionspapier der Deutschen Rentenversicherung zur Bedeutung psychischer Erkrankungen in der Rehabilitation und bei Erwerbsminderung', *Deutsche Rentenversicherung, Berlin*.
- Ruocco, A. C., J. D. Medaglia, J. R. Tinker, H. Ayaz, E. M. Forman, C. F. Newman, J. M. Williams, F. G. Hillary, S. M. Platek, B. Onaral, and D. L. Chute. 2010. 'Medial prefrontal cortex hyperactivation during social exclusion in borderline personality disorder', *Psychiatry Res*, 181: 233-6.
- Sainsbury, D. 2012. *Welfare States and Immigrant Rights: The Politics of Inclusion and Exclusion* (OUP Oxford).
- Sandler, H., U. Fendel, P. Buße, M. Rose, R. Bösel, and B. F. Klapp. 2017. 'Relaxation - Induced by Vibroacoustic Stimulation via a Body Monochord and via Relaxation Music - Is Associated with a Decrease in Tonic Electrodermal

- Activity and an Increase of the Salivary Cortisol Level in Patients with Psychosomatic Disorders', *PLoS One*, 12: e0170411.
- Schiweck, C., D. Piette, D. Berckmans, S. Claes, and E. Vrieze. 2019. 'Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review', *Psychol Med*, 49: 200-11.
- Schoenberg, P. L., and A. S. David. 2014. 'Biofeedback for psychiatric disorders: a systematic review', *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 39: 109-35.
- Seidl, E., F. Padberg, C. Bauriedl-Schmidt, A. Albert, T. Daltrozzo, J. Hall, B. Renneberg, O. Seidl, and A. Jobst. 2020. 'Response to ostracism in patients with chronic depression, episodic depression and borderline personality disorder a study using Cyberball', *J Affect Disord*, 260: 254-62.
- Sgoifo, Andrea, Luca Carnevali, Maria de los Angeles Pico Alfonso, and Mario Amore. 2015. 'Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression', *Stress*, 18: 343-52.
- Silk, J. S., G. J. Siegle, K. H. Lee, E. E. Nelson, L. R. Stroud, and R. E. Dahl. 2014. 'Increased neural response to peer rejection associated with adolescent depression and pubertal development', *Soc Cogn Affect Neurosci*, 9: 1798-807.
- Smith, B. J., and M. H. Lim. 2020. 'How the COVID-19 pandemic is focusing attention on loneliness and social isolation', *Public Health Res Pract*, 30.
- Smith, L. T., L. Levita, F. Amico, J. Fagan, J. H. Yek, J. Brophy, H. Zhang, and M. Arvaneh. 2020. 'Using Resting State Heart Rate Variability and Skin Conductance Response to Detect Depression in Adults', *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2020: 5004-07.
- Tan, G., T. K. Dao, L. Farmer, R. J. Sutherland, and R. Gevirtz. 2011. 'Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study', *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 36: 27-35.
- Turner, C., B. Horing, S. Zipfel, A. Stengel, and N. Mazurak. 2022. 'Autonomic changes as reaction to experimental social stress in an inpatient psychosomatic cohort', *Front Psychiatry*, 13: 817778.
- Tuschen-Caffier, B., and C. Vögele. 1999. 'Psychological and physiological reactivity to stress: an experimental study on bulimic patients, restrained eaters and controls', *Psychother Psychosom*, 68: 333-40.
- Umetani, K., D. H. Singer, R. McCraty, and M. Atkinson. 1998. 'Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades', *J Am Coll Cardiol*, 31: 593-601.
- Varon, C., J. Lazaro, J. Bolea, A. Hernando, J. Aguilo, E. Gil, S. Van Huffel, and R. Bailon. 2019. 'Unconstrained Estimation of HRV Indices After Removing Respiratory Influences From Heart Rate', *IEEE J Biomed Health Inform*, 23: 2386-97.
- Vinkers, C. H., R. Penning, J. Hellhammer, J. C. Verster, J. H. Klaessens, B. Olivier, and C. J. Kalkman. 2013. 'The effect of stress on core and peripheral body temperature in humans', *Stress*, 16: 520-30.
- Voborilova, V., and J. Podlipny. 2012. 'P-1173 - the Influence of 10-week Treatment With Psychotherapy on Heart Rate Variability (hrv)', *European Psychiatry*, 27: 1-1.

- Voutilainen, L., P. Henttonen, M. Kahri, N. Ravaja, M. Sams, and A. Peräkylä. 2018. 'Empathy, Challenge, and Psychophysiological Activation in Therapist-Client Interaction', *Front Psychol*, 9: 530.
- Warburton, Wayne A., Kipling D. Williams, and David R. Cairns. 2006. 'When ostracism leads to aggression: The moderating effects of control deprivation', *Journal of Experimental Social Psychology*, 42: 213-20.
- Wesselmann, Eric, James Wirth, and Michael Bernstein. 2017. 'Expectations of Social Inclusion and Exclusion', *Frontiers in Psychology*, 8.
- West, M. A. 1979. 'Physiological effects of meditation: a longitudinal study', *Br J Soc Clin Psychol*, 18: 219-26.
- Williams, K. D., C. K. Cheung, and W. Choi. 2000. 'Cyberostracism: effects of being ignored over the Internet', *J Pers Soc Psychol*, 79: 748-62.
- Williams, Kipling D. 2001. "Ostracism: The power of silence." In *Ostracism: The power of silence.*, xv, 282-xv, 82. Guilford Press.
- . 2009. 'Chapter 6 Ostracism: A Temporal Need-Threat Model.' in, *Advances in Experimental Social Psychology* (Academic Press).
- Williams, Kipling D., and Adrienne R. Carter-Sowell. 2009. 'Marginalization through social ostracism: Effects of being ignored and excluded.' in Fabrizio Butera and John M. Levine (eds.), *Coping with Minority Status: Responses to Exclusion and Inclusion* (Cambridge University Press: Cambridge).
- Williams, Kipling D., and Blair Jarvis. 2006. 'Cyberball: A program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance', *Behavior Research Methods*, 38: 174-80.
- Williams, Kipling D., and Kristin L. Sommer. 1997. 'Social Ostracism by Coworkers: Does Rejection Lead to Loafing or Compensation?', *Personality and Social Psychology Bulletin*, 23: 693-706.
- Windthorst, P., R. Veit, P. Enck, R. Smolka, S. Zipfel, and M. Teufel. 2015. '[Biofeedback and neurofeedback: applications in psychosomatic medicine and psychotherapy]', *Psychother Psychosom Med Psychol*, 65: 146-58.
- Wu, Y., T. Nozaki, T. Inamitsu, and C. Kubo. 2004. 'Physical and psychological factors influencing heart rate variability in anorexia nervosa', *Eat Weight Disord*, 9: 296-9.
- Zadro, Lisa, Kipling D. Williams, and Rick Richardson. 2004. 'How low can you go? Ostracism by a computer is sufficient to lower self-reported levels of belonging, control, self-esteem, and meaningful existence', *Journal of Experimental Social Psychology*, 40: 560-67.
- Zimmermann-Viehoff, F., J. Thayer, J. Bergt, C. S. Weber, L. Erdur, S. Richter, and H. C. Deter. 2016. 'Heart Rate Variability during Inpatient Psychosomatic Treatment - A Naturalistic Observational Study', *Z Psychosom Med Psychother*, 62: 20-31.

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Medizinischen Klinik unter Betreuung von Prof. Dr. Stephan Zipfel durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Andreas Stengel (Leitender Oberarzt und stellvertretender ärztlicher Direktor der Abteilung) und Dr. Nazar Mazurak (Oberarzt der Abteilung).

Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Dr. Nazar Mazurak von mir (mit der Urlaubsvertretung einzelner Messungen durch Torsten Zick und Sina Westbomke) durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie und nach Anleitung durch Dr. Nazar Mazurak durch mich.

Ich versichere, das Manuskript, die Abbildungen und Tabellen selbständig nach Anleitung durch Dr. Nazar Mazurak verfasst und erstellt zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8 Veröffentlichungen

Die Ergebnisse wurden am 04.08.2022 bei „Frontiers in Psychiatry“ im Bereich „Psychosomatic medicine“ veröffentlicht (Thurner et al. 2022).

Außerdem wurden die Ergebnisse als Mini-Talk auf dem DKPM-Kongress 2022 vorgestellt.

9 Danksagung

Mein großer Dank gilt an dieser Stelle Prof. Dr. med. Stephan Zipfel und Prof. Dr. med. Andreas Stengel für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, Aufnahme in die Arbeitsgruppe und das Forschungsteam der Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen und die Betreuung der Arbeit.

Ebenso gilt ein ganz besonderer Dank Dr. med. Nazar Mazurak, der an der Konzeption der Studie beteiligt war, in die Methoden eingeführt und die Umsetzung begleitet hat, für kleine und große Fragen jederzeit ein offenes Ohr und konstruktive Rückmeldungen hatte und ohne den die Umsetzung dieser Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Ein weiterer Dank geht an Torsten Zick und Sina Westbomke, die bei den Messungen in der Urlaubsvertretung unterstützt haben.

Auch möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern der Abteilung bedanken, die das Projekt unterstützt haben. Ganz besonders bedanke ich mich bei den ärztlichen Kollegen und Kolleginnen, die bei der Rekrutierung unterstützt haben und bei dem gesamten Pfllegeteam der Station und Tagesklinik, die bei der Organisation der Messungen im Therapiealltag eine große Hilfe waren.

Allen Patienten danke ich, sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt zu haben.

Von ganzem Herzen will ich ebenso meinem Mann Benjamin Thurner und meinen Eltern Dr. Barbara und Thomas Holzbaur danken, die mich auf dem Weg durch das Studium und beim Erstellen dieser Dissertation immer unterstützt haben.

Anhang 1 – Imputationsstatistik Intention to Treat Analyse

	t0								t1								N	%
	Baseline		Inklusion		Exklusion		Recovery		Baseline		Inklusion		Exklusion		Recovery			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
RR	16	13,0%	10	8,1%	7	5,7%	9	7,3%	41	33,3%	40	32,5%	36	29,3%	42	34,1%	201	20,4%
SDRR	16	13,0%	10	8,1%	7	5,7%	9	7,3%	41	33,3%	40	32,5%	36	29,3%	42	34,1%	201	20,4%
RMSSD	16	13,0%	10	8,1%	7	5,7%	9	7,3%	41	33,3%	40	32,5%	36	29,3%	42	34,1%	201	20,4%
HF	16	13,0%	10	8,1%	7	5,7%	9	7,3%	41	33,3%	40	32,5%	36	29,3%	42	34,1%	201	20,4%
EDR	16	13,0%	10	8,1%	7	5,7%	9	7,3%	41	33,3%	40	32,5%	36	29,3%	42	34,1%	201	20,4%
HL	2	1,6%	2	1,6%	2	1,6%	2	1,6%	34	27,6%	34	27,6%	34	27,6%	34	27,6%	144	14,6%
HT	1	0,8%	1	0,8%	1	0,8%	1	0,8%	34	27,6%	34	27,6%	34	27,6%	34	27,6%	140	14,2%
	Beginn		Baseline		Stress		Recovery		Beginn		Baseline		Stress		Recovery		N	%
VRS	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	31	25,2%	31	25,2%	31	25,2%	31	25,2%	124	12,6%

t0: Aufnahme; t1: Entlassung. Abkürzungen: EDR: ECG Derived Respiration; HF: High Frequency power in ln(ms²); HL: Hautleitfähigkeit in µS; HT: Hauttemperatur in °C; RR: Mittlerer Abstand zwischen zwei RR-Intervallen in ms, RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences; SDRR: Standardabweichung des Abstands zwischen 2 RR-Intervallen, VRS: Visuelle Rating Skala.

Anhang 2 – Imputationsstatistik Per Protocol Analyse

	t0								t1								N %	
	Baseline		Inklusion		Exklusion		Recovery		Baseline		Inklusion		Exklusion		Recovery			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
RR	12	13,0%	8	8,7%	6	6,5%	8	8,7%	10	10,9%	9	9,8%	5	5,4%	11	12,0%	69	9,4%
SDRR	12	13,0%	8	8,7%	6	6,5%	8	8,7%	10	10,9%	9	9,8%	5	5,4%	11	12,0%	69	9,4%
RMSSD	12	13,0%	8	8,7%	6	6,5%	8	8,7%	10	10,9%	9	9,8%	5	5,4%	11	12,0%	69	9,4%
HF	12	13,0%	8	8,7%	6	6,5%	8	8,7%	10	10,9%	9	9,8%	5	5,4%	11	12,0%	69	9,4%
EDR	12	13,0%	8	8,7%	6	6,5%	8	8,7%	10	10,9%	9	9,8%	5	5,4%	11	12,0%	69	9,4%
HL	2	2,2%	2	2,2%	2	2,2%	2	2,2%	3	3,3%	3	3,3%	3	3,3%	3	3,3%	20	2,7%
HT	1	1,1%	1	1,1%	1	1,1%	1	1,1%	3	3,3%	3	3,3%	3	3,3%	3	3,3%	16	2,2%
	Beginn		Baseline		Stress		Recovery		Beginn		Baseline		Stress		Recovery			
VRS	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

t0: Aufnahme; t1: Entlassung. Abkürzungen: EDR: ECG Derived Respiration; HF: High Frequency power in ln(ms²); HL: Hautleitfähigkeit in µS; HT: Hauttemperatur in °C; RR: Mittlerer Abstand zwischen zwei RR-Intervallen in ms, RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences; SDRR: Standardabweichung des Abstands zwischen 2 RR-Intervallen, VRS: Visuelle Rating Skala.