

**Autonome Dysfunktion bei Patientinnen mit
Anorexia nervosa im Vergleich mit
gesunden Probanden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Kipphan, Sarah Carola

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Enck

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Heinle

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Grundlagen der Erkrankung	1
1.1.1 Geschichtlicher Überblick	1
1.1.2 Epidemiologie	3
1.1.3 Ätiologie	4
1.1.4 Diagnose	5
1.1.5 Psychische Befunde	8
1.1.6 Körperliche Befunde	8
1.1.7 Kardiovaskuläre Komplikationen	9
1.1.8 Folgeschäden	10
1.1.9 Komorbiditäten	10
1.1.10 Verlauf und Prognose	11
1.1.11 Therapie	12
1.2 Das autonome Nervensystem	14
1.2.1 Aufbau, Bestandteile, physiologische Grundlagen	14
1.2.2 Parasympathikus und Sympathikus	15
1.2.3 Die autonome Innervation des Herzens und der Gefäße	16
1.2.4 Die autonome Blutdruckregulation: der Barorezeptorenreflex	17
1.3 Die autonome Funktionstestung	18
1.3.1 Historisches	18
1.3.2 Die autonomen Funktionstests	20
1.3.2.1 Die respiratorische Sinusarrhythmie	21
1.3.2.2 Valsalva-Manöver	22
1.3.2.3 Orthostase-Manöver	23
1.3.2.4 Mentale Stresstests	24
1.3.3 Frequenzbereichsanalyse der Herzratenvariabilität	24
1.4 Fragestellung	26
1.4.1 Hypothese 1	26
1.4.2 Hypothese 2	27
1.4.3 Hypothese 3	27
1.4.4 Hypothese 4	27
2. Material und Methoden	28
2.1 Beschreibung der Stichproben	28
2.1.1 Patienten	28
2.1.2 Probanden	28
2.1.3 Matching	29
2.1.4 Mögliche Einflussfaktoren	29
2.1.4.1 Nebendiagnosen	29
2.1.4.2 Medikamente	29
2.1.4.3 Noxenanamnese	30
2.1.4.4 Sportliche Aktivität	30
2.2 Der Task Force® Monitor	31
2.3 Testdurchführung	31
2.3.1 Instruktion der Probanden bzw. Patienten	31
2.3.2 Untersuchungsablauf	32
2.3.2.1 Ruhewerte	33
2.3.2.2 Der metronomische Atemversuch	33

2.3.2.3 Farb-Wort-Interferenztest Stroop	33
2.3.2.4 Rechentest	34
2.3.2.5 Valsalva-Manöver	34
2.3.2.6 Orthostase-Test	34
2.3.3 Fragebögen	35
2.3.3.1 Fragebogen der Basisdokumentation Psychosomatische Grundversorgung (BaDo)	35
2.3.3.2 Perceived Stress Questionnaire (PSQ 4)	35
2.3.3.3 Fragebogen zum Essverhalten (FEV)	36
2.3.3.4 Fragebogen zum Körperbild (FKB-20)	37
2.3.3.5 Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2)	37
2.4 Statistische Analyse	39
2.4.1 Ausreißer-Analyse	39
3. Ergebnisse	40
3.1 Auswertung der Fragebögen	41
3.1.2 FKB-20	42
3.1.3 PSQ-4	43
3.1.4 FEV	44
3.1.5 EDI	44
3.2 Auswertung der physiologischen Parameter	46
3.2.1 Hypothese 1 - Vitalparameter	46
3.2.2 Hypothese 2 – Herzratenvariabilität	51
3.2.3 Weitere statistische Analysen	52
4. Diskussion	55
4.1 Der aktuelle Stand der Forschung	55
4.2 Psychometrische Messungen	61
4.2.1 BaDo	62
4.2.2 PSQ 4	63
4.2.3 FKB-20	63
4.2.4 FEV	64
4.2.5 EDI-2	64
4.2.6 Kritische Einschätzung der Ergebnisse der psychometrischen Messungen ..	65
4.3 Kardiovaskuläre Messungen	66
4.3.1 Herzfrequenz und Blutdruck	66
4.3.2 Herzratenvariabilität	67
4.3.3 Kritische Einschätzung	67
4.4 Ausblick	72
5. Zusammenfassung	74
6. Erklärung zum Eigenanteil	76
7. Literaturverzeichnis	77
8. Anhang	88
8.1 Match-Partner	88
9. Danksagung	89

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Auswertung BaDo: Gruppenmittelwerte für Patientinnen und Probanden ...	41
Abb. 2: Auswertung FKB-20: Mittelwerte und Standardabweichungen	42
Abb. 3: Auswertung PSQ: Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen	43
Abb. 4: Auswertung FEV: Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen	44
Abb. 5: Auswertung EDI: Gruppenmittelwerte und Standardabweichung	45
Abb. 6 : Vergleich der Ruhewerte, Mittelwerte mit Standardabweichung.....	46
Abb. 7: Vergleich RSA1, Mittelwerte mit Standardabweichung	46
Abb. 8: Vergleich RSA2, Mittelwerte mit Standardabweichung	47
Abb. 9: Vergleich Stroop1, Mittelwerte mit Standardabweichung.....	47
Abb. 10: Vergleich Stroop2, Mittelwerte und Standardabweichungen	48
Abb. 11: Vergleich Rechentest, Mittelwerte mit Standardabweichung	48
Abb. 12: Vergleich Orthostase, Mittelwerte mit Standardabweichungen.....	49
Abb. 13: Ruhephase nach Orthostase, Mittelwerte mit Standardabweichungen	49
Abb. 14: Herzfrequenzverlauf während des Testdurchlaufs	50
Abb. 15: Normalisierte LF- und HF-Komponente in %, Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen.....	52
Abb. 16: Korrelation zwischen normalisierter HF-Komponente der HRV in % in Korrelation zum BMI in kg/m ²	53
Abb. 17: normalisierte HF- und LF-Komponente in %, Ruhewerte	54
Standardabweichung und Mittelwerte	54

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Diagnosekriterien Anorexia nervosa nach ICD 10	7
Tab. 2: Diagnosekriterien Anorexia nervosa nach DSM IV	7
Tab. 3: Studien- und Kontrollgruppe	30
Tab. 4: Untersuchungsablauf.....	32
Tab. 5: Ergebnisse EDI.....	45
Tab. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen	51
Tab. 7: statistischen Größen des t-Tests für unabhängige Stichproben	51
Tab. 8: Mittelwerte mit Standardabweichungen für die HF- und LF-Komponenten ..	54
Tab. 9: Matchpartner mit verwendeten Matchkriterien: Alter und BMI in kg/m	88

Abkürzungsverzeichnis

AN	Anorexia nervosa
ANS	Autonomes Nervensystem
BaDo	Fragebogen der Basisdokumentation Psychosomatische Grundversorgung
BMI	Body Mass Index
df	Degree of freedom (dt.: Freiheitsgrad)
dBP	Diastolischer Blutdruck
EDI	Eating Disorder Inventory
EKG	Elektrokardiogramm
FEV	Fragebogen zum Essverhalten
FKB 20	Fragebogen zum Körperbild
HF	High Frequency (Hochfrequenzband der Herzratenvariabilität)
HN	Hirnnerv
HR	Herzfrequenz
HRV	Herzraten- bzw. Herzfrequenzvariabilität
LF	Low Frequency (Niedrigfrequenzband der Herzratenvariabilität)
mBP	Mittlerer Blutdruck
PSQ	Perceived Stress Questionnaire
RRI	Blutdruckintervall
sBP	Systolischer Blutdruck
SIAB	Strukturiertes Inventar für anorektische und bulimische Essstörungen
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der Erkrankung

1.1.1 Geschichtlicher Überblick

Das zwanzigste Jahrhundert stand ganz im Zeichen des medizinischen Fortschritts und der Erforschung „neuer“ Krankheitsbilder. Zunächst als exotische Erkrankungen betrachtet, wuchsen sie sich jedoch zu einem immer größer werdenden Problem für das Gesundheitssystem aus, wie man etwa am Beispiel HIV sehen kann. Auch Störungen des Essverhaltens fanden so seit Anfang der siebziger Jahre zunehmend ihren Weg in Praxen und Kliniken. Kaum mehr aus dem heutigen Klinikalltag wegzudenken sind die Folgen und Komplikationen starken Übergewichts; betrachtet man unsere Gesellschaft, so wird diese Patientengruppe in Zukunft eher noch wachsen.

Aber auch das andere Extrem der Essstörungen rückte vor allem in den letzten Jahrzehnten vermehrt in den Fokus der Öffentlichkeit, nicht zuletzt durch das von den Medien propagierte weibliche Schönheitsideal, welches in gravierendem Gegensatz zu dem doch mittlerweile fast als normal geltenden Übergewicht vieler Menschen steht.

So wurden 1979 die Diagnosekriterien der Bulimia nervosa formuliert, die durch Essanfälle mit nachfolgenden kompensatorischen Maßnahmen charakterisiert ist, die Patient/-innen weisen aber meist ein normales Gewicht auf. Auch wenn bulimisches Verhalten bereits davor bekannt war, nahm die Anzahl der Patient/-innen mit dieser Diagnose danach sprunghaft zu. In den neunziger Jahren folgte die Binge Eating Disorder, die ebenfalls mit Essanfällen einhergeht, bei der Kompensationsmechanismen jedoch unterbleiben. Dies hat einen meist exzessiven Anstieg des Körpergewichts der Betroffenen zur Folge (47).

Wie passt nun aber die Anorexia nervosa in dieses Bild? Ist auch sie eine eher „neue“ Krankheit, vielleicht sogar „wohlstandsgemacht“, beeinflusst von der heutigen Gesellschaft?

Die Geschichte der Magersucht reicht bis ins Mittelalter und sogar noch weiter in die Zeiten des alten Griechenlands und des alten Roms zurück (90).

Zwischen dem 13. und 16. Jahrhundert war Nahrungsverzicht unter Frauen ein weit verbreitetes Phänomen, man betrachtete solche Frauen als „Wunderfrauen“, ja sogar als Heilige, die mit dieser besonders asketischen Lebensweise ihren Weg zu Gott fanden. Für Frauen dieser Epoche war das asketische Hungern der einzige Weg, sich von der Sünde zu befreien; nicht von ungefähr findet man Gefräßigkeit und Völlerei als fünfte unter den sieben Todsünden in der

2 Einleitung und Fragestellung

Lehre der katholischen Kirche – möglicherweise spielt hier auch ein Symptom des Hungerns eine Rolle – die Amenorrhoe. Sie galt als Zeichen, dass die Frau nun auch innerlich von der „Sünde“ gereinigt war, die laut christlichem Glauben dem weiblichen Körper innewohnte (8, 106).

Schließlich wurde im 17. Jahrhundert die Wissenschaft auf die Nahrungsabstinenz aufmerksam. Hier wurden erste Fälle der Anorexie aus medizinischer Sicht beschrieben, und nach Ausschluss organischer Faktoren wurde eine „nervöse“ bzw. psychische Störung als Krankheitsursache angenommen (90).

Schließlich legten im ausgehenden 19. Jahrhundert zeitgleich der englische Arzt Sir William Gull und der ebenso bekannte Franzose Charles Lasègue die entscheidenden Publikationen zum Thema Anorexia nervosa vor (Gull, W.W.: Anorexia nervosa, 1873, und Lasègue E.C.: L'anoréxie hysthérique 1873). Sie erkannten erstmals den Krankheitswert, den das bewusste Verweigern von Nahrung mit sich brachte, und prägten auch den Begriff Anorexia nervosa. Frei lässt sich dies als „nervös bedingte Appetitlosigkeit“ übersetzen, was jedoch den Kern des Krankheitsbildes nicht ganz trifft, steht doch vielmehr die „Magersucht“ im Vordergrund. Dennoch fand dieser Begriff seinen Weg in den medizinischen sowie auch den alltäglichen Sprachgebrauch.

Die tatsächliche Ätiologie der Krankheit führte im 20. Jahrhundert zu kontroversen wissenschaftlichen Diskussionen. So gelang dem Pathologen Simmonds 1914 der Nachweis eines ähnlichen Krankheitsbildes, das aber auf eine Unterfunktion der Hypophyse zurückzuführen ist (Simmonds, M.: Ueber embolische Prozesse in der Hypophysis, 1914).

Das mittlere 20. Jahrhundert stand im Zeichen der Psychoanalyse. Unterschiedliche intrapsychische Krankheitsauslöser wurden diskutiert, unter anderem eine Störung des Ich-Erlebens in frühester Kindheit, die in einer gestörten Suche nach der eigenen Identität und schließlich in der Magersucht enden (Bruch, H.: „Das verhungerte Selbst“, 1994). Andere Autoren beschreiben die Anorexie als eine Art Abwehrhaltung gegen das Erwachsenwerden (8, 90, 106). Dieses über die Jahrhunderte gesammelte Wissen führte zu unserem heutigen Verständnis des Krankheitsbildes Anorexia nervosa. Wir wissen mittlerweile, dass einem so vielschichtigen und komplexen Krankheitsbild nur eine multifaktorielle Genese zugrunde liegen kann, die individuell im jeweiligen Fall analysiert werden muss.

1.1.2 Epidemiologie

Besonders in den letzten Jahrzehnten wurde das Krankheitsbild der Anorexia nervosa vermehrt ins Blickfeld der Öffentlichkeit gerückt, nicht zuletzt durch ein zunehmendes Auftreten in den Medien.

Ob diese wachsende Präsenz in den Medien aber gleichbedeutend mit einer steigenden Inzidenz der Erkrankung ist, wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. Neuere Studien kommen nun eher zu dem Schluss, dass die Inzidenz auch in den letzten Jahren konstant geblieben ist, allerdings mit einem relativ höheren Risiko für das weibliche Geschlecht; besonders gefährdet ist die Altersgruppe der 10- bis 19-Jährigen. Das Ansteigen der Patientenzahlen wird darauf zurückgeführt, dass in den letzten Jahrzehnten häufiger von Patient/-innen selbst Hilfe gesucht wurde und sich Screening- und Diagnosemethoden verbessert haben (25, 48). Insgesamt sind die Inzidenzzahlen aber auf lange Sicht gesehen konstant und unterliegen nur kurzfristigen Schwankungen (71).

Heute geht man von einer Inzidenz von ca. 19 erkrankten Frauen und zwei erkrankten Männern pro 100.000 Menschen aus. Insbesondere zeigt sich seit den 1970ern eine steigende Tendenz in der Altersgruppe der 15- bis 24-Jährigen. Im Ganzen betrachtet, sind Essstörungen ein eher seltenes Krankheitsbild, werden aber unter heranwachsenden Mädchen und jungen Frauen durchaus häufiger beobachtet. Die Prävalenz schwankt hier je nach Autor zwischen 0,3 und 7 Prozent (23, 33, 48, 49, 116). Einzelne Symptome, so genannte subsyndromale Fälle, können in der Risikogruppe aber bei bis zu 20% beobachtet werden (131).

Was die Verbreitung betrifft, sind fast ausschließlich die westlichen Wohlstandsgebiete betroffen. Während man früher davon ausging, dass Anorexia nervosa häufiger die höheren Gesellschaftsschichten betrifft, weiß man heute, dass das Krankheitsbild quer durch das sozioökonomische Spektrum in allen Schichten repräsentiert ist (42).

Auch zur Mortalität der Anorexia nervosa gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Sicher scheint aber, dass sie eine der höchsten Mortalitäten unter den psychiatrischen Krankheitsbildern hat. Eine Analyse von über 100 Studien aus dem Jahr 2003 ergab eine Mortalität von 0,5 Prozent, im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das eine um den Faktor 10 erhöhte standardisierte Mortalitätsrate. Weiterhin erreichten 46,9 Prozent der Erkrankten eine vollständige Genesung, 33,5 Prozent immerhin eine Verbesserung des Zustandes und 20,8 Prozent entwickelten einen chronischen Krankheitszustand (114, 130).

4 Einleitung und Fragestellung

1.1.3 Ätiologie

Heute weiß man, dass es sich bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Magersucht um ein multifaktorielles Geschehen handelt. So konnten mehrere Einfluss- und Risikofaktoren für die Krankheitsentstehung identifiziert werden. Hierzu zählen soziokulturelle Faktoren, vermittelt über Medien und Umgebung. Eine Welt, die Nahrung im Überfluss hat, propagiert hier ein Ideal körperlicher Schlankheit, das besonders für Frauen mit Erfolg und Schönheit assoziiert wird. Auch eine genetische Disposition wird diskutiert. So zeigten Zwillingsstudien eine hohe Konkordanz bei eineiigen Zwillingen. Die Wahrscheinlichkeit lag hier im Schnitt bei 44%, dass beide eineiige Zwillinge an Magersucht erkranken – im Gegensatz zu 12,5% bei zweieiigen Zwillingspaaren (10, 58).

Auch spielen individuelle Belastungen eine Rolle. Die Adoleszenz stellt hohe Anforderungen an die Heranwachsenden; Magersüchtige versuchen sich durch ihr Essverhalten zu beweisen, dass sie eben diesen Teil ihres Lebens kontrollieren können. Besonders belastende Ereignisse können begünstigend wirken, wie der Tod naher Angehöriger oder auch sexueller Missbrauch – jedoch kommt dies bei Anorektikern nicht häufiger vor als bei anderen psychischen Störungen. Auf Organebene werden unterschiedliche Störungen der neuroendokrinen Achsen diskutiert. Das vom Hypothalamus sezernierte Serotonin scheint eine entscheidende Rolle zu spielen. Weiterhin zählen hierzu auch Ungleichgewichte von peripheren Hormonen und Substanzen, die das Essverhalten und Sättigungsgefühl regulieren. So konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit AN signifikant niedrigere Leptin-Plasmaspiegel aufweisen. Diese hormonähnliche Substanz ist für ein zentral vermitteltes Sättigungsgefühl verantwortlich (82).

Weiter unterscheidet man heute zwei Subtypen der AN: den restriktiven Typ und den Binge-Eating-/Purging-Typ. Der restriktive Typ zeichnet sich durch reine Kontrolle des Essverhaltens durch Reduktion der Nahrungszufuhr und Vermeiden bestimmter Nahrungsmittel, die besonders viel Fett und Zucker enthalten, aus. Beim Binge-Eating-/Purging-Typ wird die Gewichtsreduktion zusätzlich durch regulierende Maßnahmen unterstützt. Hierzu zählen Substanzmissbrauch von Laxantien, Appetitzüglern oder Diuretika, weitergehende abführende Maßnahmen bis hin zum Selbst-Klistieren, exzessives Sporttreiben und selbstinduziertes Erbrechen. Außerdem beobachtet man eine erhöhte Impulsivität in Persönlichkeit und Verhalten, die sich in Selbstverletzungen, Suchtmittelmissbrauch etc. zeigen kann (33, 36).

Nichtsdestotrotz gab und gibt es über die Zeit verschiedene Erklärungsmodelle. Das psychodynamische Modell vertrat eine Triebtheorie. Gerade zu Beginn oder in der Pubertät wird die genitale Sexualität auf Oralität verschoben, aufkeimende sexuelle Wünsche und Triebe werden somit vermieden. Vielmehr noch wird das „Ausreifen“ der Sexualität ganz verhindert, da durch den extremen Gewichtsmangel der normale Pubertätsablauf gestört wird und es so nicht oder nur verzögert zur Ausbildung von z. B. den sekundären Geschlechtsmerkmalen kommt.

Objektbeziehungstheoretisch kann die Anorexie auch als ein Ringen um Autonomie der Betroffenen verstanden werden. Gerade bei den überangepassten Magersüchtigen erscheint eine erfolgreiche Kontrolle des Essverhaltens und des Gewichts als eine Möglichkeit, die inneren und äußeren Konflikte, die die Pubertät mit sich bringt, zu bewältigen und sich so die Kontrolle über den eigenen Körper zu erhalten (47).

1.1.4 Diagnose

Die Anorexia nervosa zeichnet sich durch ausgeprägtes selbstinduziertes Untergewicht aus. Hiervon spricht man bei einem Gewicht kleiner als 85% des für Alter und Körpergröße zu erwartenden Gewichts bzw. einem Body Mass Index unter $17,5 \text{ kg/m}^2$. Für die Diagnose nach DSM IV und ICD 10 müssen bestimmte Voraussetzungen neben dem geringen Körpergewicht erfüllt sein. Laut ICD 10 muss der Gewichtsverlust durch das Vermeiden von hochkalorischer Nahrung selbst herbeigeführt sein, zusätzlich muss noch eines oder mehrere der Kriterien „selbstinduziertes Erbrechen oder Abführen“, „übertriebene körperliche Aktivität“ oder der „Gebrauch von Appetitzüglern und/oder Diuretika“ erfüllt sein. Auch sollte eine Körperschemastörung vorliegen. Die endokrinologische Störung aufgrund des Untergewichts manifestiert sich bei den meisten Frauen als sekundäre Amenorrhoe, bei Erkrankungsbeginn vor der Pubertät bleibt die Menarche aus, und es kommt nicht zur normalen pubertären Entwicklung. Bei Männern, die aber sehr viel seltener betroffen sind, kommt es zu Potenzstörungen und Libidoverlust (28).

Die Kriterien nach DSM IV bewerten neben dem geringen Körpergewicht vor allem psychologische und psychiatrische Aspekte. Hierzu zählen eine große Angst vor Gewichtszunahme, die strikte Kontrolle der Nahrungsaufnahme und eine Körperschemastörung, die sich vor allem in der Verleugnung der eigenen Krankheit und einem übertriebenen Einfluss des Gewichts auf die Selbstbewertung zeigt. Die Amenorrhoe ist auch hier ein Diagnosekriterium.

6 Einleitung und Fragestellung

Außerdem werden die zwei Subtypen der Anorexia nervosa unterschieden. Anorexia nervosa vom restriktiven Typ ist durch den bloßen Verzicht auf Nahrung gekennzeichnet, insbesondere hochkalorische Nahrungsmittel werden vermieden.

Bei der Anorexia nervosa vom Purging-Typ weisen die Patientinnen – ähnlich den Bulimikerinnen - Heißhungerattacken und Essanfälle auf. Kompensatorisch kommt es zu Verhaltensweisen wie selbstinduziertem Erbrechen, übertriebener sportlicher Aktivität und dem Missbrauch von Abführ – oder Entwässerungsmitteln, um einer Gewichtszunahme entgegen zu wirken. Unterscheidungsmerkmal zur Bulimie ist hier das stark verminderte Körpergewicht (1).

In der neuesten Auflage des ICD 10, die in Deutschland am gebräuchlichsten ist, wurde diese Differenzierung übernommen (F 50.00 bzw. F50.01).

Abgrenzen muss man jegliche Art von organischer und psychischer Störung, die eine Abnahme des Körpergewichts nach sich ziehen kann. An psychischen Krankheitsbildern kommen die depressive Esshemmung, Brechneurosen, verminderte Nahrungsaufnahme bei Borderline-Störungen und Wahnbildungen im Rahmen von Schizophrenien als Gründe für ein verändertes Essverhalten in Betracht.

An somatischen Erkrankungen müssen konsumierende Erkrankungen wie Malabsorptionssyndrome (z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie oder Nahrungsmittelunverträglichkeiten), Infektionserkrankungen (insbesondere Tuberkulose und HIV) und Malignome – insbesondere Hirntumore, die Einfluss auf zentrale Regionen, die das Essverhalten steuern, nehmen können – ausgeschlossen werden. Besonders wichtig ist eine ausführliche internistische Diagnostik bei spätem Krankheitsbeginn und Verdacht auf endokrinologische Erkrankungen.

Diagnosekriterien Anorexia nervosa nach ICD 10
<ul style="list-style-type: none"> • Tatsächliches Körpergewicht mindestens 15 % unter dem zu erwartenden Gewicht oder BMI von 17,5 oder weniger (bei Erwachsenen) • Der Gewichtsverlust ist selbst herbeigeführt durch Vermeidung von hochkalorischer Nahrung und zusätzlich mindestens eine der folgenden Möglichkeiten: <ul style="list-style-type: none"> • selbstinduziertes Erbrechen • selbstinduziertes Abführen • übertriebene körperliche Aktivität • Gebrauch von Appetitzüglern und/oder Diuretika • Körperschemastörung in Form einer spezifischen psychischen Störung • Endokrine Störungen, bei Frauen manifestiert als Amenorrhö, bei Männern als Libido- und Potenzverlust • Bei Beginn der Erkrankung vor der Pubertät ist die Abfolge der pubertären Entwicklung gestört (Wachstumsstopp, fehlende Brustentwicklung) <p>Subtypen: Restriktiver (Nonpurging-) Typ: Anorektische Episode mit exzessivem Hungern oder übermäßiger körperlicher Betätigung, jedoch ohne selbst induziertes Erbrechen, ohne Missbrauch von Laxanzien oder Diuretika. Bulimischer (Purging-) Typ: Mit selbsterbeigeführtem Erbrechen oder Missbrauch von Laxanzien oder Diuretika.</p>

Tab. 1: Diagnosekriterien Anorexia nervosa nach ICD 10

Diagnosekriterien Anorexia nervosa nach DSM IV
<p>Niedriges Körpergewicht, weniger als 85 % des zu erwartenden Gewichts</p> <ul style="list-style-type: none"> • Große Angst vor Gewichtszunahme • Strikte Kontrolle der Nahrungsaufnahme • Körperschemastörung: <ul style="list-style-type: none"> • Übertriebener Einfluss des Gewichts auf die Selbstwertung • Krankheitsverleugnung • (nur bei Frauen) sekundäre Amenorrhö <p>Nach DSM-IV existieren zwei Unterkategorien der Anorexia nervosa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anorexia nervosa vom restriktiven Typus Sie zeichnet sich durch bloßes Verzicht auf Nahrung bzw. besonders hochkalorischer Nahrung aus. 2. Anorexia nervosa vom Purging-Typus: Durch kompensatorische Verhaltensweisen wie selbstinduziertes Erbrechen, Abführmittel oder Entwässerungsmittel wird der Kalorienaufnahme entgegengewirkt. Dabei ist ein deutlicher Gewichtsverlust zu beobachten.

Tab. 2: Diagnosekriterien Anorexia nervosa nach DSM IV

Um Essstörungen zu erkennen, stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung. Als erste und wichtigste sollten eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden. Außerdem stehen standardisierte semistrukturierte Interviews zur Verfügung, wie die „Eating Disorder Examination“ (EDE bzw. EDI in der deutschen Version), sowie verschiedene Fragebögen, die auf Selbstauskünften der Patient/-innen beruhen. Zu nennen sind hier der „Fragebogen zum Körperbild“ (FKB-20) und der „Fragebogen zum Essverhalten“ (FEV). Sowohl EDI als auch die anderen drei Fragebögen wurden in unserer Studie verwendet. Vorteile sind die schnelle und einfache Durchführbarkeit.

8 Einleitung und Fragestellung

1.1.5 Psychische Befunde

Wie bereits erwähnt, treten zwei Subtypen der Anorexia nervosa auf. Der restriktive Typ macht etwa die Hälfte der Fälle aus und ist eindeutig von der Bulimia nervosa abgegrenzt, da hier kein Purging oder Binge-Eating beobachtet werden. Der Binge-Eating-/Purging-Typ der Anorexia nervosa zeigt starke Ähnlichkeiten zur Bulimia nervosa, ist hiervon aber eindeutig durch das geringe Körpergewicht abgegrenzt.

Beiden gemeinsam ist das Vorliegen einer ausgeprägten Körperschemastörung, welche für das Krankheitsbild pathognomonisch ist. Weiterhin kommen Störungen der proprio- und interozeptiven sowie der emotionalen Wahrnehmung und ein durchdringendes Gefühl der eigenen Unzulänglichkeit vor. Besonders in den Anfangsstadien der Krankheit imponiert aber ein mangelndes Krankheitsgefühl, die Magersucht stärkt vielmehr das sonst schwache Selbstwertgefühl.

Ein weiteres zentrales Symptom sind gezügeltes Essverhalten sowie eine starke Angst vor Gewichtszunahme („Gewichtspobie“). Oft werden strenge Essensregeln und –rituale entwickelt, wann, wie viel und auf welche Weise die Patient/-innen Nahrung zu sich nehmen dürfen. Besonders „dickmachende“ Nahrungsmittel mit viel Fett und Zucker werden vermieden, im Extremfall nehmen Patientinnen nur zwischen 100 und 200 Kalorien am Tag zu sich (131).

1.1.6 Körperliche Befunde

Die körperlichen Befunde sind unmittelbare Folgen des pathologischen Essverhaltens und der kompensatorischen Maßnahmen, die zur Gewichtsreduktion ergriffen werden. Viele der Befunde sind dieselben, die auch bei starken Hungerzuständen beobachtet werden. Das an sich leicht zu erkennende Untergewicht wird aber von Patient/-innen oft durch weite Kleidung oder andere Maßnahmen kaschiert und kann somit oft erst spät entdeckt werden, wenn schon dramatische Gewichtsabnahmen auf bis zu 35 bis 40 kg Körpergewicht erfolgt sind (131).

Hinzu kommen noch die Folgen von selbstinduziertem Erbrechen und Substanzmissbrauch von Diuretika oder Laxantien. Als Folgen des extremen Untergewichts kommt es zu Haarausfall, Ödemen, Hypercholesterinämie, Hypothermie, Akrozyanose und Lanugobehaarung. Tritt die Krankheit vor oder während der Pubertät auf, kommt es zu verringertem Größenwachstum. Weitere generelle Folgen sind Muskelatrophien, die auch den Herzmuskel betreffen können, und eine geringe Körperfettmasse. Folgen des herbeigeführten Erbrechens

sind eine Speicheldrüsenschwellung (Sialadenose), Karies, Läsionen am Handrücken und Ösophagitis. Außerdem führt es zu einem Kalium-, Calcium- und Chlorverlust und kann schwere Elektrolytstörungen nach sich ziehen, die wiederum Herzrhythmusstörungen oder Osteoporose begünstigen können. Viele Patient/-innen sind an niedrige Kaliumserumspiegel adaptiert, langfristig kann die Elektrolytentgleisung aber auch zu Nierenschäden bis hin zur Dialysepflichtigkeit führen.

In einigen Fällen kommt es zu einer zerebralen Pseudoatrophie mit Erweiterung der Liquorräume und Reduktion der weißen und grauen Substanz (131).

Immer kommt es auch zu Störungen der endokrinologischen Regelkreise: Östrogen ist erniedrigt, die Serumwerte von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) entsprechen denen präpubertärer Mädchen; es kommt zu sekundärer Amenorrhoe bzw. einem Nichteintreten der Menarche bei präpubertären Patientinnen. Weiterhin kommt es zu einem erhöhten Cortisolspiegel aufgrund des Stresses durch die Mangelernährung sowie einer verlängerten Halbwertszeit des Cortisols (37). Ebenso beobachtet man eine Panzytopenie aller Blutzellreihen.

Häufig beobachtet man einen niedrigen Blutdruck und eine bradykarde Herzfrequenz, eine Niedervoltage im EKG sowie eine verlängerte korrigierte QT-Zeit. Bei kardialen Symptomen ist größte Vorsicht geboten, da etwa ein Drittel aller Todesfälle bei erwachsenen Magersüchtigen kardiale Ursachen haben, weshalb an dieser Stelle auch besonderer Wert auf die Darstellung dieser Komplikationen gelegt werden soll (36).

Mit einer Gewichtszunahme sind jedoch die meisten dieser Folgesymptome vollständig reversibel (131).

1.1.7 Kardiovaskuläre Komplikationen

Das Herz-Kreislauf-System betreffende Komplikationen und Spätfolgen sind für den Großteil der Todesfälle unter Anorektikern verantwortlich – abgesehen von Suizid, welcher, auf die Lebenszeit gesehen, die größte Zahl der Todesfälle ausmacht. Zahlreiche Studien haben die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen untersucht, sowohl für erwachsene als auch für heranwachsende Patient/-innen (87). Sogar bei nur kurzer Erkrankungsdauer entstehen funktionelle und strukturelle kardiale Veränderungen, größtenteils sind sie aber mit einer Gewichtszunahme reversibel (81). Am häufigsten beobachtet man EKG-Veränderungen wie eine Sinusbradykardie, Niedervoltage und verlängerte QT-Intervalle (88). Ebenso häufig sind orthostatische Hypotension und erhöhter

10 Einleitung und Fragestellung

vagaler Tonus (41, 92). An strukturellen Veränderungen beobachtet man echokardiographisch eine verminderte kardiale Kontraktilität, gehäuft tritt ein Mitralklappenprolaps bei jedoch erhaltener Herzfunktion auf, sowie eine Reduktion der linksventrikulären Wanddicke und –masse durch Reduktion der kardialen Muskelmasse; gelegentlich beobachtet man auch systolische und diastolische ventrikuläre Dysfunktionen (26, 41, 81).

Vom heutigen Standpunkt der Forschung aus scheinen all diese Veränderungen jedoch nach einer Gewichtszunahme reversibel zu sein (81). Es ist dennoch wichtig, kardiale Komplikationen so früh wie möglich zu erkennen, da einige von ihnen – wie die Sinusbradykardie – ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod (85) aufweisen. Von besonderer Bedeutung ist dies auch im Hinblick auf das Refeeding-Syndrom, das bei zu schneller Gewichtszunahme auftritt und aufgrund von Elektrolytverschiebungen zu schwerwiegenden kardiovaskulären, neurologischen und hämatologischen Komplikationen führen kann (24). Zwingend geboten ist daher eine kontrolliert-stetige Gewichtszunahme unter engmaschiger Überwachung der Serumelektrolyte (80).

1.1.8 Folgeschäden

Eine der bedeutendsten Langzeitfolgen der Anorexia nervosa ist die Osteopenie bis hin zur Osteoporose (43, 55, 78, 79).

Bei Patient/-innen, die vor oder während der Pubertät erkranken, besteht die Möglichkeit eines verminderten Längenwachstums. Verantwortlich hierfür sind mehrere Hormonveränderungen aufgrund des Untergewichts: Niedrige Level der Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin, erhöhte Cortisolspiegel, niedrige Sexualhormone und Veränderungen in der Wachstumshormon-(GH)-Insulin-like-growth-Hormon-(IGF)-Achse. Studien bei Heranwachsenden mit Anorexia nervosa beschreiben, dass die erwartete Erwachsenengröße nicht erreicht wird (55).

1.1.9 Komorbiditäten

Häufig finden sich bei Essstörungen wie der Anorexia nervosa nebendiagnostisch andere psychiatrische oder psychosomatische Diagnosen. Hier gilt es zu beachten, ob diese Folgeerscheinungen oder Ursache der Mangelernährung sind, auch wenn es oft schwierig ist, herauszufinden, ob diese zusätzlichen psychiatrischen oder psychosomatischen Erkrankungen – insbesondere Persönlichkeitsstörungen – die Essstörung verursachen, aufrechterhalten oder sich

einfach nur daraus entwickelt haben.

Depressionen oder depressive Zustände werden häufig beschrieben, teilweise als Vorboten der Erkrankung. Insgesamt wird für Patienten mit Anorexia nervosa aber – je nach Autor - eine erhöhte Lifetime-Prävalenz zwischen 25 und 80 Prozent für ein depressives Major-Syndrom angegeben (42). Auch im Hinblick auf eine mögliche Differenzialdiagnose ist eine ausführliche Depressionsdiagnostik sinnvoll, da auch hierbei ein starker Gewichtsverlust auftreten kann. Häufig werden auch Angststörungen wie soziale Phobien beschrieben (57). Weiterhin werden zudem Persönlichkeitsstörungen beobachtet oder zumindest „klassische“ Persönlichkeitszüge. Bei Patient/-innen mit Anorexia nervosa dominieren meist zwanghafte und perfektionistische Persönlichkeitszüge. Die Betroffenen sind sehr erfolgsorientiert und äußerst selbstkritisch. Oft liegen eine Affektstarrheit, Verlust der emotionalen Ausdrucksfähigkeit und Kontaktstörungen mit sozialer Isolation vor, Partnerschaften sind selten (131). Auch über Zwangsstörungen und zwanghafte Persönlichkeitszüge wird häufiger berichtet (44, 45).

1.1.10 Verlauf und Prognose

Erste Studien zum Outcome Mitte der achtziger Jahre gingen noch davon aus, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen bulimischem und restriktivem Subtyp der Erkrankung gibt (121). Dieses Bild hat sich heute jedoch gewandelt. Ein Vergleich von insgesamt 119 Studien mit über 5.000 Patienten kam zu dem Ergebnis, dass die Anorexia nervosa nach wie vor ein Krankheitsbild mit hoher Mortalität und offener Prognose ist (114).

Die Mortalität liegt bei circa 0,5% pro Beobachtungsjahr und hat sich in den letzten fünfzig Jahren nicht wesentlich verändert. Etwa die Hälfte der Patient/-innen erreicht eine Vollremission, nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von sechs Jahren. Immerhin bei einem Viertel der Patient/-innen verbessert sich der Zustand, jedoch können hier noch Restsymptome der Essstörung beobachtet werden. Häufig kommt es bei diesen Patienten auch zu einer Verschiebung hin zu anderen psychischen Störungen. Nicht selten beobachtet man im Verlauf auch einen Übergang in eine Bulimia nervosa – umgekehrt beobachtet man dies aber nur vereinzelt (131). Etwa 10% der Krankheitsfälle verlaufen chronisch. Hier liegen meist schwerste psychische Störungen und ausgeprägte somatische Symptome vor (47).

Prognostisch konnten mehrere Faktoren ausgemacht werden, die für einen Rückfall und einen eher ungünstigen Verlauf sprechen. Über alle bisherigen

12 Einleitung und Fragestellung

Studien gemittelt, lag die Rückfallquote bei immerhin 30 Prozent, wobei die höchste Gefahr hierfür im ersten Jahr nach einer stationären Behandlung gegeben ist. Protektive Faktoren sind hierbei eine kurze Erkrankungsdauer, jüngeres Alter und ein gering ausgeprägtes Purging-Verhalten (27). Dagegen haben Patient/-innen mit einem hohen Drang zu exzessivem Sport und Bewegung ein höheres Risiko für einen Rückfall (115). Außerdem konnten noch zurückliegende Suizidversuche, bereits häufiger erfolgte Behandlungen und eine vermehrte Zwangssymptomatik als Risikofaktoren für einen Rückfall identifiziert werden (12). Außerdem erwies sich auch das Gewicht als Prädiktor für den weiteren Verlauf; so waren ein niedriges Gewicht bei Therapiebeginn ($\text{BMI} < 13$) und bei Therapieende ($\text{BMI} < 15,5$) mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Gleiches gilt für den bulimischen Subtyp, ein höheres Lebensalter bei Erkrankungsbeginn, eine lange Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn, prämorbidem Übergewicht und das Vorliegen zusätzlicher psychischer Störungen (131). Hingegen sprechen ein früher Erkrankungsbeginn – nicht jedoch ein präpubertärer - und eine gute soziale Integration für einen günstigen Verlauf (130).

1.1.11 Therapie

Zentrale somatische Ziele einer jeden Therapie bei Anorexia nervosa sind die Gewichtszunahme und das Verhindern von Komplikationen und Folgeschäden (47).

Erschwert wird dieser Therapieansatz meist durch die mangelnde Krankheitseinsicht der Patienten. Durchschnittlich dauert es vom Auftreten erster Symptome bis zum Beginn einer spezifischen Therapie bis zu sieben Jahre (131).

Wichtig ist daher immer eine psychotherapeutische Behandlung. Wenn möglich, sollte eine ambulante Therapie angestrebt werden. Diese kann bei kurzer Erkrankungsdauer weniger als sechs Monate und einem Gewicht mit einem Body Mass Index über 15 kg/m^2 , komplikationslosem Verlauf und hinreichend motivierten Patienten erfolgen. Wichtig sind neben der psychotherapeutischen Behandlung die Einbeziehung weiterer Therapieelemente und des sozialen Umfelds sowie Absprachen mit Hausärzten und weiteren Fachärzten für wöchentliches Wiegen und ggf. Blutuntersuchungen.

Bleibt nach sechs Monaten jedoch der Behandlungserfolg aus oder kommen erschwerende Faktoren wie ein niedriges Ausgangsgewicht oder eine unzureichende Gewichtszunahme oder sonstige Komplikationen kardialer oder metabolischer Art sowie psychiatrische Komorbiditäten wie Suizidalität hinzu, ist eine stationäre Akuttherapie indiziert. Dies ist ebenfalls der Fall bei instabilen

Zuständen wie einer Herzfrequenz kleiner 40bpm, einer Hypotonie kleiner als 80/50 mmHg und pathologischen Orthostasereaktionen mit Synkopen. Auch Kaliumwerte im Serum unter 3 mmol/l und zusätzliche Erkrankungen, die zu instabilen Zuständen führen können – wie akute Darminfekte mit massiver Diarrhoe – rechtfertigen eine Notfallaufnahme.

Gleiches gilt bei schwerwiegenden psychischen Komorbiditäten wie Depressionen mit Suizidalität, Substanzmissbrauch, selbstschädigendem Verhalten und Persönlichkeitsstörungen. Hier sollte die Aufnahme in einer spezialisierten Therapieeinrichtung erfolgen.

Man muss jedoch einräumen, dass aufgrund der starken Verleugnungstendenzen der Patient/-innen eine stationäre Therapie meist unumgänglich ist; diese Tendenzen stellen ja bereits ein Diagnosekriterium dar und machen eine ambulante Therapie mangels Einsicht in die eigne Erkrankung in der Regel unmöglich oder wenig Erfolg versprechend. Die meisten Patienten begeben sich erst bei erheblichem Untergewicht und dem Auftreten von Komplikationen in Behandlung, dies zudem oft nicht aus eigenem Antrieb, sondern durch äußeren Druck von Familie und sozialem Umfeld. Besonders Patienten mit Anorexia nervosa vom restriktiven Typ sehen häufig keine Notwendigkeit für eine Therapie, da der Leidensdruck gering ist.

Grundstein der Therapie sind die Gewichtszunahme, im besten Falle die Wiederherstellung des Idealgewichts, und die Behandlung der möglicherweise vorhandenen Komplikationen. Viele Komplikationen sind nicht auf die Psychopathologie der Essstörung zurückzuführen, sondern sind direkte Folge des Untergewichts. Für die Gewichtszunahme ist es essentiell, das gestörte Körperbild der Patientinnen zu normalisieren und wieder ein angemessenes Essverhalten herzustellen. Gefördert wird solch ein Verhalten durch Einbeziehung der Familie und des sozialen Umfelds. Sobald die Körperfunktionen stabil sind, wird eine intensivierete Psychotherapie begonnen. Leider gibt es bis heute nur eine geringe Zahl an wissenschaftlich gut fundierten Therapiestudien (32). Für Jugendliche konnte der Nutzen einer familienorientierten Therapie belegt werden. Dies muss aber nicht notwendigerweise die bessere Wirksamkeit beweisen, sondern kann auch nur Ausdruck der an sich schon günstigeren Prognose von jüngeren Erkrankten sein. Bei Erwachsenen finden die kognitive Verhaltenstherapie, psychodynamische Psychotherapie, die kognitiv-analytische Therapie und ebenfalls die familienorientierte Therapie Anwendung. Es gibt bisher keine Hinweise, dass eine Psychotherapieform einer anderen überlegen ist, wichtig ist ein multimodaler Ansatz mit Berücksichtigung des komplexen Krankheitsbildes.

14 Einleitung und Fragestellung

Für die Rückfallprophylaxe gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Pike (94) belegte aber 2003, dass die kognitive Verhaltenstherapie der Ernährungsberatung überlegen ist. Hier sind jedoch noch weitere Studien nötig.

Die medikamentöse Therapie hat allenfalls symptomatischen Charakter und kommt bei zusätzlichen Beschwerden wie Schlafstörungen oder akuter Depression zum Einsatz. Bisher konnte eine Studie mit einer begrenzten Stichprobe einen eventuellen Nutzen von Fluoxetin für die Rückfallprophylaxe nachweisen (56, 131), allerdings weist dieser Wirkstoff als Nebenwirkung Appetitverminderung bis hin zu Appetitlosigkeit auf, welche sich wiederum negativ auf Gewicht und Essverhalten auswirken könnten.

1.2 Das autonome Nervensystem

1.2.1 Aufbau, Bestandteile, physiologische Grundlagen

Das autonome Nervensystem hat eine zentrale Bedeutung für den menschlichen Körper und die Homöostase so gut wie aller Organsysteme. Nahezu jedes Organ ist davon innerviert und kann somit auch autonom reguliert werden.

Zentral im Gehirn sowie im Rückenmark und im peripheren Nervensystem ist es ebenso komplex ausgebildet wie das motorische und das sensible Nervensystem, mit dem Unterschied, dass es nicht der Willkür unterliegt, sondern weitestgehend unabhängig – „autonom“ – agiert. Während das somatische und das autonome System in der Peripherie funktionell getrennt sind, bestehen zentral zwischen beiden enge Verknüpfungen. Zu den zentralen Bestandteilen des autonomen Nervensystems zählen verschiedene Bereiche der Hirnrinde, des Zwischenhirns und des Hirnstamms. Das Zentrum der autonomen Regulation liegt im Hypothalamus, als übergeordnetes System fungieren das limbische System sowie thalamokortikale Bahnen, untergeordnet sind der Hirnstamm und das Rückenmark. Hier gibt es sowohl afferente (nach zentral laufende) als auch efferente (nach peripher führende) Verbindungen zur Integration und Modulation der autonomen Reflexbögen.

Diese Reflexbögen basieren vereinfacht auf einem afferenten Schenkel, der unter anderem Hautreize und Signale der Mechano- und Chemorezeptoren aus Lunge, Magen-Darm-Trakt, Gefäßsystem und Urogenitaltrakt nach zentral leitet. Die Reflexantwort über efferente Fasern erfolgt nach zentraler Verarbeitung in den vegetativen Zentren des ZNS und steuert dann die glatte Muskulatur, verschiedene Organe wie Augen, Lunge, Verdauungstrakt etc. und die Funktion des Herzens und der Drüsen (109, 128, 129).

1.2.2 Parasympathikus und Sympathikus

Das periphere autonome Nervensystem setzt sich aus zwei weitestgehend getrennten Anteilen zusammen, dem Sympathikus, zuständig für „Stressreaktionen“ (ergotrop) und dem Parasympathikus, zuständig für „Ruhe- und Erholungsreaktionen“ (trophotrop). Die dazugehörigen vegetativen Zentren liegen für den Sympathikus im Brust- und Lendenwirbelbereich, für den Parasympathikus im Hirnstamm und im Sakralmark. Von hier ziehen präganglionäre Axone in die Peripherie, wo sie in Ganglien auf postganglionäre Neurone umgeschaltet werden.

Die sympathischen präganglionären Neurone verlassen das Rückenmark in Höhe von Th1 bis L2 über die Vorderwurzel in myelinisierten Fasern und enden an den paravertebralen thorakalen und zervikalen Grenzstrangganglien für die Versorgung der Augen, des Herzens und der Lunge, sowie den prävertebralen viszeralen Ganglien, die die Motorik, die Sekretion und den Gefäßtonus der thorakalen, abdominalen und pelvinen Organe steuern. Die synaptische Übertragung erfolgt cholinerg auf die postganglionären Neurone, die wiederum die Zielorgane adrenerg erregen. Einzige Ausnahme hierbei bilden die Schweißdrüsen, bei denen sowohl die prä- als auch die postganglionäre synaptische Übertragung cholinerg erfolgt. Nach seiner Freisetzung diffundiert Acetylcholin durch den synaptischen Spalt und bindet an spezielle – nikotinsche oder muscarinerge – Rezeptoren, welche sich jeweils exogen durch Gabe dieser Substanzen stimulieren lassen.

Der postganglionäre Transmitter des Sympathikus ist Noradrenalin, an allen Organen mit Ausnahme der Schweißdrüsen. Noradrenalin vermittelt wiederum seine Wirkung über Katecholaminrezeptoren. Von diesen existieren an nahezu allen Organen zwei Typen, die Alpha- und Betarezeptoren. Diese wirken antagonistisch; entscheidend ist, die Wirkung welcher Rezeptoren am Effektororgan überwiegt. Zur zusätzlichen Modulation der Wirkung von Noradrenalin werden an den postganglionären Neuronen als Cotransmitter Adenosintriphosphat und Neuropeptid Y ausgeschüttet. Die Wirkung von Noradrenalin wird durch eine Wiederaufnahme des Transmitters in die postganglionären Neurone beendet; nur ein geringer Teil gelangt in die Blutbahn und wird in der Leber metabolisiert. Anders gestaltet sich das parasympathische System. Die Axone entstammen überwiegend dem Hirnstamm (Hirnnervenkerne III, VII, IX und X) und dem lateralen Sakralmark. Die wichtigsten Efferenzen führt der Nervus vagus aus seinen Kerngebieten im Hirnstamm zum Herzen, der Lunge und dem Gastrointestinaltrakt, im Sakralgebiet gelangen die Afferenzen über den Nervus pel-

16 Einleitung und Fragestellung

vicus zum Urogenitaltrakt. Hier liegen die Ganglien nahe den Zielorganen oder sogar innerhalb dieser. Die synaptische Übertragung erfolgt sowohl ganglionär als auch am Endorgan über cholinerge Neurone. Beendet wird die Wirkung durch den Abbau des Acetylcholins mittels eines speziellen Enzyms, der Acetylcholinesterase, die es in Acetat und Cholin spaltet und somit inaktiviert. Auch hier wirken Cotransmitter zur Modulation der Wirkung wie Enkephalin, Substanz P und weitere.

Eine Sonderstellung im autonomen Nervensystem nimmt das Nebennierenmark ein. Hierbei handelt es sich um eine Art Mischung aus Ganglion und Hormondrüse. Die präganglionären Axone des Sympathikus bewirken hier eine Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin direkt in die Blutbahn

Die überwiegende Anzahl der Organe ist sowohl sympathisch als auch parasympathisch innerviert, wobei die beiden Systeme antagonistisch – zum Beispiel am Herzen – oder synergistisch wie im Falle der Sexualorgane wirken. Der Sympathikus vermittelt mehrheitlich Effekte, die einer „Notfall-Aktivierung“ des Körpers entsprechen; daher wird der sympathische Wirkkomplex häufig als „Fight-or-Flight“-Reaktion bezeichnet. So bewirkt er einen Herzfrequenzanstieg, verengt die Gefäße, erweitert die Pupillen und verlangsamt die Darmtätigkeit. Zusammenfassend aktiviert der Sympathikus all jene Funktionen, die unter körperlichen Extremlleistungen die Homöostase aufrechterhalten.

Gegensätzlich hierzu wirkt der Parasympathikus, er bewirkt all jene Funktionen, die im Ruhezustand des Körpers aktiv sind, in denen keine Höchstleistungen erbracht werden müssen. So verlangsamt sich der Herzschlag, die Pupillen verengen sich und die Darmmotilität nimmt zu. Daher nennt man dies auch „Rest-and-Digest“-Reaktion. Sie dient der Regeneration und der Ruhephase des Körpers, der Stoffwechsel ist besonders aktiv, und Reserven werden aufgebaut. Unter physiologischen Bedingungen befinden sich beide Systeme stets im Gleichgewicht. Meist wechselwirken beide Systeme, um die Homöostase aufrecht zu erhalten. Im Folgenden wird näher auf die spezielle autonome Innervation des Herzens und der Gefäße eingegangen, da die Untersuchung der Herz-Kreislauf-Funktionen der essentielle Bestandteil dieser Studie war (69, 107, 109, 128, 129).

1.2.3 Die autonome Innervation des Herzens und der Gefäße

Das Herz ist unter Führung seines primären Schrittmachers – des Sinusknotens - weitestgehend autonom tätig. Jedoch unterliegt es, wie jedes Organ des Körpers, einer efferenten Innervation durch das vegetative Nerven-

system und kann somit auch durch dieses moduliert und seine Tätigkeit den aktuellen Bedürfnissen angepasst werden. Insbesondere werden die Herzfrequenz (Chronotropie), die Erregungsüberleitung zwischen Vorhöfen und Kammern (Dromotropie) und die Kontraktionskraft (Inotropie) vom autonomen Nervensystem beeinflusst.

Parasympathikus und Sympathikus wirken hier antagonistisch. Eine Erhöhung des Sympathikotonus hat ganz allgemein einen fördernden Effekt, eine Steigerung der parasympathischen Aktivität einen hemmenden Effekt auf die Herztätigkeit. Wie stark die jeweilige Wirkung aber im Speziellen ist, hängt auch von der Lokalisation der parasympathischen und sympathischen Innervation am Herzen ab.

Sympathische Fasern aus den oberen Thorakalsegmenten verteilen sich nach ihrer Umschaltung im sympathischen Grenzstrang als Nervi cardiaci gleichmäßig auf alle Herzabschnitte. Hingegen erfolgt die parasympathische Versorgung über Äste des Nervus vagus; die hier entspringenden Rami cardiaci erreichen aber lediglich die Vorhöfe und kaum die Ventrikel. So wird der rechte Vorhof und damit der Sinusknoten hauptsächlich vom rechten Nervus vagus versorgt; der linke Nervus vagus erreicht in erster Linie den AV-Knoten (119).

1.2.4 Die autonome Blutdruckregulation: der Barorezeptorenreflex

Der arterielle Barorezeptorenreflex ist von essentieller Wichtigkeit für die kardiovaskuläre Kurzzeitregulation. Es handelt sich um einen negativen Feedback-Mechanismus. Neben den Barorezeptoren im Carotissinus (auf Höhe der Carotidgabel) finden sich weitere im Aortenbogen. Die arteriellen Barorezeptoren in der arteriellen Ausflussbahn des Herzens nehmen die momentane mittlere Höhe und pulsatile Schwankungen des Blutdrucks wahr. Ändert sich zum Beispiel die Körperlage vom Liegen ins Stehen, reagieren die Barorezeptoren mit einer niedrigeren Entladungsfrequenz. Über den Nervus glossopharyngeus (IX. HN) und den Nervus vagus (X. HN) gelangt diese Information in zentrale Verarbeitungszentren im Hirnstamm. Über komplexe Modulationen gelangen so kardiovagale und sympathische Efferenzen zum Herzen. Hier bewirkt der Sympathikus eine Aktivierung (s.o.) mit Zunahme der Kontraktilität, Schlagfrequenz und des Schlagvolumens sowie eine Erhöhung des Tonus der peripheren Kapazitätsgefäße, wodurch venöse Reserven mobilisiert werden. Zeitgleich wird die vagale Aktivität reduziert, was ebenfalls einen Anstieg der Herzfrequenz bewirkt. Durch dieses komplexe Zusammenspiel wird die Aufrechterhaltung des Blutdrucks und somit die gesamte Homöostase gewährleistet (105, 109).

Analog zum Barorezeptorenreflex sind sämtliche autonomen Reflexbögen aufgebaut. Alle verfügen über einen afferenten Schenkel, bestehend aus einem Sensor, der sowohl Reize von innen, als auch von außen wahrnehmen kann und den zugehörigen afferenten, nach zentral führenden Nervenfasern; hier erfolgt die zentrale Verarbeitung und wird schließlich über efferente Bahnen zurück in die Peripherie zum jeweiligen Effektororgan geleitet. Wichtige zentrale Verarbeitungszentren liegen im Hirnstamm und den zahlreichen hypothalamischen Kerngebieten. An nahezu jeder dieser Stellen können Störquellen auftreten und somit zu Fehlregulationen führen (109).

1.3 Die autonome Funktionstestung

1.3.1 Historisches

Die reibungslose Funktion des autonomen Nervensystems ist essentiell für die Homöostase des Körpers und insbesondere für die Herz-Kreislauf-Funktion. Etabliert hat sich hierbei die Untersuchung von Herz- und Kreislaufparametern, weil sie mit einfachen Mitteln und in der Regel nicht-invasiv realisierbar ist (111). Für mehrere Krankheitsbilder wurden so schon autonome Funktionstests durchgeführt und prognostische Aussagen über den Krankheitsverlauf getroffen, so zum Beispiel für Patient/-innen nach Myokardinfarkt (65).

Wie bereits erwähnt, bestehen die autonomen Reflexbögen vereinfacht aus einer afferenten, einer zentral verarbeitenden und einer efferenten Komponente. Zur Prüfung eines Reflexbogens erfolgt also zunächst die Aktivierung der afferenten Komponente mit einem geeigneten Stimulus. Zur Beurteilung der autonomen Reflexantwort kann nun prinzipiell direkt die Nervenaktivität der autonomen Nerven gemessen werden. Üblich ist allerdings die indirekte Messung von Funktionsparametern der Effektororgane, wie zum Beispiel der Herzfrequenz. Wichtig hierbei ist, zu berücksichtigen, dass die Reflexbögen hochkomplex aufgebaut und sehr anfällig für innere und äußere Störfaktoren sind. Die autonome Funktionsprüfung sollte deshalb unter streng standardisierten Bedingungen durchgeführt werden. Zur genaueren Beurteilung ist die Abfolge einer Reihe verschiedener autonomer Funktionstests sinnvoll, die unterschiedliche Reflexbögen testen.

Der sympathische Barorezeptorenreflex wird durch Stimuli getestet, die den Baroreflex aktivieren und kompensatorisch zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck führen; ein Beispiel hierfür ist der Kipptischversuch (Lagewechsel vom Liegen in aufrechte Position).

Sympathische Efferenzen können durch mentale Stressreaktionen getestet wer-

den, ohne jedoch den Baroreflex zu aktivieren (arithmetischer Test oder Farb-Wort-Interferenztest, s.u.).

Zentrale Komponenten lassen sich durch die Messung von Hormonen (z.B. bei Hypoglykämie) und Neurotransmittern als Antwort auf spezielle Stimuli messen. Die parasympathischen Efferenzen lassen sich z. B. durch Carotismassage oder Gabe von Atropin beurteilen.

Neben Herzfrequenz und Blutdruck hat sich die Analyse der Herzfrequenz- oder Herzratenvariabilität als besonders vielversprechend erwiesen. Sie kann Auskunft über das parasympathische kardiale System geben (129).

Mittlerweile ist die Herzratenvariabilität (kurz: HRV aus dem Englischen: Heart Rate Variability) ein anerkanntes Mittel zur Beurteilung der autonomen Funktion (118). Erste klinische Untersuchungen, die dieses Verfahren verwendeten, wurden bereits Mitte der 1960er Jahre durchgeführt. In den 1970ern fanden erste bettseitige Tests zur Beurteilung einer diabetischen Neuropathie statt, indem die Veränderungen der R-R-Intervalle aufgezeichnet wurden – damals noch mittels EKG-Streifen und Lineal (30, 31).

Bereits seit 1978 ist bekannt, dass Patient/-innen mit niedrigen HRV-Werten ein höheres Mortalitäts-Risiko nach Myokardinfarkt haben (125).

Über die 1980er Jahre schließlich etablierte sich die Spektralanalyse, um die kardiovaskulären Parameter quantitativ zu erfassen (3).

Die Herzratenvariabilität kann über einen längeren Zeitraum (z.B. 24 Stunden) oder über einen kürzeren (Minuten – meist beobachtet man Intervalle von je fünf Minuten) aufgezeichnet werden. Allerdings ist die Auswertung bei 24-Stunden-Messungen schwierig. In der Regel werden die Versuchspersonen hier dazu angehalten, ihrem normalen Alltagsleben nachzugehen, das autonome Nervensystem beeinflussende Substanzen jedoch zu vermeiden (Koffein, Alkohol). Auch der normale zirkadiane Rhythmus sollte beibehalten werden, dieser ist jedoch retrospektiv nur ungenau zu beurteilen. Auch hängt das zuletzt beschriebene Versuchsverfahren stark von der Compliance der Teilnehmer ab, da es nicht unter standardisierten Laborbedingungen durchgeführt wird. Ein Vorteil ist jedoch, dass bei längerer Aufzeichnung auch kleinste Schwankungen erfasst werden können, was bei nur begrenzter Analyse über kürzere Zeitintervalle im Labor nicht möglich ist (73). Unter standardisierten Bedingungen im Labor kann man dagegen Umweltfaktoren weitestgehend ausschließen und dadurch besser vergleichbare Ergebnisse erreichen.

Die HRV unterliegt auch beim Gesunden physiologischen Schwankungen, so-

wohl in Ruhe als auch bei Bewegung. Sie ist dabei abhängig von der autonomen Modulation des Sinusknotens sowie von dessen intrinsischer Aktivität und wird humoral durch unterschiedliche Neurotransmitter beeinflusst. Sympathische und vagale Efferenzen des Hirnstamms wirken auf die Herzschlagperiode im Sinusknoten und modulieren diese. In der Medulla oblongata ansässige autonome Neuronenverbände fungieren als Regelzentren für die Atmung und den Kreislauf mit den jeweiligen pulmonalen und kardialen Rückkopplungsmechanismen. Diese Regelzentren werden wiederum im Vorderhirn moduliert und den aktuellen Bedürfnissen des Organismus angepasst. Zusätzlich wird die HRV aber auch von Körperlage, Alter, Geschlecht, dem aktuellen Trainingszustand sowie von durchgeführten Manövern wie dem Valsalva-Pressversuch beeinflusst, was man sich für diese hier vorliegende und viele andere Studien zunutze gemacht hat (69).

Die HRV ist bereits unter physiologischen Bedingungen repräsentativ für die aktuelle physische und psychische Belastungssituation des Körpers (50).

Die prognostische Bedeutung der HRV ist für viele Krankheitsbilder belegt, ihre klinische Bedeutung ist somit breit gestreut (51, 60, 69, 118). So gilt sie als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität von Patient/-innen nach Myokardinfarkt, und dies schon seit den späten 1980er Jahren (110).

Bei Herzkrankheiten ist der Zusammenhang zwischen mentalem Stress und einer verringerten HRV beschrieben, was für eine autonome Dysfunktion spricht und sich ungünstig auf die Prognose auswirkt (65).

Auch das Krankheitsbild der Anorexia nervosa wurde bereits im Hinblick auf diesen Zusammenhang untersucht, mit teils sehr widersprüchlichen Ergebnissen (74). Da es hierbei aber häufig zu kardialen Komplikationen kommt, vor allem durch tödlich verlaufende Herzrhythmusstörungen (13), scheint die HRV bei diesem Krankheitsbild möglicherweise ebenfalls ein wichtiger Prädiktor für die Mortalität zu sein.

Eine neue Studie aus dem Jahr 2014 geht auch auf die hormonelle Beeinflussung der HRV-Parameter durch orale Kontrazeptiva ein. Hier zeigt sich aber lediglich eine Tendenz, und weitere Untersuchungen werden nötig sein, um einen Einfluss dieser Medikamente auf das ANS und insbesondere die HRV zu bestätigen (124).

1.3.2 Die autonomen Funktionstests

Die unterschiedlichen Komponenten des autonomen Reflexbogens können mit verschiedenen Funktionstests oder auch einzelnen Phasen von Funktionstests

beurteilt werden. Im Folgenden werden die in unserer Studie angewandten Tests kurz skizziert. Für unsere Studie wurden nur solche Tests ausgewählt, die einfach und nicht-invasiv (keine Blutentnahmen etc.) durchzuführen und für die keine strenge Indikationsstellung notwendig waren (z.B. Atropingabe). Es wurde auf eine Testbatterie geachtet, die sowohl sympathische als auch parasympathische Komponenten beurteilt und ausreichend standardisiert durchführbar war, um eine gute Reproduzierbarkeit, Sensitivität und Spezifität zu gewährleisten (99).

1.3.2.1 Die respiratorische Sinusarrhythmie

Die respiratorische Sinusarrhythmie beruht auf einem an sich physiologischen Vorgang. Durch die veränderten Druckverhältnisse im Thorax nimmt die Herzfrequenz bei jeder Einatmung (Druckabfall) zu und bei jeder Ausatmung (Druckanstieg) ab. Durch forcierte regelmäßige Atmung, beispielsweise mit Hilfe eines Metronoms oder einer visuellen Anzeige, wird dieser Effekt verstärkt. Vermittelt wird dieser Effekt vorwiegend durch die Barorezeptoren und den kardiopulmonalen Reflex durch parasympathische Reflexbögen. Dies konnte dadurch bestätigt werden, dass eine Vagotomie oder eine Atropingabe, nicht jedoch die Gabe von Betablockern und die daraus resultierende sympathische Blockade, einen Effekt auf die respiratorische Sinusarrhythmie zeigen (99). Der Stimulus hierbei ist die Atmung, die Afferenzen laufen über den Nervus vagus nach zentral, über parasympathische Efferenzen steigt die Herzfrequenz unter physiologischen Bedingungen bei Inspiration an und fällt bei Expiration ab (112). Dies erklärt sich durch gegenseitige Beeinflussung des zentralen Kreislaufregulations- und des Atemzentrums in der Medulla oblongata, die bei Inspiration die kardiovagalen Efferenzen inhibieren und so die Herzfrequenz ansteigen lassen. Außerdem sind thorakale Dehnungsrezeptoren und hämodynamische Veränderungen für die respiratorische Sinusarrhythmie verantwortlich. Durch metronomisches Atmen kann man diese Effekte verstärkt auslösen. Die schwankenden intrathorakalen Druckverhältnisse sorgen für wechselnde Auswurfleistung des Herzens und resultieren in charakteristischen Blutdruckschwankungen. Diese wiederum lösen über den Barorezeptorenreflex die antagonistischen Herzfrequenzveränderungen aus.

Die Stärke der Aktivierung des parasympathischen Anteils lässt sich anhand zweier Indices beurteilen. Die E-I-Differenz entspricht der Differenz von größtem und kleinstem Blutdruckintervall während eines Atemzyklus. Bei sechs Atemzyklen pro Minute (auch in unserer Testbatterie so erhoben) sollte das Er-

gebnis bei mehr als 15 Schlägen liegen, als grenzwertig gelten Werte zwischen 11 und 14, bei weniger als 10 Schlägen Differenz ist von einem pathologischen Ergebnis auszugehen. Die E/I-Ratio entspricht dem Quotienten aus längstem und kürzestem Herzfrequenzintervall. Der physiologische Wert sollte bei größer 1,2 liegen, 1,1 gilt als grenzwertig; kleiner 1 als pathologischer Wert.

1.3.2.2 Valsalva-Manöver

Auch dieses Manöver ist zur autonomen Funktionstestung geeignet (128). Der intrathorakale Druck und der Blutdruck sind eng miteinander verknüpft und bedingen so den kardialen Füllungszustand des Herzens. Stimulus ist hier der durch die Atembelastung aufgebaute intrathorakale Druck. Die Afferenzen laufen über die Barorezeptoren, den IX. und X. Hirnnerv nach zentral. Die Efferenzen werden parasympathisch vermittelt. Physiologischerweise steigt die Herzfrequenz zu Beginn des Versuchs an und fällt dann ab.

Mittels Pressen durch ein spezielles Mundstück für zehn bis zwanzig Sekunden wird ein Druck von 40 mmHg erzeugt, der zu einem intrathorakalen und intra-abdominellen Druckanstieg führt. Man kann dabei einen charakteristischen Verlauf der Herzfrequenz und des Blutdrucks beobachten. In der Pressphase kommt es zunächst zu einer Abnahme der Herzfrequenz und einer peripheren Vasokonstriktion durch eine mechanische Kompression der Aorta für wenige Sekunden. Hierdurch sinken der venöse Rückstrom und somit die Nachlast des Herzens, wodurch das Herzzeitvolumen und der Blutdruck fallen. In der frühen zweiten Phase sinkt der Blutdruck also kurz ab, was zu einer Aktivierung der Barorezeptoren führt. Durch den zugehörigen Reflexbogen wird der Sympathikus aktiviert und führt allmählich in der späten zweiten Phase wieder zu einem Blutdruckanstieg durch periphere Vasokonstriktion. In der dritten Phase fällt der Blutdruck nach dem Ende des Pressens wegen des mechanischen intrathorakalen Druckabfalls ab. Die letzte Phase beschreibt einen überschießenden Blutdruckanstieg aufgrund des ansteigenden peripheren Widerstands und eine reflektorische Bradykardie durch Aktivierung des Barorezeptorenreflexes. Der Verlauf der Blutdruckphasen kann mit dem Muster eines gesunden Probanden verglichen werden und gibt so Aufschlüsse über die Funktion des autonomen Nervensystems. Ein mangelndes Absinken in den entsprechenden Phasen spricht für eine parasympathische, ein mangelndes Ansteigen eher für eine sympathische Störung.

Beurteilt werden kann neben den unterschiedlichen Blutdruckphasen auch die Valsalva-Ratio, die sich aus dem Verhältnis des längsten Blutdruckintervalls

nach dem Pressen zum kürzesten Intervall während des Pressens berechnet. Sie ist ein Maß für die Verstärkung der vagalen Einflüsse während des überschießenden Blutdruckanstiegs in der letzten Phase, die afferent durch Barorezeptoren vermittelt werden. Als physiologisch bewertet man einen Wert von größer 1,2; ab einem Wert von kleiner 1,0 spricht man von einem pathologischen Ergebnis (129).

1.3.2.3 Orthostase-Manöver

Dieses Manöver ist die einfachste und am häufigsten durchgeführte Testung des autonomen Nervensystems anhand des kardiovaskulären Systems. Es erfolgt ein Lagewechsel des zu Untersuchenden, meistens aus einer liegenden in eine stehende Position, entweder aktiv durch Aufstehen (Schellong-Test) oder passiv mit Hilfe eines Kipptischs. Dabei kommt es zu einer Umverteilung des Blutvolumens in die Kapazitätsgefäße, vor allem in Bauch, Becken und Beine. Durch den verringerten venösen Rückstrom kommt es zu einer Abnahme des Schlagvolumens und einen Blutdruckabfall, was über die Barorezeptoren im Glomus caroticus mit dem Nervus glossopharyngeus und über die Barorezeptoren im Aortenbogen über vagale Efferenzen zum Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm gemeldet wird, um das zentral verminderte Blutvolumen so schnell wie möglich durch autonome Gegenregulation auszugleichen. Diese erfolgt durch Dämpfung der parasympathischen Aktivität am Herzen, in deren Folge sich die Herzfrequenz und die Leitungsgeschwindigkeit erhöhen. Die sympathische Aktivität wiederum wird gesteigert, was zu einer peripheren Gefäßkontraktion und einer damit verbundenen Erhöhung der Nachlast führt.

Beide Methoden unterscheiden sich jedoch bezüglich der initialen kardiovaskulären Reaktion. Die ersten 30 Sekunden nach dem Aufstehen erlauben eine Beurteilung der parasympathischen kardialen Funktion. Als reproduzierbarer Index der kardiovagalen Funktion steht die 30:15-Ratio zur Verfügung, die das Verhältnis des längsten Blutdruckintervalls beim circa 30. und des kürzesten beim circa 15. Herzschlag nach dem Aufstehen darstellt. Physiologisch ist ein Wert größer als 1,04. Als pathologisch gelten ein systolischer oder diastolischer Blutdruckabfall von mindestens 20 oder 10 mmHg und/oder ein Herzfrequenzanstieg um 30 Schläge pro Minute, beziehungsweise eine anhaltende Herzfrequenz über 120 Schläge pro Minute innerhalb von fünf Minuten nach dem Aufstehen (129).

1.3.2.4 Mentale Stresstests

Die Wirkung von Stress auf den Organismus ist von jeher bekannt. Hierzu zählt nicht nur körperlicher Stress, sondern insbesondere auch mentaler Stress. Dieses komplexe Zusammenspiel von ZNS und ANS wirkt sich zunächst auf die Herzfrequenz aus, welche ansteigt, und bei länger anhaltendem Stress auch auf den Blutdruck, der sich ebenfalls erhöht. Verantwortlich hierfür sind eine sympathische Aktivierung und eine parasympathische Dämpfung. Zu beachten ist aber, dass die jeweilige Stressreaktion starken inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegt. Während eine Person eine überschießende Reaktion bei einem Rechentest zeigt, wird eine andere Person dabei kaum mit einem Anstieg der Herzfrequenz reagieren.

Beim Stroop-Test müssen farbig gedruckte Farbworte laut vorgelesen werden. Bei der vereinfachten Form stimmen die Farbe und das Wort überein (z. B. ist „Gelb“ auch tatsächlich gelb gedruckt), bei der erschwerten Form stimmen Farbe und Wort nicht überein (z. B. ist „Gelb“ hier grün gedruckt). Es soll jeweils die Farbe genannt werden, in der das Wort gedruckt ist. In beiden Fällen kommt es zu einer Stressreaktion des Körpers, bei der erschwerten Form zu einer verstärkten, da es einem Menschen, der lesen kann, nicht möglich ist, sich nur auf die Farbe und nicht auf das geschriebene Wort zu konzentrieren. Welche Mechanismen hieran genau beteiligt sind, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (34, 91).

Der hier beispielhaft verwendete Rechentest besteht aus einer zweiminütigen Rechenaufgabe, in der der zu Untersuchende von einer vom Versuchsleiter genannten Zahl – in unserem Beispiel 1000 – sequentiell die Zahl 7 subtrahieren und das Ergebnis laut nennen soll.

Gemessen werden bei beiden mentalen Stresstests der prozentuale Herzfrequenzanstieg im Vergleich zur Ruhephase davor und der Anstieg des Blutdrucks in mmHg. Die Herzfrequenz lässt eine Aussage über die parasympathische Aktivität zu, der Blutdruckanstieg spiegelt die sympathische Aktivität wieder (129).

1.3.3 Frequenzbereichsanalyse der Herzratenvariabilität

Die Analyse der Herzratenvariabilität basiert auf einem mit Standardableitungen gemessenen EKG. So können nicht-invasiv die Herzschlagintervalle (R-R-Intervalle) bestimmt werden. Zur Bestimmung der HRV liegen unterschiedliche Verfahren vor.

Bei zeitbezogener Analyse werden die Intervalle der Herzaktionen über einen

definierten Zeitraum gemessen. Hieraus werden Mittelwerte, Standardabweichungen und Paramediane ermittelt. Wichtige verwendete Werte sind:

- *SDNN*: Standardabweichung der einzelnen R-R-Intervalle: spiegeln die allgemeine Variabilität der Herzfrequenz, beeinflusst von sowohl Pa-rasympathikus als auch Sympathikus, sowie von Thermoregulation und endokrinen Achsen wieder
- *SDANN*: Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle alle fünf Minuten (meist bei 24-Stunden-Messungen verwendet). Spiegelt humorale und zentrale Einflüsse auf die Herzfrequenz wieder
- *r-MSSD*: Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen; höhere Werte weisen auf vermehrte parasymphatische Aktivität hin
- *pNN50*: Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung zum vorausgehenden Intervall; höhere Werte weisen auf vermehrte pa-rasympathische Aktivität hin

Gängiger ist eine frequenzbezogene Analyse. Mit der Spektralanalyse werden die spektrale Leistungsdichte und die Häufigkeitsverteilung einzelner Frequenzbereiche innerhalb des Frequenzspektrums der Herzfrequenz beurteilt.

Die aus dem EKG abgeleiteten R-R-Intervalle (individueller Abstand zwischen zwei R-Zacken) werden in eine Serie von Reziprokwerten umgewandelt; diese werden als Momentanherzfrequenz in Hertz (Hz) als Funktion der Zeit aufgetragen.

Mit Hilfe der Spektralanalyse ist eine Schätzung der Häufigkeitsverteilung der Frequenzen auf bestimmte Frequenzbereiche innerhalb des Leitungsspektrums möglich und lässt sich quantitativ darstellen.

Man kann folgende Frequenzbereiche unterscheiden:

- *HF*: Hohes Frequenzband im Bereich von 0,15 bis 0,4 Hz, reflektiert im Wesentlichen vagal vermittelte Rhythmen und wird durch die Atmung beeinflusst (3, 97)
- *LF*: Niederfrequentes Band von 0,04 bis 0,15 Hz, ist größtenteils baroreflexvermittelt und reflektiert mehrheitlich sympathische, aber auch vagale Stimuli
- *VLF*: very low frequencies <0,04 Hz, mehrheitlich humorale und thermoregulatorische Einflüsse (17, 20, 72, 118)

Das Verhältnis der beiden Bänder, die so genannte LF/HF-Ratio, wird auch als sympathovagale Balance interpretiert. Hierbei wird der momentane Aktivitätszustand von Sympathikus und Parasympathikus in Beziehung zueinander gesetzt. Werte größer als 1 sprechen für ein Überwiegen der sympathischen Aktivität, Werte kleiner als 1 sprechen für erhöhten Vagotonus. Zusätzlich gibt das Band der sehr niedrigen Frequenzen (VLF = very low frequencies <0,04 Hz) Aufschluss über das integrative Zusammenwirken verschiedener Regler. Unterschiedliche Einflüsse werden hier diskutiert, unter anderem humoraler Art wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sowie die Thermoregulation, eine klare Separierung ist bisher aber nicht möglich (17, 20, 72, 118).

1.4 Fragestellung

Die Pathophysiologie des Krankheitsbildes Anorexia nervosa sowie die gängige Literatur und der Stand der Forschung lassen unterschiedliche Erklärungsansätze zu (74). Diskutiert wird seit längerem eine vagale Hyperaktivität, die zu den Symptomen der Bradykardie führt, und eine erniedrigte Herzratenvariabilität, die wiederum als Risikofaktor für die gefürchteten kardialen Komplikationen wie Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod angesehen wird. Im Gegensatz dazu existiert auch die Meinung, es handele sich vielmehr um einen verringerten Sympathikotonus. Nun stellt sich die Frage, ob in dem hier untersuchten Kollektiv eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems – entweder des parasympathischen oder des sympathischen Anteils, oder eine Mischform aus beiden – nachweisbar ist. Eine Arbeit aus unserer Forschungsgruppe konnte darüber hinaus eine Korrelation zwischen BMI und Herzratenvariabilität nachweisen (75). Untersucht wurden hier eine Gruppe von Patientinnen mit Anorexia nervosa sowie eine Gruppe mit Patientinnen mit Reizdarmsyndrom, beide im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen. Auch in der hier vorliegenden Stichprobe könnte ein Einfluss des BMI vorliegen.

Hieraus leiten sich die folgenden Hypothesen ab.

1.4.1 Hypothese 1

Die gängige Literatur berichtet, dass bei anorektischen Patient/-innen gehäuft eine Bradykardie vorliegt. Hierfür wird eine vagale Hyperaktivität verantwortlich gemacht, aber auch ein verminderter Sympathikotonus wird diskutiert. Auch die Blutdruckwerte werden aufgrund des geringen Körpergewichts im Schnitt niedriger sein als bei gesunden Probanden.

1.4.2 Hypothese 2

Die Herzratenvariabilität ist bei den Patientinnen gegenüber den Probandinnen erniedrigt und könnte somit einen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für kardiale Komplikationen geben.

1.4.3 Hypothese 3

Unser Kollektiv hat insgesamt, sowohl was Patientinnen, als auch was Probandinnen angeht, durchschnittlich einen niedrigen bzw. niedrig-normalen BMI. Es könnte eine Korrelation zwischen BMI und Herzratenvariabilität geben.

1.4.4 Hypothese 4

Weitere Faktoren könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Da in unserer Stichprobe ein nicht unerheblicher Teil der Patientinnen und Probandinnen (n=15 in beiden Gruppen) zum Untersuchungszeitpunkt orale Kontrazeptiva einnahmen, wurden die beiden Gruppen jeweils nochmals unterteilt und Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Beschreibung der Stichproben

Zu Beginn der Studie erfolgte eine mündliche Befragung der Patient/-innen und Probanden, um Krankheiten, die das autonome Nervensystem beeinflussen könnten, auszuschließen. Zusätzlich wurden Faktoren dokumentiert, die möglicherweise das autonome Nervensystem beeinflussen, wie sportliche Aktivität, Rauchgewohnheiten und Medikation inklusive orale Antikonzeptiva. Die Angaben zu diesen Einflussfaktoren finden sich im Anhang in der Tabelle der gematchten Probanden und Patientenpaare (s. 8.2).

2.1.1 Patienten

Ausgewählt wurden 34 Patientinnen mit der Diagnose Anorexia nervosa. Sie waren sowohl von der stationären, als auch der ambulanten psychosomatischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen zugewiesen worden.

Die Untersuchung erfolgte im Regelfall zu Beginn der Therapie. Der Untersuchungszeitraum lag zwischen April 2005 und Dezember 2007.

Ausschlusskriterien waren schwere körperliche Erkrankungen, sonstige schwere psychische Komorbiditäten sowie die Einnahme das Vegetativum beeinflussender Medikamente (z. B. Betablocker). Konnten Medikamente aus medizinischen Gründen nicht abgesetzt werden (z. B. Antidepressiva), wurde dies ausführlich dokumentiert.

2.1.2 Probanden

Die Kontrollgruppe bestand aus einem Kollektiv von gesunden Probandinnen aus der Allgemeinbevölkerung. Ausschlusskriterien waren körperliche Erkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten, die das Vegetativum beeinflussen, mit Ausnahme naturheilkundlicher Präparate und oraler Kontrazeptiva. Die Teilnahme erfolgte nach ausführlicher Erklärung des Untersuchungsablaufs. Ziel und Dauer sowie Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen (welche bei Gesunden nahezu ausgeschlossen sind) wurden ebenfalls ausführlich erläutert. Das Einverständnis der Probanden nach Aufklärung sowie eine Einwilligung in die Speicherung der erhobenen Daten in anonymisierter Form lagen schriftlich vor.

Es wurde explizit darauf hingewiesen, dass ein Abbruch durch den Studienteilnehmer jederzeit ohne Angabe von Gründen erfolgen konnte und die Teilnahme absolut freiwillig war.

2.1.3 Matching

Der Gruppenvergleich erfolgte anhand eines Matching-Verfahrens, bei dem jeder Patientin eine gesunde Probandin zugewiesen wurde, anhand der Kriterien Alter und Body-Mass-Index (BMI).

Als Matching-Kriterien wurden identisches Geschlecht, eine Altersabweichung von maximal fünf Jahren nach oben oder unten und eine Abweichung des Body-Mass-Index (BMI, Gewicht in kg / (Größe in m)²) um maximal 5 kg/m² herangezogen.

Im Anhang befindet sich eine Tabelle mit den Daten der jeweils einander zugeordneten Partner (s. 8.2). Das Alter der Patientinnen zum Messzeitpunkt betrug im Mittel 22,91 Jahre (SD 8,19), das der gesunden Probandinnen 25,62 Jahre (SD 8,72). Für den BMI betrug der Mittelwert bei den Patientinnen 16,15 kg/m² (SD 1,45), bei den Probandinnen 20,27 kg/m² (SD 1,76).

2.1.4 Mögliche Einflussfaktoren

2.1.4.1 Nebendiagnosen

In der Gruppe der gesunden Probandinnen lag bei drei Teilnehmerinnen eine Störung der Schilddrüsenfunktion, bei einer anderen Asthma bronchiale an Diagnosen vor. Eine Teilnehmerin litt an einer milden arteriellen Hypertonie.

Die Patientinnen wiesen dagegen eine Vielzahl an Nebendiagnosen auf, die meisten davon sind dem psychiatrischen Formenkreis zuzurechnen.

Bei immerhin 17 Patientinnen lag eine depressive Störung in unterschiedlich starker Ausprägung (leicht n=3, mittelgradig n=9, schwer n=1, n.n.b. n=4) vor. Vier Patientinnen litten an einer Persönlichkeitsstörung vom emotional-instabilen Typ. Bei weiteren zwei Patientinnen lag eine soziale Phobie vor. Außerdem fanden sich Alkoholabusus, Suizidversuch und eine wahnhaftige Störung unter den Nebendiagnosen psychiatrischer Art (jeweils eine Patientin).

An somatischen Diagnosen fand sich in vier Fällen eine nachgewiesene sekundäre Amenorrhoe, bei drei Patientinnen lag bereits eine kompensierte Niereninsuffizienz vor. Ansonsten befanden sich noch eine Patientin mit Zöliakie und eine Patientin mit Asthma in der Gruppe. Eine ältere Patientin (53 Jahre) mit Anorexie litt an milder arterieller Hypertonie.

2.1.4.2 Medikamente

In der Probandengruppe befand sich eine Teilnehmerin mit ACE-Hemmer-Einnahme; ein Absetzen des Medikaments war aus ärztlicher Sicht nicht möglich.

30 Material und Methoden

Drei Probandinnen befanden sich unter medikamentöser Therapie aufgrund von Schilddrüsenfunktionsstörungen (Carbimazol, L-Thyroxin).

Unter den Patientinnen fanden sich zahlreiche unter Therapie mit Psychopharmaka, am häufigsten wurden Substanzen aus der Klasse der trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva verabreicht, aber auch andere Wirkstoffe kamen zum Einsatz; sie sind in Tabellenform aufgeführt (s.u.).

Die am häufigsten eingenommenen Medikamente in beiden Gruppen waren orale Ovulationshemmer, in beiden Gruppen betraf dies 15 Frauen. Aufgrund dieses großen Anteils von fast fünfzig Prozent in beiden Gruppen wurde dieser mögliche Einflussfaktor noch gesondert untersucht.

	Patientinnen	Kontrollgruppe
Medikament	SSRI (n=6) Trizyklische Antidepressiva (n=5) Benzodiazepine (n=1) Tetrazyklische Antidepressiva (n=3) Atyp. Neuroleptika (n=1) Sedativa (n=1) Betablocker (n=1) NSAID (n=1)	Schilddrüsenhormone (n=2) Thyreostatika (n=2) ACE-Hemmer (n=1)
Ovulationshemmer	n=15	n=15

Tab. 3: Studien- und Kontrollgruppe

2.1.4.3 Noxenanamnese

Alkoholkonsum gaben 24 der gesunden Probandinnen und vier der Patientinnen an - wobei zu beachten ist, dass die meisten der Patientinnen sich zum Erhebungszeitpunkt in stationärer Behandlung befanden.

Die konsumierte Menge pro Woche schwankte zwischen 0,25 bis 15 Gläsern (durchschnittlich 3,12 Gläser) bei den Probandinnen und 0,5 bis 3 Gläsern (durchschnittlich 1,38) bei den Patientinnen.

In der Kontrollgruppe befanden sich 8 Raucherinnen, in der Patientinnengruppe 11. Die Probandinnen rauchten im Schnitt zwischen 10 und 20 Zigaretten pro Tag, Patientinnen zwischen 20 und 30 Zigaretten.

2.1.4.4 Sportliche Aktivität

22 der gesunden Probandinnen bezeichneten sich als sportlich aktiv, sie trieben zwischen einer und 18 Stunden Sport pro Woche (durchschnittlich 4,47h). Von den Patientinnen waren 11 sportlich aktiv, zwischen einer und 10 Stunden pro Woche (durchschnittlich 4,57h).

2.2 Der Task Force® Monitor

Die zur Beurteilung der kardiovaskulären Reaktion benötigten Parameter Herzrate (HR), Blutdruck-Intervall (RRI) und unterschiedliche weitere Blutdruckparameter wurden mit Hilfe des rechnergestützten nicht-invasiven Systems Task Force® Monitor der Firma CNSystems (www.cnsystems.at) erhoben.

Angewandt wurden dabei Herzraten – und Blutdruckintervall-Bestimmung mittels Ableitung eines 3-Kanal-EKGs mit 1000 Hz abgetasteten EKG-Signalen (Ableitungen I, II und III nach Eindhoven und Goldberger), Blutdruckaufzeichnung bei jedem Herzschlag durch Fingerplethysmographie, die automatisch durch eine oszillometrische Messung (beat-to-beat-Messung) korrigiert wurde, des weiteren erfolgten oszillometrische Blutdruckmessungen.

Vor der Messung wurden die benötigten Messinstrumente angebracht, verwendet wurden hierfür vier aufgeklebte Spotelektroden am unbedeckten Oberkörper des Teilnehmers, ein nicht-invasives Blutdruckmessgerät am rechten Handgelenk mit Lagerung der Hand auf Herzhöhe und eine Oberarmmanschette am linken Arm zur oszillometrischen Blutdruckmessung.

Die auf dem Task Force® Monitor installierte Software der Firma CNSystems in der Version 2.1 diente zur Berechnung der für die Studie benötigten Werte.

Es handelt sich hierbei um folgende Werte:

- Mittelwertbestimmung der Parameter
 - HR (Herzfrequenz)
 - sBP (systolischer Blutdruck)
 - dBP (diastolischer Blutdruck)
 - mBP (mittlerer Blutdruck)
 - Beat-to-Beat-Werte der Parameter
 - HR
 - RRI
- Frequenzanalyse der Herzratenvariabilität durch ein autoregressives Modell mit hoher zeitlicher Auflösung der Spektraleinschätzung (20, 21).

2.3 Testdurchführung

2.3.1 Instruktion der Probanden bzw. Patienten

Patientinnen und Probandinnen erhielten vor Untersuchungsbeginn standardisierte Instruktionen über den Versuchsablauf. Bereits im Vorfeld waren sie darauf hingewiesen worden, dass eine mindestens dreistündige Karenz von

32 Material und Methoden

Nikotin, Koffein und Alkohol einzuhalten wäre. Nicht notwendige Medikamente wurden abgesetzt; war dies aus ärztlicher Sicht nicht möglich, wurde die Einnahme dokumentiert. Die Teilnehmerinnen wurden auf die Dauer der Untersuchung von ca. 50 Minuten hingewiesen und konnten bei Bedarf vorher die Toilette aufsuchen, um einen störungsfreien Ablauf zu garantieren und diesen für die Teilnehmerinnen möglichst entspannt zu gestalten. Die Instruktionen über den Ver-suchsablauf wurden den Probanden schriftlich ausgehändigt. Nach einer kurzen mündlichen Aufklärung durch den Versuchsleiter konnten eventuell vorhandene Fragen geklärt werden. Der metronomische Atemversuch und das Valsalva-Manöver wurden vor Beginn der Untersuchung eingeübt. Der Farb-Wort-Interferenz-Test Stroop wurde genau erklärt, der Rechentest wurde angekündigt. Der Ablauf des Orthostase-Versuchs wurde beschrieben. Außerdem wurde darum gebeten, während der Untersuchung möglichst wenig zu sprechen und jegliche Unannehmlichkeiten sofort den Versuchsleitern mitzuteilen.

2.3.2 Untersuchungsablauf

Phase	Dauer	Beschreibung
Eingewöhnung	8 min	Anpassung an die Untersuchungsbedingungen
Ruhephase	13 min	Erfassung der basalen Ruhewerte
RSA	11 min	Verlangsamtes Atmen, sechs Atemzyklen
Ruhephase	23 bis 8 min	Einpendeln auf Ruhenniveau
RSA	21 min	Verlangsamtes Atmen, sechs Atemzyklen
Ruhephase	33 bis 8 min	Einpendeln auf Ruhewerte
Stroop	110 bis 20 s	1. Farb-Wort-Interferenz-Test
Ruhephase	43 bis 8 min	Einpendeln auf Ruhenniveau
Stroop	210 bis 20 s	2. Farb-Wort-Interferenz-Test
Ruhephase	53 bis 8 min	Einpendeln auf Ruhewerte
Valsalva	1 bis 15 s	Aufbauen von Druck von 40 mmHg
Ruhephase	63 bis 8 min	Einpendeln auf Ruhenniveau
Valsalva	2 bis 15 s	Aufbauen von Druck von 40 mmHg
Ruhephase	73 bis 8 min	Einpendeln auf Ruhenniveau
Rechentest	2 min	Sequentielle Subtraktion von 100 in 7er-Schritten
Ruhe 8	3 bis 8 min	Einpendeln auf Ruhenniveau
Kipptisch	3 min	Orthostasetest mit Auf- und Abkipphase
Ruhe 9	3 bis 8 min	Einpendeln auf Ruhenniveau

Tab. 4: Untersuchungsablauf

Die Reihenfolge der Phasen wurde beibehalten, um so die Vergleichbarkeit und Repräsentativität bei einer kleinen Stichprobe zu gewährleisten. Bei der Abfolge der Tests wurde darauf geachtet, dass Tests mit stärkerer autonomer Stimulati-

on und dadurch nötiger längerer Ruhephasen ans Ende gestellt wurden. Die Ruhephasen wurden individuell angepasst, waren jedoch mindestens 3 Minuten lang; ausschlaggebend war hierbei, wann die gemessenen Parameter höchstens um 10% von den gemessenen Werten in der ersten Ruhephase abwichen. Im Durchschnitt dauerte eine komplette Untersuchung 50 Minuten. Sie wurde komplett im Liegen mit höhenangepasstem Kopfkissen durchgeführt; die hierfür verwendete Liege konnte durch die stufenlose elektromotorische Verstellbarkeit auch für den Orthostase-Versuch benutzt werden, für den der Patient aus dem Liegen in eine Stellung von 60° gekippt wurde.

Durchgeführt wurde die Untersuchung stets von zwei Untersuchenden; einer übernahm hierbei als Versuchsleiter den direkten Kontakt mit den Patientinnen und Probandinnen, während der andere für die apparativen Abläufe verantwortlich war.

2.3.2.1 Ruhewerte

Um möglichst von vorangegangenen Aktivitäten unbeeinflusste Ausgangswerte zu erhalten, wurden die ersten Ruhewerte erst nach einer Anpassungsphase von mindestens acht Minuten für drei Minuten aufgezeichnet.

2.3.2.2 Der metronomische Atemversuch

Es wurde eine optische Darstellung mittels eines Computerprogramms gewählt, um die Abhängigkeit vom jeweiligen Untersucher so gering wie möglich zu halten. Der Atembalken wurde auf einem Monitor für den Probanden gut sichtbar dargestellt, die Dauer betrug eine Minute, dies entspricht sechs vertieften Atemzyklen. Der Atembalken füllte sich zunächst fünf Sekunden, was zusätzlich durch das Wort „einatmen“ über dem Balken signalisiert wurde, dann leerte er sich fünf Sekunden, dazu wurde das Wort „ausatmen“ eingeblendet. Durch Beobachtung der Atembewegungen wurde die ordnungsgemäße Durchführung der Atemzyklen überprüft. Die Ausführung erfolgte insgesamt zweimal, jeweils gefolgt von einer Ruhephase.

2.3.2.3 Farb-Wort-Interferenztest Stroop

Dieser Test erfordert das Erkennen und Benennen von Farben. Wir verwendeten hierfür zwei unterschiedliche bedruckte Tafeln mit je 25 Farbwörtern. Auf der ersten Tafel stimmten jeweils das Farbwort und die Farbe überein, auf der zweiten Tafel nicht. Die Patient/-innen wurden wie folgt instruiert: „Nennen Sie so schnell wie möglich und ohne Fehler die Farbe, in der die Worte gedruckt sind.“

34 Material und Methoden

Zunächst wurde die erste Tafel ins Gesichtsfeld gehalten, die Zeit gestoppt sowie die Fehlerzahl notiert, nach einer Ruhephase wurde ebenso mit der zweiten Tafel verfahren.

2.3.2.4 Rechentest

Als Stresstest mit arithmetischer Komponente diente eine einfache Rechenaufgabe, die nach einmaliger, einfacher verbaler Instruktion über zwei Minuten durchgeführt werden konnte.

Als angemessen schwierig für unser Kollektiv erschien uns eine einfache sequentielle Subtraktion in 7er-Schritten, beginnend mit dem Startwert 1.000. Die Probanden wurden aufgefordert, diese Rechenaktion kontinuierlich über zwei Minuten so schnell wie möglich durchzuführen und uns das Ergebnis jeweils laut zu nennen. Falsche Ergebnisse wurden jeweils vom Versuchsleiter korrigiert. Nach zwei Minuten wurden der erreichte Zahlenwert sowie die Fehlerzahl notiert.

2.3.2.5 Valsalva-Manöver

Die Durchführung des Pressversuchs erfolgte über 15 Sekunden. Verwendet wurde hierfür ein Plastikmundstück, bestehend aus einer 5-ml-Plastikspritze mit einem seitlichen Loch, damit eine geöffnete Glottis ermöglicht wurde. Dieses war mittels eines nicht komprimierbaren Schlauchs mit einem Braun-Manometer verbunden. Die Apparatur war sowohl für die Probandinnen als auch für den Versuchsleiter während des Ablaufs sichtbar. Zusätzlich erfolgte eine verbale Instruktion.

Die Probandin wurde aufgefordert, einen Druck von 40 mmHg aufzubauen und diesen über 15 Sekunden aufrecht zu erhalten.

Durchgeführt wurde auch dieser Test zweimal, jeweils gefolgt von einer Ruhephase.

2.3.2.6 Orthostase-Test

Das Aufkippen in eine 60°-Position erfolgte mit Hilfe des beschriebenen elektrischen Kipptisches; das stufenlose Aufkippen dauerte 12 Sekunden. Der Beginn der Stehphase wurde den Patient/-innen angekündigt, ebenso wurde darum gebeten, die Beine möglichst wenig zu bewegen. Nach einer dreiminütigen Stehphase erfolgte das 12-sekündige Zurückkippen in die horizontale Position. Während der Stehphase wurde die Probandin ständig beobachtet, um bei etwaiger Synkope-Gefahr sofort zurückzulagern, des Weiteren wurden die Proban-

dinnen durch zwei Haltegurte gesichert. Anschließend erfolgte eine letzte, drei bis acht Minuten dauernde Ruhephase.

2.3.3 Fragebögen

Sowohl Patientinnen als auch Probandinnen erhielten Fragebögen zur allgemeinen Beurteilung der psychosozialen Belastungssituation wie den Fragebogen zur Basisdokumentation, den PHQ-D, Teile des SF-36 und den PSQ sowie weitere, insbesondere zu Störungen des Essverhaltens und des Körperbildes wie den EDI (Eating Disorder Inventory), den FEV (Fragebogen zum Essverhalten), den FKB-20 (Fragebogen zum Körperbild) und das SIAB (Strukturiertes Inventar für anorektische und bulimische Essstörungen). Die Patientinnen erhielten die Fragebögen zur Bearbeitung bei der Erstvorstellung in der psychosomatischen Ambulanz, die Probandinnen im Anschluss an die Versuchsdurchführung.

2.3.3.1 Fragebogen der Basisdokumentation Psychosomatische Grundversorgung (BaDo)

Die Basisdokumentation der Universitätsklinik Tübingen beinhaltet insgesamt 21 Fragen und erfasst neben psychosozialen Daten wie Alter, Geschlecht, Nationalität, Schulabschluss und erfolgten bisherigen Behandlungen hauptsächlich die aktuellen Beschwerden, sowohl psychischer als auch körperlicher Natur, jeweils aus Patientensicht. Die Einteilung erfolgt anhand von Skalen. Berücksichtigt wurden hier die Aussagen zur körperlichen und seelischen Gesundheit, angegeben von „nicht beeinträchtigt“ (=0) bis „schwer beeinträchtigt“ (=4), sowie Angaben zu Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Depressionen und Ängsten, jeweils auf einer Skala von 0 bis 10. Verglichen wurden die beiden Gruppen anhand der erreichten Scores in den unterschiedlichen Skalen (18).

2.3.3.2 Perceived Stress Questionnaire (PSQ 4)

Der „Perceived Stress Questionnaire“ wurde als Instrument zur Erfassung der aktuell subjektiv erlebten Belastung entwickelt. Er setzt sich aus vier Faktoren zusammen – Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderungen, die sich in vier Skalen mit je fünf Items – insgesamt 20 Items - überführen lassen. Die ersten drei Skalen bilden hierbei die interne Stressreaktion des Individuums ab, während die Skala „Anforderungen“ sich auf äußere Stressoren bezieht. Die Skala „Sorgen“ enthält Fragen zu Sorgen, Zukunftsängsten und Frustrationsgefühlen, die Skala „Anspannung“ zu Erschöpfung, Unausgeglichenheit und fehlender

körperlicher Entspannung, die Skala „Freude“ – die einzig positiv formulierte Skala – beinhaltet Items zu erlebter Freude, Sicherheit und Energie. Die Skala „Anforderungen“ schließlich fragt äußere Stressoren wie Zeitmangel, Aufgabenbelastungen und Termindruck ab. Die Beantwortung der einzelnen Items erfolgte mittels einer Abstufungsskala mit den Stufen „fast nie“ (=1), „manchmal“ (=2), „häufig“ (=3) und „meistens“ (=4). Berücksichtigt wurde das Stresserleben der Patientinnen in den letzten vier Wochen; der Fragebogen beruht ausschließlich auf Selbstangaben. Zur Auswertung wurden die Skalenrohwerte addiert und linear in Werte zwischen 0 und 1 transformiert; der Skalenwert „Freude“ wird hierbei invertiert, da es sich hier um positive Formulierungen handelt und ein hoher Wert hier für ein hohes Maß an Freude spricht, während bei den übrigen drei Skalen hohe Werte mit einem hohen Maß an Stress korrelieren. Insgesamt spricht ein hoher Gesamtwert so für ein hohes Maß an Stress (38, 39).

2.3.3.3 Fragebogen zum Essverhalten (FEV)

Hierbei handelt es sich um einen dreifaktoriellen Fragebogen über drei Dimensionen des Essverhaltens, die maßgeblich an der Entstehung von Essstörungen beteiligt sind. Hierzu zählen die kognitive Kontrolle des Essverhaltens im Sinne gezügelter Essens, die Störbarkeit und Labilität des Essverhaltens bei Enthemmung durch situative Faktoren sowie erlebte Hungergefühle und ihre Verhaltenskorrelate. Insgesamt beinhaltet der Fragebogen 60 Fragen. Vorangestellt ist ein allgemeiner Teil – die Fragen 1 bis 8 –, in dem die anthropometrischen Daten Körpergröße und – gewicht sowie allgemeine soziodemographische Daten wie Alter, Geschlecht, Schulbildung und familiäre Situation abgefragt werden. Die folgenden 51 Fragen beziehen sich auf die drei oben genannten Skalen. Item 60 fragt nach den wichtigsten Schwierigkeiten im Essverhalten und kann wichtige Hinweise im Hinblick auf die Therapieplanung geben. Die erste Skala „Kognitive Kontrolle des Essverhaltens, gezügelter Essverhalten“ beinhaltet insgesamt 21 Items. Hohe Werte kennzeichnen hier Patient/-innen mit stark ausgeprägtem gezügelter Essverhalten und hoher kognitiver Kontrolle überdieses, niedrige Werte kennzeichnen spontanes, ungezügelter Essverhalten, das weitgehend physiologischen Hunger- und Sättigungssignalen und psychischer Appetenz unterliegt; jedoch muss bei der psychologischen Interpretation die jeweilige individuelle Situation des Probanden berücksichtigt werden. Die Skala „Störbarkeit des Essverhaltens“ umfasst insgesamt 16 Items. Analog sprechen hier hohe Werte für eine hohe Störbarkeit des Essverhaltens,

niedrige Werte für eine geringe Störbarkeit. Die Skala „erlebte Hungergefühle“ umfasst 14 Items und beschreibt das Ausmaß an subjektiv erlebten Hungergefühlen und die Auswirkungen auf das eigene Verhalten. Hohe Werte stehen für stark erlebte, oft auch als störend empfundene Hungergefühle. Die einzelnen Items wurden mithilfe eines Auswertungsschlüssels bearbeitet und drei Skalen-summenwerte aufaddiert. (98).

2.3.3.4 Fragebogen zum Körperbild (FKB-20)

Dieser Fragebogen erfasst Körperbildstörungen und subjektive Aspekte des Körpererlebens. Er besteht aus 20 fünfstufigen Items, die sich auf körperliche Empfindungen und die Einstellung zum eigenen Körper beziehen. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf den Aspekten Bewegung, Vitalität, Attraktivität und subjektive Stimmigkeit. Es werden vor allem zwei Skalen erfasst: „ablehnende Körperbewertung“ und „vitale Körperdynamik“, wobei jede Skala durch je 10 Items repräsentiert ist.

Die Skala „abwertende Körperbewertung“ beurteilt vor allem die äußere Körpererscheinung sowie die Zufriedenheit und das Wohlbefinden im eigenen Körper. Acht Items sind negativ, zwei positiv formuliert. Besonders Patientinnen mit Anorexia nervosa erzielen hier sehr hohe Punktwerte, da bei ihnen das gestörte Bild des eigenen Körpers stark im Zentrum der Aufmerksamkeit steht und als Ursache des persönlichen Leidens angesehen wird. Diese Skala erfasst also verhältnismäßig sensitiv körperzentrierte Störungen.

Die zweite Skala „vitale Körperdynamik“ beschreibt, wieviel Kraft, Fitness und Gesundheit empfunden werden. Alle zehn Items sind positiv formuliert. Die Punktwerte dieser Skala sind aber bei praktisch allen psychisch beeinträchtigten Patient/-innen gleichermaßen erniedrigt. Vermutlich erfasst sie die eher depressiven Aspekte der Körperlichkeit, da die Punktwerte bei depressiven Patient/-innen besonders stark erniedrigt sind und zusätzlich bei vielen Patient/-innen neben der Hauptdiagnose auch depressive Symptome vorliegen.

Die Auswertung erfolgt durch Aufsummieren der einzelnen Skalenwerte. Zu beachten ist hierbei die umgekehrte Polung der beiden Skalen. Hohe Punktwerte auf der Skala „ablehnende Körperbewertung“ sprechen für ein negatives Körperbild, während hohe Werte auf der Skala „vitale Körperdynamik“ für ein positives Körperbild sprechen (19).

2.3.3.5 Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2)

Die hier vorliegende Form dieses Fragebogens ist die überarbeitete Version

eines in den 1980er Jahren in Kanada entwickelten Fragebogens in der deutschen Fassung (120). Auch dieser Bogen beruht allein auf der Selbsteinschätzung der Patient/-innen und fragt typische pathologische Merkmale von Essstörungen ab. Der hier verwendete Bogen umfasst 91 Items. Die Beantwortung der Items erfolgt sechsstufig (nie – selten – manchmal – oft - normalerweise – immer). Sechs bis zehn Items werden jeweils zu spezifischen Skalen zusammengefasst. Hohe Werte auf der jeweiligen Skala sprechen für eine starke Ausprägung der jeweiligen Psychopathologie, niedrige Werte entsprechen denen gesunder Probanden. Die ausführliche Beschreibung findet sich im zugehörigen Manual zum Fragebogen (89). Im Folgenden wird die Bedeutung der einzelnen Skalen kurz beschrieben.

1. *Schlankheitsbestreben*: Wunsch, dünn bzw. noch dünner zu sein
2. *Bulimie*: beschreibt die Ausprägung bulimischen Verhaltens wie Essattacken und anschließenden Kompensationsmechanismen
3. *Unzufriedenheit*: beinhaltet Items, die die Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper charakterisieren; besonders wird hier auf Hüfte, Beine und Gesäß eingegangen
4. *Ineffektivität*: auffällige Werte deuten auf Selbstunsicherheit und das Gefühl der inneren Leere bei Patientinnen hin
5. *Perfektionismus*: ein klassischer Charakterzug vor allem bei anorektischen Patientinnen, die von sich selbst immer Spitzenleistungen erwarten
6. *Misstrauen*: ermittelt das Unvermögen, enge soziale Beziehungen einzugehen
7. *Interozeptive Wahrnehmung*: hohe Werte deuten auf eine mangelnde Selbstwahrnehmung, insbesondere im Hinblick auf Hunger- und Sättigungsgefühle hin
8. *Angst vor dem Erwachsenwerden*: spiegelt den Wunsch wieder, sich als „ewige Tochter“ in die Geborgenheit der Kindheit zurückzuziehen
9. *Askese*: Ausprägung von Selbstdisziplin und Kontrolle über den eigenen Körper
10. *Impulsregulation*: Hohe Werte zeigen eine starke Tendenz zu impulsivem Verhalten wie Substanzmittelmissbrauch, Rücksichtslosigkeit, Launenhaftigkeit und selbstzerstörendem Verhalten an
11. *Soziale Unsicherheit*: diese Skala steht für die Überzeugung, zwischenmenschliche Beziehungen wären geprägt von Anspannung und Enttäuschung

2.4 Statistische Analyse

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) in der 22. Version. Standardabweichungen und Mittelwerte wurden jeweils für die deskriptive Statistik berechnet. Der Vergleich der beiden unabhängigen Stichproben erfolgte mittels t-Test und dem Levene-Test auf Varianzgleichheit. Die Frequenzband-Daten aus den HRV-Messungen wurden logarithmiert und anschließend statistisch weiter verarbeitet (Ln). Als Signifikanzgrenze für die Ergebnisse wurde $p < 0,05$ gesetzt.

Korrelationen zwischen unterschiedlichen Items wurden ebenfalls untersucht. Bei weiterer Unterteilung der Stichproben erfolgte die Analyse mittels ANOVA, bei Mehrfachvergleichen kam die Korrektur nach Tukey zur Anwendung.

2.4.1 Ausreißer-Analyse

Um eine Verschiebung des Mittelwerts zu verhindern, wurde vor der eigentlichen Datenauswertung eine Ausreißer-Analyse durchgeführt. Hierfür wurde zunächst aus allen Werten eines Parameters ein Mittelwert gebildet. Alle Werte, die innerhalb eines Ranges von zwei Standardabweichungen über bzw. unter dem gebildeten Wert lagen, wurden in die Analyse eingeschlossen, alle außerhalb dieses Ranges liegenden Werte wurden ausgeschlossen. Die Ausreißer-Analyse wurde jeweils für Patienten- und Probandengruppe getrennt durchgeführt. Bei innerhalb eines Parameters maximal 34 auswertbaren Messwerten war die maximale Anzahl an ausgeschlossenen Werten nie größer als 4.

3. Ergebnisse

Hier werden zunächst die relevanten Ergebnisse aus den verwendeten Fragebögen dargestellt. Berücksichtigt wurden nur jene Fragebögen, die für die Patientengruppe relevant waren und von mindestens 50 Prozent der Teilnehmer aus der jeweiligen Gruppe ausgefüllt worden waren. Die genaue Auswertung der Fragebögen soll der zusätzlichen Objektivierung der Diagnose Anorexia nervosa dienen. Anschließend werden die physiologischen Messergebnisse zu den unterschiedlichen Hypothesen ausgewertet.

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden alle Ergebnisse auf zwei Dezimalstellen gerundet. Die Ergebnisse der Patientinnen werden vor denen der Probandinnen genannt. Zu den durchgeführten t-Tests werden folgende Ergebnisse angegeben: der t-Wert, der Freiheitsgrad (degree of freedom=df) und das Signifikanzniveau (p-Wert). Die Darstellung von Mittelwerten und Standardabweichungen erfolgt in Balkendiagrammen. Korrelationen werden in Streudiagrammen dargestellt. Schließlich sind Tabellen zur Zusammenfassung angegeben.

3.1 Auswertung der Fragebögen

Die Basisdokumentation zur psychosomatischen Grundversorgung wurde von 31 Patientinnen (3 missings) und 32 Probandinnen (2 missings) beantwortet. Berücksichtigt wurden hier die Fragen zu körperlicher und seelischer Beeinträchtigung sowie zu Leistungsfähigkeit, Depression, Schmerz und Ängsten. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede in der körperlichen (1,65 vs. 0,72; $t=4,00$, $df=61$, $p<0,001$) und seelischen (2,23 vs. 0,75; $t=6,51$, $df=61$, $p<0,001$) Gesundheit. Die Patientinnen fühlten sich sowohl körperlich als auch psychisch stärker in ihrer Gesundheit beeinträchtigt als die gesunde Kontrollgruppe.

Auch ihre Leistungsfähigkeit beurteilten die Patientinnen signifikant schlechter (5,10 vs. 7,59; $t=-4,57$, $df=61$, $p<0,001$).

Bei Depressionen (3,94 vs. 0,96; $t=4,62$, $df=42,62$, $p<0,001$) und Ängsten (4,29 vs. 1,81; $t=3,88$, $df=52,24$, $p<0,001$) zeigten die Patientinnen ebenfalls signifikant höhere Werte.

Lediglich für Schmerzen lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor (2,35 vs. 1,75; $t=0,95$, $df=61$, $p=0,34$).

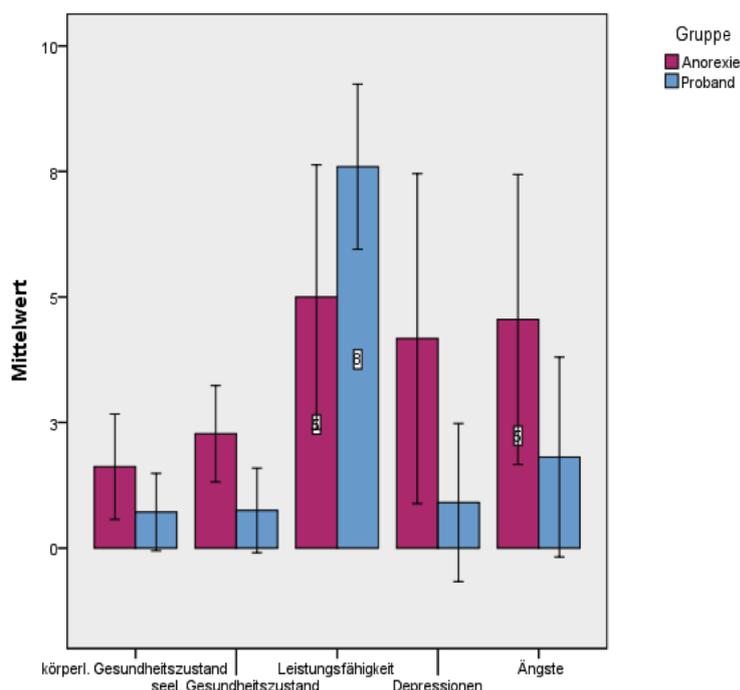


Abb. 1: Auswertung BaDo: Gruppenmittelwerte für Patientinnen und Probanden

42 Ergebnisse

3.1.2 FKB-20

Der Fragebogen wurde von 32 Probandinnen (2 missings) und 29 Patientinnen (5 missings) ausgefüllt. Bei den Patientinnen liegen deutlich höhere Punktzahlen auf der Skala „abwertende Körperbewertung“ und niedrigere Werte auf der Skala „vitale Körperdynamik“ vor.

Die Patientinnen schrieben ihrem Körper deutlich mehr Ablehnung zu (35,69 vs. 18,56; $t=8,38$, $df=59$, $p<0,001$).

Auch Körperdynamik empfanden die Patientinnen weniger (23,28 vs. 38,25; $t=-9,07$, $df=59$, $p<0,001$).

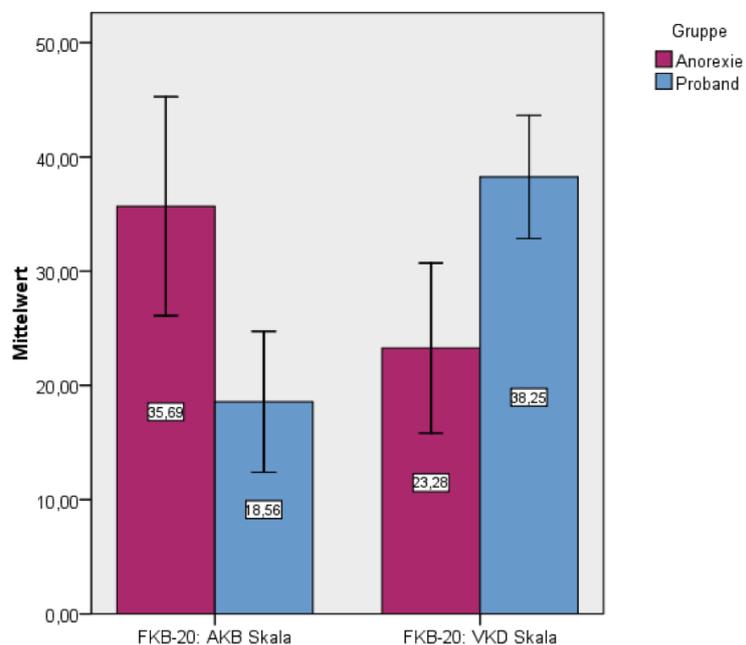


Abb. 2: Auswertung FKB-20: Mittelwerte und Standardabweichungen

3.1.3 PSQ-4

Der „Perceived Stress Questionnaire“ wurde von 30 Patientinnen (4 missings) und 33 Probandinnen (1 missing) ausgefüllt.

Signifikante Ergebnisse zeigten sich auf der Skala „Sorgen“ (0,60 vs. 0,24; $t=6,39$, $df=61$, $p<0,001$); hier erreichten die Patientinnen höhere Werte, empfanden also mehr Sorgen, und auf der Skala „Freude“ (0,24 vs. 0,65; $t=-8,44$, $df=61$, $p<0,001$), hier erreichten die Patientinnen niedrigere Werte, empfanden also weniger Freude.

Für die Skalen „Anspannung“ (0,46 vs. 0,41; $t=1,57$, $df=61$, $p=0,12$) und „Anforderungen“ (0,46 vs. 0,38; $t=1,77$, $df=61$, $p=0,82$) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

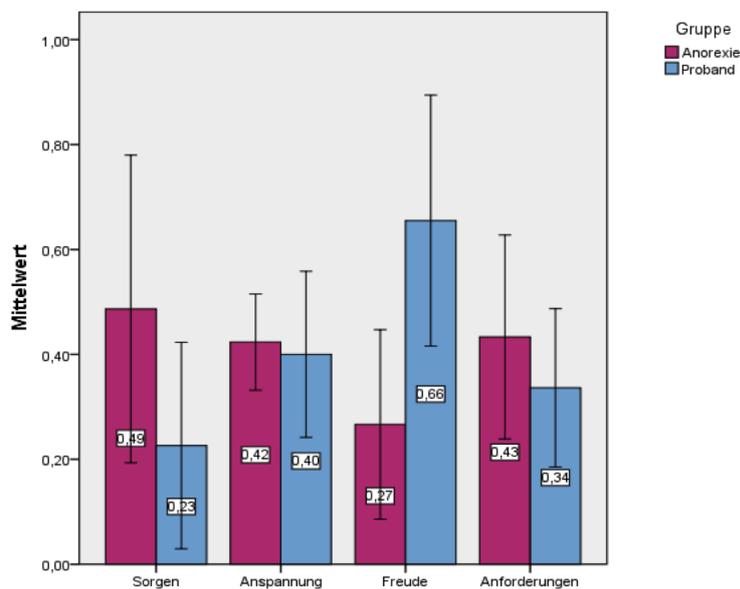


Abb. 3: Auswertung PSQ: Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen

44 Ergebnisse

3.1.4 FEV

Der „Fragebogen zum Essverhalten“ wurde von 34 Patientinnen und 34 Probandinnen ausgefüllt (keine missings).

Die Patientinnen erzielten hier ein deutlich signifikantes Ergebnis auf der Skala „Kognitive Kontrolle des Essverhaltens“ (13,00 vs. 5,74; $t=4,92$, $df=54,00$, $p>0.001$). Keine signifikanten Unterschiede ergaben die Skalen „Störbarkeit des Essverhaltens“ (4,06 vs. 5,41; $t=-1,59$, $df=66$, $p=0,117$) und „Erlebte Hungergefühle“ (4,09 vs. 5,41; $t=-1,81$, $df=66$, $p=0,75$).

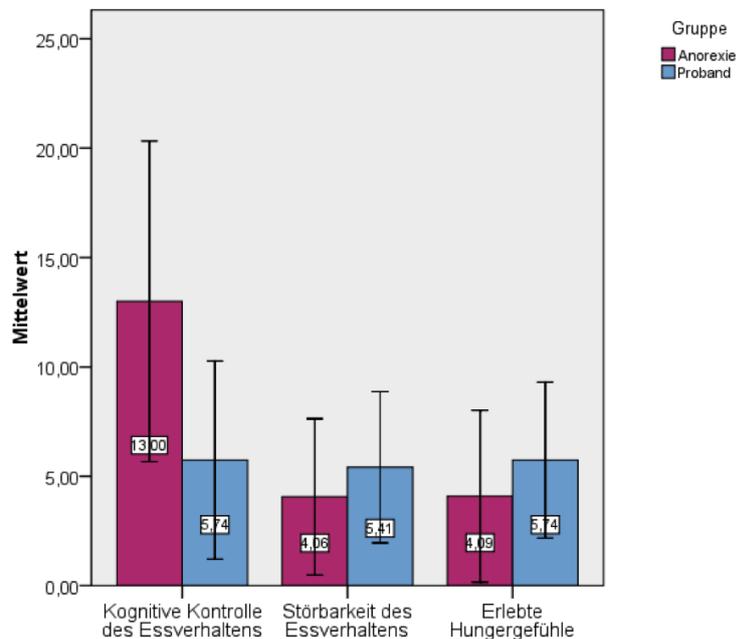


Abb. 4: Auswertung FEV: Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen

3.1.5 EDI

Der EDI wurde von 29 Patientinnen (5 missings) und 32 Probandinnen (2 missings) ausgefüllt. Hier zeigten sich auf allen Skalen hochsignifikante Unterschiede zwischen anorektischen Patientinnen und gesunden Probandinnen. Im Einzelnen werden die Ergebnisse wie folgt zur besseren Übersichtlichkeit in einer Tabelle dargestellt:

	Mittelwert Anorexie	Mittelwert Proband	t-Wert	Freiheitsgrad df	p-Wert
Bulimie	15,69	10,44	2,77	38,30	0,009
Unzufriedenheit	39,10	22,84	6,34	59	<0,001
Perfektionismus	21,17	16,94	2,75	59	0,008
Misstrauen	28,00	15,13	8,39	59	<0,001
Interozeptive Wahrnehmung	34,97	20,41	6,11	59	<0,001
Angst vor dem Erwachsenwerden	26,72	20,22	4,42	59	<0,001
Askese	25,38	15,06	6,41	59	<0,001
Impulsregulation	28,28	20,88	3,90	59	<0,001
Soziale Unsicherheit	30,93	19,69	6,21	59	<0,001
Schlankheitsstreben	31,28	14,06	8,12	59	<0,001
Ineffektivität	36,59	20,84	7,22	59	<0,001

Tab. 5: Ergebnisse EDI

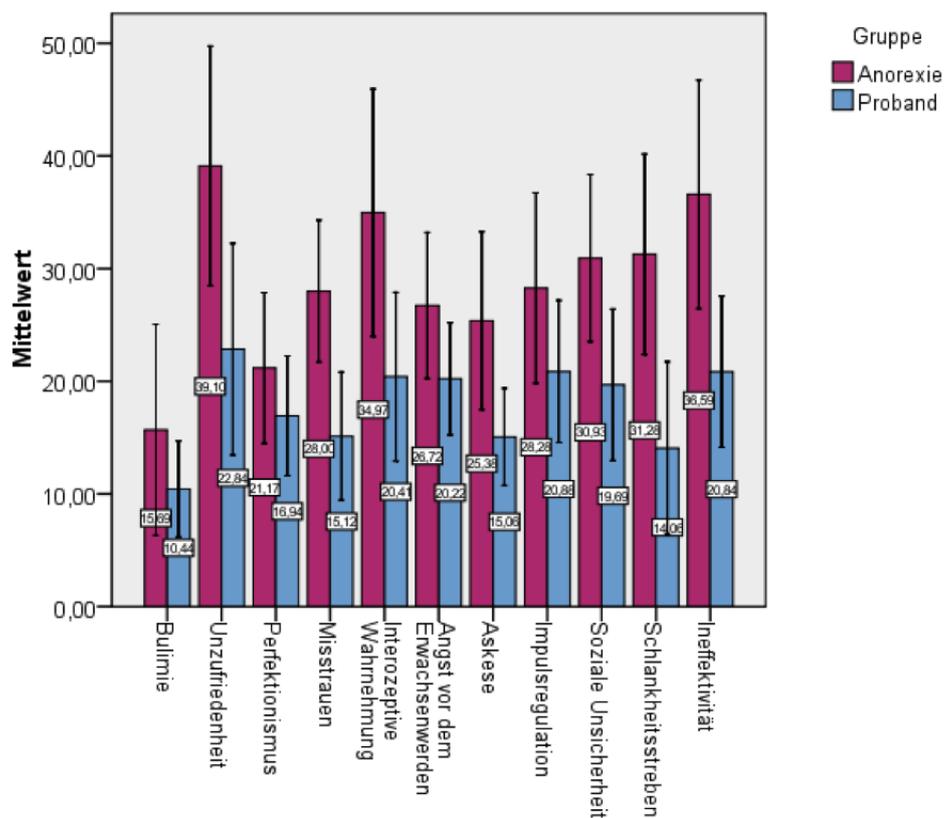


Abb. 5: Auswertung EDI: Gruppenmittelwerte und Standardabweichung

3.2 Auswertung der physiologischen Parameter

3.2.1 Hypothese 1 - Vitalparameter

Bei den Patientinnen ist die Herzfrequenz während des gesamten Versuchs gegenüber den Probandinnen im Schnitt erniedrigt. Zu bestimmten Messzeitpunkten ist dieser Unterschied signifikant und zeigt zu den anderen Messzeitpunkten einen deutlichen Trend in Richtung einer niedrigeren Herzfrequenz. Im Nachfolgenden werden die initiale Ruhephase, die Ergebnisse der einzelnen autonomen Tests und die abschließende Ruhephase angegeben. Bereits zu Beginn der Untersuchung zeigte sich bei den Patientinnen in der Ruhephase eine signifikante Erniedrigung der Herzfrequenz im Vergleich zu den Probandinnen (60,96 vs. 69,01; $t=-3,70$, $df=49,42$, $p=0,001$).

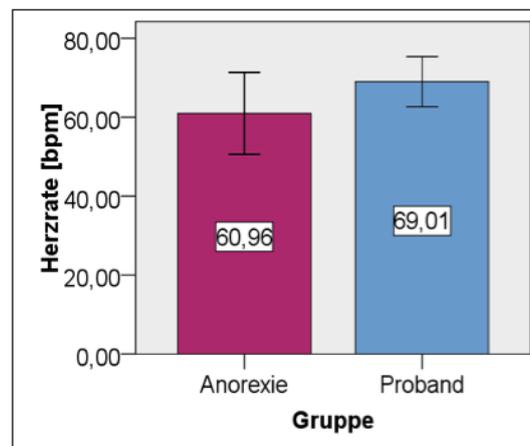


Abb. 6 : Vergleich der Ruhewerte, Mittelwerte mit Standardabweichung

Auch beim metronomischen Atemversuch blieb bei den Patientinnen die Herzfrequenz signifikant erniedrigt (64,63 vs. 72,33; $t=-3,24$, $df=63$, $p=0,002$).

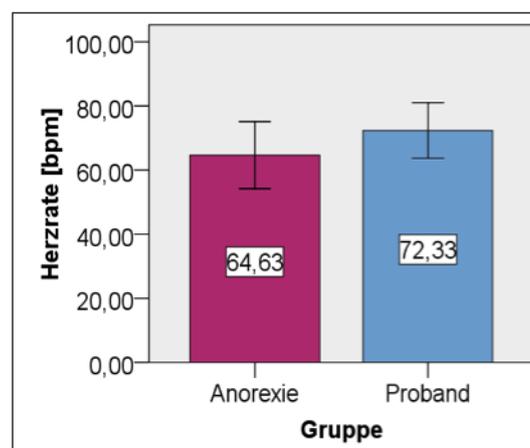


Abb. 7: Vergleich RSA1, Mittelwerte mit Standardabweichung

Bei der Wiederholung der metronomischen Atmung zeigte sich ebenfalls ein signifikant erniedrigter Herzschlag bei den Patientinnen (64,58 vs. 70,71; $t=-2,03$, $df=65$, $p=0,043$).

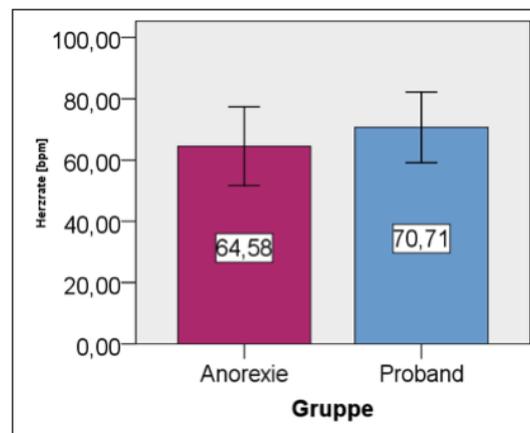


Abb. 8: Vergleich RSA2, Mittelwerte mit Standardabweichung

Beim Farb-Wort-Interferenz-Test Stroop zeigte sich bei der ersten Durchführung (vereinfachte Form, siehe 2.3.2.3) erneut eine signifikant erniedrigte Herzfrequenz bei den Patientinnen (69,85 vs. 77,27; $t=-2,14$, $df=64$, $p=0,034$).

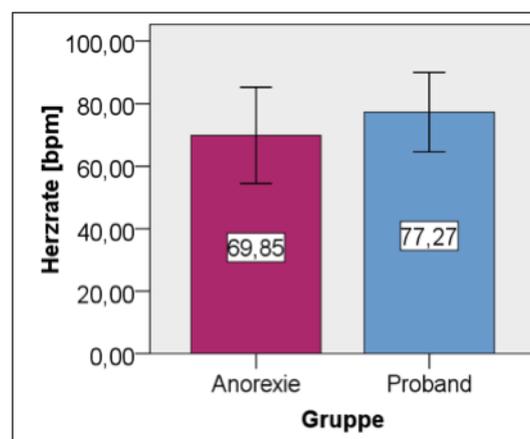


Abb. 9: Vergleich Stroop1, Mittelwerte mit Standardabweichung

Auch bei der Wiederholung in der erschwerten Form zeigten die Patientinnen weiterhin einen signifikant erniedrigten Herzschlag im Vergleich zu dem der Probandinnen (71,21 vs. 79,77; $t=-2,46$, $df=63$, $p=0,017$).

Allerdings sind die Ergebnisse des Stroop-Tests nicht als verifiziertes Ergebnis zu betrachten, da er zeitlich zu kurz angesetzt war. Um ein verifiziertes Ergeb-

48 Ergebnisse

nis zu erzielen, müsste der Test über mindestens zehn Minuten durchgeführt werden.

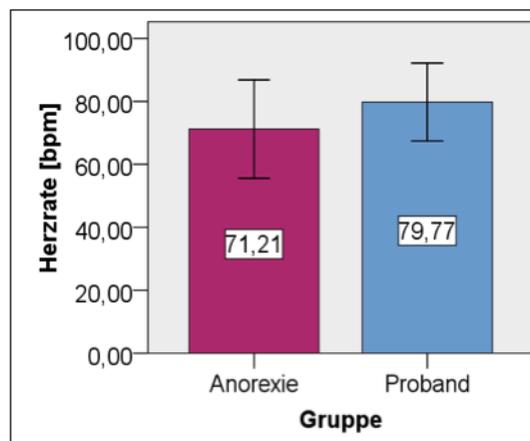


Abb. 10: Vergleich Stroop2, Mittelwerte und Standardabweichungen

Die Ergebnisse des ersten Valsalva-Versuchs zeigten keinen signifikanten Unterschied; jedoch war auch hier die Herzfrequenz der Patientinnen niedriger als die der Probandinnen (76,95 vs. 84,04; $t=-1,81$, $df=66$, $p=0,075$).

Der wiederholte Valsava-Versuch zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (73,89 vs. 80,12; $t=-1,61$, $df=63$, $p=0,11$).

Aufgrund der hohen Zahl an Artefakten ist aber auch dieses Ergebnis zu vernachlässigen, weil es nicht verifizierbar ist.

Der Rechentest zeigte wieder einen signifikanten Unterschied. Die Herzfrequenz der Patientinnen war hier abermals niedriger als jene der Probandinnen (69,22 vs. 75,21; $t=-2,31$, $df=64$, $p=0,024$).

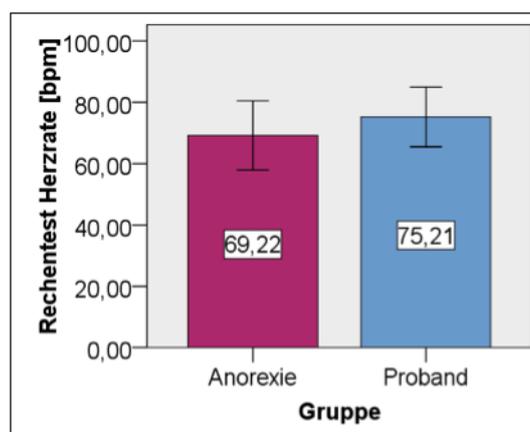


Abb. 11: Vergleich Rechentest, Mittelwerte mit Standardabweichung

Auch der abschließende Orthostase-Test zeigte einen signifikanten Unterschied, hier war wiederum die Herzfrequenz der Patientinnen erniedrigt (74,75 vs. 80,30; $t=-2,24$, $df=62$, $p=0,029$).

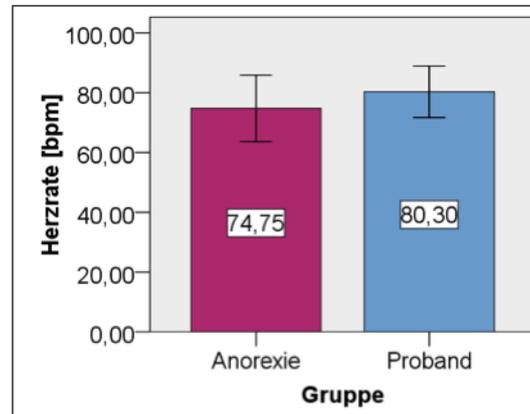


Abb. 12: Vergleich Orthostase, Mittelwerte mit Standardabweichungen

Die abschließenden Ruhewerte zeigten erneut einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (60,89 vs. 68,76; $t=-3,15$, $df=65$, $p=0,002$).

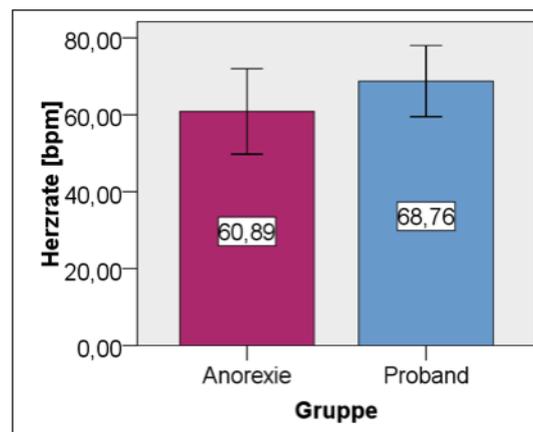


Abb. 13: Ruhephase nach Orthostase, Mittelwerte mit Standardabweichungen

Zur Übersicht wird der Gesamtverlauf der Herzfrequenz während des gesamten Testablaufs grafisch dargestellt. Hier ist zu sehen, dass die Herzfrequenz der Patientinnen durchweg unter jener der Probandinnen liegt.

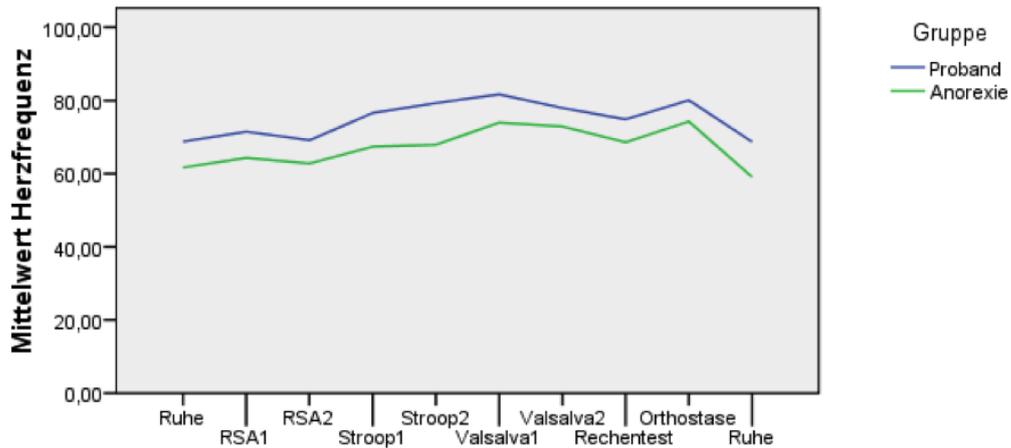


Abb. 14: Herzfrequenzverlauf während des Testdurchlaufs

Während der Ruhephasen sind die Unterschiede weniger signifikant als während der autonomen Funktionstests. Jedoch sind auch hier durchweg niedrigere Herzfrequenzen bei den Patientinnen zu verzeichnen.

Der systolische Blutdruck der Patientinnen liegt ausnahmslos unter dem der Probandinnen. Zu einigen Messzeitpunkten sind die Unterschiede signifikant. Am deutlichsten sind sie während der Ruhephasen.

Dies gilt ebenfalls für die diastolischen Blutdruckwerte; auch sie sind über den gesamten Versuchsablauf bei den Patientinnen niedriger als bei den Probandinnen, zu mehreren Zeitpunkten kann auch ein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Die unten gezeigte Tabelle zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen.

	Gruppe	systolischer RR			diastolischer RR		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD
Ruhephase 1	Anorexie	33	106,73	9,81	31	68,49	7,30
	Proband	32	114,37	10,63	32	73,99	7,16
RSA 1	Anorexie	34	103,41	12,41	30	67,13	7,26
	Proband	33	113,69	12,32	33	71,75	8,19
RSA 2	Anorexie	33	104,44	10,81	33	67,77	9,01
	Proband	34	113,19	13,91	34	72,93	8,12
Stroop 1	Anorexie	31	110,94	11,14	31	74,6226	10,14
	Proband	34	114,31	15,56	34	75,9324	11,89
Stroop 2	Anorexie	31	113,09	9,56	31	76,7129	8,55
	Proband	34	119,66	15,05	34	80,6529	12,06
Valsalva 1	Anorexie	34	108,55	15,96	34	78,8	11,78
	Proband	34	113,80	18,29	34	83,9618	15,47
Valsalva 2	Anorexie	32	110,72	17,65	32	79,2625	13,70
	Proband	33	110,87	18,06	33	81,3152	14,61

Rechentest	Anorexie	32	118,97	8,78	32	78,2812	8,73
	Proband	31	120,28	13,11	32	79,4594	10,90
Kipptisch	Anorexie	31	114,14	9,48	32	81,9125	7,02
	Proband	32	125,55	10,39	33	90,8364	9,90
Ruhephase 2	Anorexie	33	107,07	13,25	33	65,9636	9,23
	Proband	34	120,84	16,95	34	73,9471	10,91

Tab. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen

Im Folgenden sind die statistischen Größen des t-Tests für unabhängige Stichproben angegeben. Signifikante Ergebnisse sind jeweils hervorgehoben.

	systolischer RR			diastolischer RR		
	t-Wert	df	p-Wert	t-Wert	df	p-Wert
Ruhephase 1	-3,012	63	0,004	-3,023	61	0,004
RSA 1	-3,404	64,967	0,001	-2,36	61	0,021
RSA 2	-2,868	65	0,006	-2,463	65	0,016
Stroop 1	-0,995	63	0,324	-0,476	63	0,636
Stroop 2	-2,077	63	0,042	-1,506	63	0,137
Valsalva 1	-1,263	66	0,211	-1,548	66	0,127
Valsalva 2	-0,035	63	0,972	-0,584	63	0,561
Rechentest	-0,464	52,184	0,645	-0,477	62	0,635
Kipptisch	-4,549	61	0,001	-4,179	63	0,001
Ruhephase 2	-3,696	65	0,001	-3,229	65	0,002

Tab. 7: statistischen Größen des t-Tests für unabhängige Stichproben

3.2.2 Hypothese 2 – Herzratenvariabilität

Auch die Herzratenvariabilität unterschied sich zwischen den Patientinnen und Probandinnen. Beim LF-Band zeigten die Patientinnen niedrigere Werte, jedoch war nur ein Ergebnis signifikant. Beim HF-Band zeigten die Patientinnen erhöhte Werte, hier war jedoch ebenfalls nur ein Ergebnis signifikant. Im Folgenden werden nur die signifikanten Ergebnisse wiedergegeben.

Signifikant unterschieden sich die Ruhewerte der normalisierten LF-Komponente (37,15 vs. 46,68; $t=-2,28$, $df=64$, $p=0,25$). Die übrigen Ergebnisse waren nicht signifikant, bei den Patientinnen zeigte sich jedoch ein Trend zu niedrigeren Werten.

Bei der HF-Komponente unterschied sich ebenfalls nur der Ruhewert; er war bei den Patientinnen signifikant erhöht (62,85 vs. 53,41; $t=2,67$, $df=63$, $p=0,01$). Die übrigen Werte waren nicht signifikant, zeigten jedoch gleichermaßen einen Trend zu erhöhten Werten.

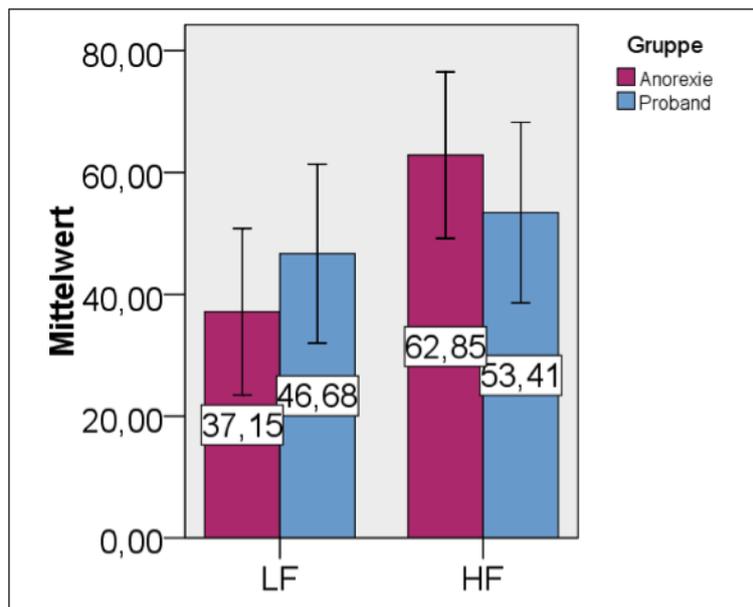


Abb. 15: Normalisierte LF- und HF-Komponente in %, Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen

Die Analyse der LF/HF-Ratio ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.2.3 Weitere statistische Analysen

Die gefundenen Ergebnisse führten zu der Überlegung, ob ein niedriger Body-Mass-Index im Allgemeinen mit niedrigeren Herz-Kreislauf-Parametern korrelieren könnte. Der durchschnittliche BMI unserer Patientinnen betrug zum Messzeitpunkt $16,15 \text{ kg/m}^2$, der der Probandinnen $20,27 \text{ kg/m}^2$.

Unsere gesamte Stichprobe hatte demnach einen BMI von $18,21 \text{ kg/m}^2$. Die Weltgesundheitsorganisation gibt die Werte für Normalgewichtige mit $18,5 - 25,0 \text{ kg/m}^2$ an, unser Kollektiv liegt also darunter. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Diagnose Anorexia nervosa einen BMI von weniger als $17,5 \text{ kg/m}^2$ erfordert, andererseits aber auch darin, dass in der Kontrollgruppe darauf geachtet wurde, keine zu großen BMI zuzulassen, um einen möglichen Einfluss des Körpergewichts auf die Untersuchungsergebnisse weitestgehend auszuschließen.

Für die genauere Analyse, ob eine Korrelation zwischen den ausgewerteten Ergebnissen der Herzratenvariabilität und dem BMI bestand, wurden zunächst die beiden Gruppen getrennt auf Korrelationen untersucht.

Weder bei der separaten Untersuchung beider Gruppen, noch nach Zusammenfügen ließ sich zu irgendeinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation

zwischen den HRV-Parametern (jeweils das HF- und LF-Band) und dem BMI zeigen.

Es war lediglich ein Trend auszumachen, nach dem in unserer Stichprobe eventuell doch eine Korrelation zwischen BMI und HRV bestanden haben könnte; jedoch waren auch Ergebnisse darunter zu finden, die eine Korrelation nahe 0 ergaben.

Am deutlichsten war eine Korrelation im HF-Band in der Ruheposition, zusammengefasst bei beiden Gruppen. Auch hier wurde jedoch kein Signifikanzniveau erreicht ($r = -0,23$, $p = 0,064$).

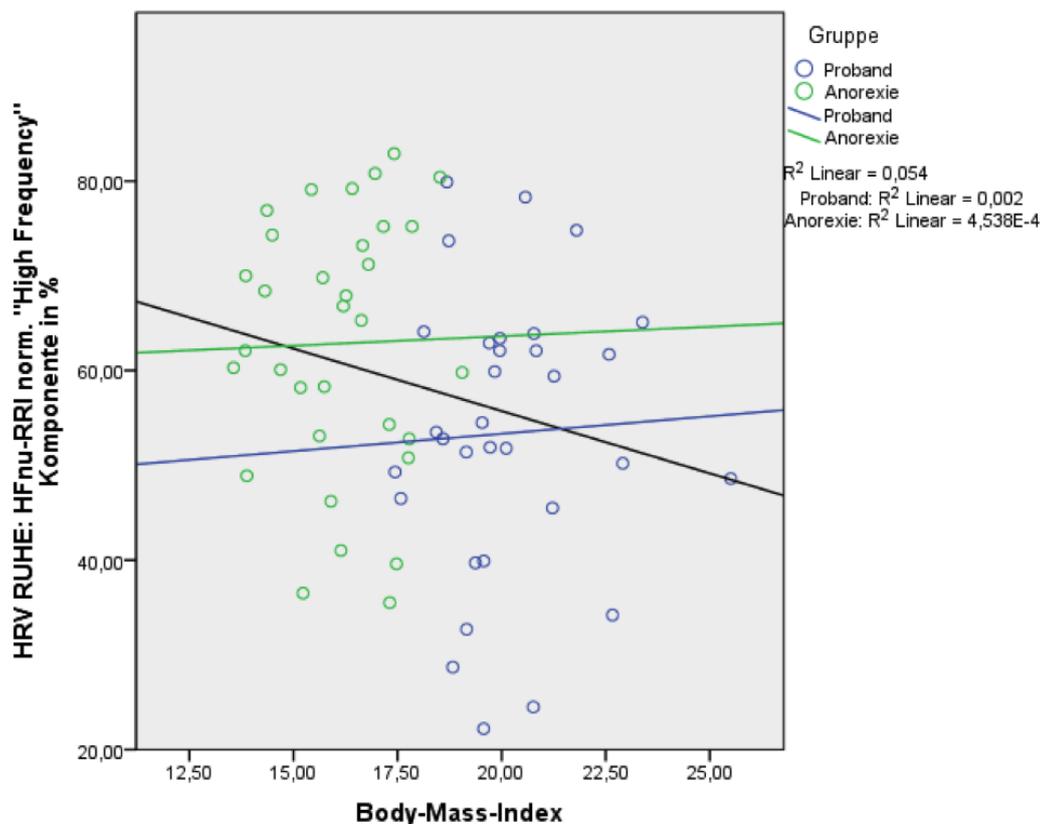


Abb. 16: Korrelation zwischen normalisierter HF-Komponente der HRV in % in Korrelation zum BMI in kg/m^2

Bei genauerer Betrachtung fiel der relativ große Anteil an Patientinnen und Probandinnen, die unter oraler Kontrazeptionsbehandlung standen, auf. Orale Kontrazeptiva könnten einen Einfluss auf das autonome Nervensystem und somit einen Einfluss auf die Herzratenvariabilität haben.

Hierfür wurde die Stichprobe in 4 Untergruppen unterteilt, die annähernd gleich groß waren. (AN mit Einnahme $n=15$, AN ohne Einnahme $n=16$, Probandinnen mit Einnahme $n=15$, ohne Einnahme $n=17$. Die fehlenden Werte ergeben sich

54 Ergebnisse

aus fehlenden Angaben).

Verwertbare Ergebnisse ergaben sich nur in der ausgewerteten Ruhephase vor der eigentlichen Messung. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Anorektikerinnen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Gruppe der Probandinnen ohne Einnahme im HF-Band ($p = 0,025$). Ansonsten ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die folgende Tabelle gibt die Mittelwerte mit Standardabweichungen für die HF- und LF-Komponenten sowie eine graphische Darstellung wieder. Auf die Angabe aller nicht signifikanten Werte wurde hier verzichtet.

	AN + (n = 15) MW (SD)	AN - (n = 16) MW (SD)	KO + (n = 15) MW (SD)	KO - (n = 17) MW (SD)	Post-Hoc-Test
HF	66,98 (14,13)	58,20 (12,88)	54,73 (17,52)	52,25 (12,38)	AN + > KO -
LF	33,02 (14,13)	41,80 (12,88)	45,27 (17,52)	45,69 (15,07)	keine

Tab. 8: Mittelwerte mit Standardabweichungen für die HF- und LF-Komponenten

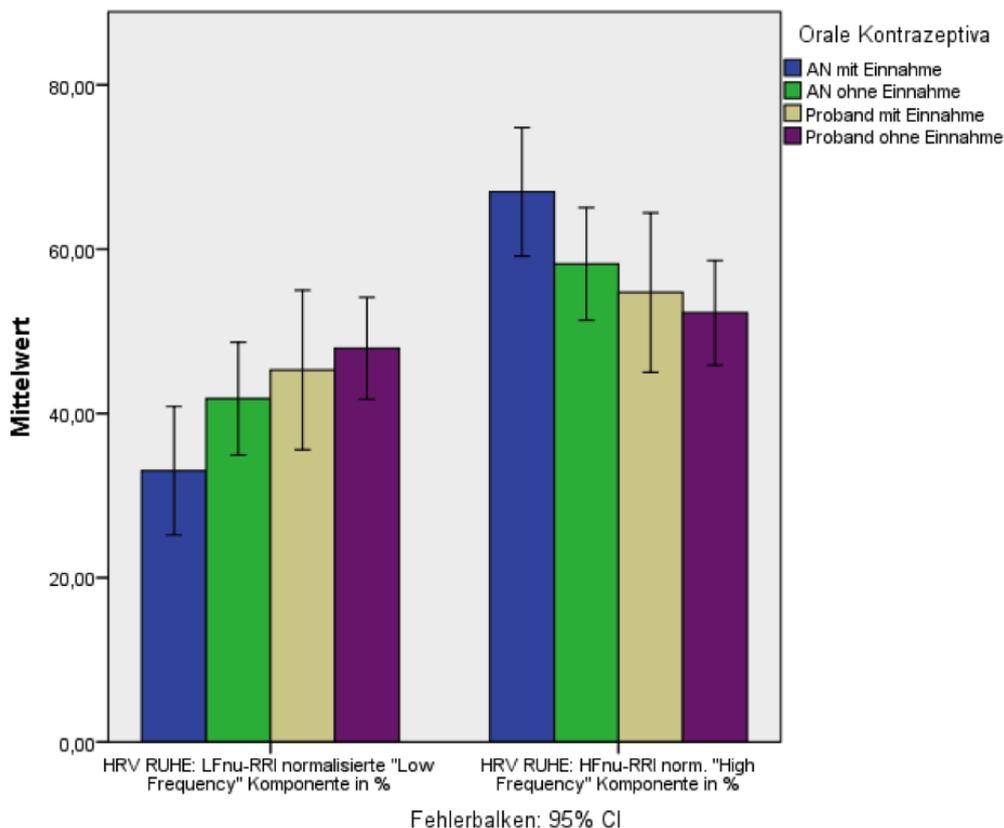


Abb. 17: normalisierte HF- und LF-Komponente in %, Ruhewerte Standardabweichung und Mittelwerte

4. Diskussion

4.1 Der aktuelle Stand der Forschung

Zahlreiche Studien haben das kardiovaskuläre System von Patientinnen mit Anorexia nervosa untersucht, da derartige Komplikationen die häufigste Todesursache bei dieser Patientengruppe darstellen. Die Ergebnisse waren hierbei jedoch zum Teil sehr unterschiedlich.

Kardiovaskuläre Komplikationen wie Bradykardien mit Frequenzen kleiner 50 bpm, Hypotonie mit systolischen Werten oft unter 110 mmHg und Arrhythmien sind bei Patient/-innen mit AN häufig beschrieben worden (14, 54, 92). In einer 24h-EKG-Messung fanden Roche et al. (102) bei Patient/-innen mit Anorexie eine relative Bradykardie besonders während der Nachtstunden vor, im Vergleich zu gesunden Probanden.

Auch der akute Myokardinfarkt ist als Komplikation beschrieben, wobei die genaue Ätiologie hier noch unklar ist, da Arteriosklerose als Ursache eher unwahrscheinlich erscheint (2, 6).

Mehrere Arbeiten beschrieben eine Veränderung der QT-Zeit. So zeigten sich eine Verlängerung und erhöhte Variabilität der QT-Zeit im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen (62, 67, 117). Eine Studie wies zudem eine negative Korrelation von QT-Zeit und erniedrigtem Serum-Kaliumwert nach. Möglicherweise könnte so die QT-Zeit in Kombination mit dem Kaliumwert einen wertvollen Hinweis geben, um lebensbedrohliche Arrhythmien zu vermeiden, die als Folge entstehen können; hier sind jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig (62).

Des Weiteren zeigten sich auch strukturelle Veränderungen des Herzmuskels selbst (26, 103). So ließen sich echokardiographisch eine Hypotrophie des Herzmuskels sowie eine verminderte Ejektionsfraktion und daraus resultierend ein erniedrigtes Herzzeitvolumen nachweisen.

Allerdings waren sämtliche erhobenen Befunde nach Erholung der Patient/-innen auf normale Gewichtswerte am Ende der Therapie wieder vollständig rückläufig und teilweise sogar ganz reversibel (87)

Woher genau diese Veränderungen kommen, ist noch unklar; einige Autoren vermuten dies als Folgen der Mangelernährung (14, 40).

In neueren Studien wurde vermehrt die Herzratenvariabilität zur Beurteilung der

autonomen Funktion herangezogen, da es sich hier um einen einfach zu erhebenden, nicht-invasiven Parameter handelt.

Hier zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Arbeitsgruppen. So berichteten manche von einer erhöhten Herzratenvariabilität bei Anorexia-nervosa-Patient/-innen (61, 101), andere zeigten eine erniedrigte Herzratenvariabilität (4, 66, 100). Ebenso gab es Untersuchungen, die keine Unterschiede zwischen Patient/-innen mit Anorexie und Kontrollpersonen zeigten (84, 122).

Gründe hierfür könnten auch sein, dass die Studien unter teils sehr unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt wurden. Einige Studien verwendeten Kurzzeitmessungen in autonomen Funktionslaboratorien, andere 24-Stunden-EKG-Messgeräte. Auch wiesen die Voraussetzungen eine sehr große Bandbreite auf, zum Teil wurden Daten aus dem Alltagsleben und der Schlaf- und Wachzeit während normaler Betätigung analysiert, zum Teil wurden spezielle Testbatterien zur autonomen Funktionstestung durchgeführt. Ebenso unterschieden sich die untersuchten Gruppen in Größe, Zusammensetzung und Attributen wie der Erkrankungsdauer. Folglich kamen unterschiedliche Studien zu verschiedenen, teils widersprüchlichen Ergebnissen.

Einen ausführlichen Überblick bietet eine Review-Arbeit von Mazurak et al. aus dem Jahr 2011 (74). Hier zeigt sich auch, wie unterschiedlich die Studien in ihrer Vergleichbarkeit sind. So fehlen in einigen Angaben zum Geschlecht (22, 64), zum Alter (22) oder auch zum BMI (61, 64, 76, 100) der Teilnehmer, weshalb die Ergebnisse ebenfalls nur eingeschränkt vergleichbar sind.

Nachweislich sind von Anorexia nervosa deutlich mehr Frauen als Männer betroffen (Verhältnis ca. 10:1); dennoch haben manche Studien auch männliche Patienten mit der Diagnose Anorexie untersucht, was allerdings eindeutig die Ausnahme ist (81, 100-102); diese Tatsache wurde bisher auch nicht eingehend berücksichtigt, da aufgrund der sehr unterschiedlichen Gruppengrößen keine statistisch repräsentativen Vergleiche möglich waren. Auch in unserer Studie fanden sich ausschließlich weibliche Patientinnen und folglich auch nur weibliche Kontrollpersonen.

Zahlreiche Untersuchungen verwendeten Zeiträume von 24 Stunden zur Erhebung der Herzratenvariabilität. Einige Studien untersuchten hier hauptsächlich zeitbezogene Daten derselben (vgl. 1.3.3). Hier zeigten Patient/-innen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen teilweise signifikant höhere Werte (41, 92). Diese Studien kamen zu dem Schluss, dass die sympathovagale Balance zugunsten des Parasympathikus verschoben ist. Eine erhöhte parasymphati-

sche Aktivität als Erklärungsansatz für die autonome Dysfunktion bei anorektischen Patientinnen könnte ein Kompensationsmechanismus für die stark reduzierte Nahrungsaufnahme sein, in deren Folge alle autonomen Funktionen auf ein Minimum zurückgefahren werden. Galetta et al. beschrieben 2003 eine erhaltene LF-Komponente, dagegen aber eine erhöhte HF-Komponente sowie eine niedrigere LF/HF-Ratio und gingen aufgrund dieser Ergebnisse ebenfalls von einer vagalen Hyperaktivität aus (41). Zu einem ähnlichen Fazit kam auch eine Arbeitsgruppe um Cong; hier zeigte sich ebenfalls ein erhöhtes Hochfrequenzband (22). Beide Gruppen verwendeten die Spektralanalyse als Methode, Galetta et al. erhoben zusätzlich auch zeitbezogene HRV-Daten.

Die Arbeitsgruppen um Roche fanden 2004 in zwei Studien mit 24-stündiger HRV-Messung ebenfalls erhöhte Werte (101, 102) der zeitbezogenen Daten. Als Gründe hierfür sahen sie eine erhöhte parasympathische und erniedrigte sympathische Aktivität der Anorexie-Patient/-innen an. Desgleichen kamen Petretta et al. zum Ergebnis einer vagalen Hyperaktivität (92).

Bereits 2004 beschrieben Melanson et al. eine reduzierte HRV bei Patient/-innen mit chronischer AN (76). Hier erfolgten sowohl eine 24-stündige Messung der HRV, als auch eine Messung unter kontrollierten Ruhebedingungen im Labor. In der Langzeitmessung waren in dieser Studie sowohl frequenz – als auch zeitbezogene Daten in der Patientengruppe signifikant erniedrigt, allerdings wurden lediglich 6 Patient/-innen untersucht, weshalb die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt verwertbar sind. In der Kurzzeitmessung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patient/-innen und der Kontrollgruppe. Auch eine Korrelation zwischen den HRV-Parametern aus der Langzeitmessung und der Kurzzeitmessung ergab keine signifikanten Ergebnisse. Allerdings ist hier nochmals auf die sehr kleine Stichprobe von nur sechs Patient/-innen zu verweisen. Platasa et al. verglichen lineare und nichtlineare HRV-Parameter von akuten und chronischen AN-Fällen mittels einer 24h-Messung. Hierbei zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse für akute und chronische AN. Die akute AN ist charakterisiert durch eine erniedrigte Herzfrequenz und erhöhte HRV, während die chronische AN von erhöhter Herzfrequenz und erniedrigtem HRV dominiert wird und die Differenz zwischen Wach- und Schlafwerten hoch ist. Dieser erhöhte Vagotonus bei chronischer AN scheint mit dem niedrigen Gewicht in Zusammenhang zu stehen. Dies lässt die Überlegung zu, dass differenziertere Studien zur HRV nötig sind, wenn sich die Ergebnisse innerhalb des Krankheitsbildes derart signifikant unterscheiden (95).

Eine Studie von Mont et al. (81) untersuchte zwar keine Kontrollgruppe, die

Patientengruppe dafür aber erneut nach einem Jahr, als wieder normale BMI-Werte erreicht waren. Allerdings wurden nur die zeitbezogenen HRV-Parameter erhoben; diese waren zum ersten Messzeitpunkt höher als zum Wiederholungszeitpunkt ein Jahr später. Diese Studie legt nahe, dass die HRV-Veränderungen reversibel sind und es eine Korrelation zwischen den Werten geben könnte, was hier aber nicht genauer untersucht wurde. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine weitere Studie (127) 2006, bei der die Wiederholungsmessung aber bereits nach 32 Tagen erfolgte, was vermutlich für eine adäquate Behandlung einer Anorexia nervosa nicht ausreichte.

Ebenfalls liegen mehrere Studien mit Kurzzeitmessungen unter standardisierten Bedingungen im Labor vor – manche davon ähnlich der unseren. Bereits 1994 untersuchten Kreipe et al. (64) die HRV-Parameter von Anorexie-Patient/-innen in liegender und stehender Position. Sie beobachteten bei Patientinnen mit AN eine signifikante Abnahme der sympathischen Modulation im Liegen und im Stehen sowie eine mangelnde Abnahme der vagalen Modulation beim Aufrichten vom Liegen in eine stehende Position. Hier zeigte sich ein deutlich erniedrigter Sympathikotonus. Dies besserte sich nach Gewichtszunahme innerhalb von zwei Wochen. Kollai et al. (61) untersuchten Patient/-innen und Kontrollpersonen in Ruheposition und fanden dabei erhöhte HRV-Parameter in der Patientengruppe, woraus sie eine vagale Hyperaktivität folgerten. In dieser Studie wurde die kardiale Aktivität zusätzlich nach cholinergischer Blockade durch Atropingabe untersucht, was die Hypothese der vagalen Hyperaktivität bestätigte. Außerdem wurde hier eine positive Korrelation zwischen Veränderungen des Vagotonus und dem prozentualen Gewichtsverlust gefunden. Casu et al. (16) untersuchten Patient/-innen und Kontrollpersonen mittels eines Kipptischversuches, bei dem die Versuchspersonen passiv von einer liegenden in eine stehende Position gekippt wurden. Hierbei zeigte sich, dass sich die HF bei den Patient/-innen nicht, bei den Probanden aber signifikant änderte. Die LF war in beiden Gruppen gleich, aber niedriger bei AN. Dies verdeutlichte, dass die Patient/-innen Zeichen einer autonomen Dysfunktion zeigten. Das Ansteigen der HF-Komponente während der Orthostase spricht für eine abnormal erhöhte parasympathische Aktivität. Wu et al. (126) beschrieben keine signifikant niedrigere Herzfrequenz, wohl aber eine abgesenkte sympathische Funktion, die signifikant mit einer erhöhten Ängstlichkeit negativ korreliert war, sowie eine erhöhte parasympathische Funktion, die signifikant positiv mit Ängstlichkeit korreliert war. Die Patient/-innen wurden hier im Liegen bei einer Atemfrequenz von 15/min untersucht. Als Erklärung hierfür wurde vermutet, dass trotz eines hohen

Maßes an Ängstlichkeit ein niedrigerer Sympathikotonus herrscht, da der Körper aufgrund des geringen Gewichts versucht, Energie zu sparen.

Eine Studie, die Anorexia-Nervosa-Patient/-innen im Verlauf der Behandlung untersuchte, führten Bär et al. (4) 2006 durch. Die Datenerhebungen erfolgten zum Aufnahmezeitpunkt der Therapie, nachdem die Patient/-innen ihr Zielgewicht – definiert durch die 25%-Perzentile des Normalgewichts – erreicht hatten, sowie erneut sechs Monate, nachdem dieses Gewicht wieder hergestellt worden war. Gesunde Kontrollpersonen wurden zu ähnlichen Zeitpunkten untersucht. Es zeigten sich eine erhöhte LF-Komponente und eine erniedrigte LF/HF-Ratio im akuten Stadium zum Aufnahmezeitpunkt. Mit Erreichen des Zielgewichts waren beide Werte wieder normwertig. Ishizawa et al. (52) analysierten die Daten von Patient/-innen in liegender Position und spontaner Atmung. Hier zeigten sich das HF-(vagale) Band sowie die totale HRV und die Baroreflexsensitivität signifikant erhöht bei AN, die LF/HF-Ratio war signifikant niedriger. Hieraus schloss man, dass die Patient/-innen ein reduziertes kardiovaskuläres sympathisches, sowie ein erhöhtes parasymphathisches Ansprechen haben. In einer weiteren Studie analysierten Koschke et al. (62) neben den linearen auch nichtlineare HRV-Parameter. Auch hier fand sich eine vagale Hyperaktivität, die weitestgehend unabhängig von BMI und Alter war.

Rechlin et al. (100) wiesen eine autonome kardiale Dysfunktion bei akut anorektischen Patient/-innen nach. Der Versuchsaufbau ihrer Studie war ähnlich der unseren, lediglich mentale Stress-Tests wurden nicht durchgeführt. Hier zeigten die Patient/-innen eine signifikant niedrigere Herzfrequenz im Liegen sowie veränderte Werte im Orthostase-Versuch. Insgesamt waren die HRV-Parameter bei ihnen signifikant erniedrigt. Es zeigte sich jedoch ein stärkeres Absinken der sympathischen Kontrolle der Herzfunktion, im Gegensatz zu den anderen Studien, in denen die parasymphathische Dysfunktion überwog. Auch konnte hier gezeigt werden, dass die autonomen Störungen reversibel sind, da Patientinnen, die ihr Gewicht bereits wieder hergestellt hatten, keine Unterschiede zu den Proband/-innen zeigten. Im Vergleich zu anderen Krankheitsbildern waren die Störungen des ANS aber nicht so ausgeprägt, dass sie für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität verantwortlich gemacht werden können, möglicherweise sind sie aber ein Cofaktor und sollten daher genauer untersucht werden. Lachish et al. (66) analysierten 2009 zeit- und frequenzbezogene HRV-Parameter, davon waren bis auf die HF alle erniedrigt. Ähnliche Werte erhoben sie 4 Monate nach Entlassung aus der Therapie sowie in einer Langzeitstudie 24 bis 36 Monate nach der ersten Messung. Hieraus folgerten sie, dass die autono-

men Veränderungen nicht vollständig reversibel seien.

Die Arbeitsgruppe um Murialdo et al. (84) beschrieb ebenfalls eine sympathovagale Imbalance bei der Untersuchung von Patient/-innen mit Anorexie und Bulimie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die Ruhewerte waren bei Patient/-innen im Vergleich zu den Kontrollpersonen nicht signifikant verändert. Beim Lagewechsel stieg das LF-Band bei den Kontrollpersonen an, wohingegen es bei der AN-Gruppe abfiel. Auch die erhobenen Orthostase-Ratios blieben bei den Patient/-innen signifikant erniedrigt. Hieraus schlossen die Autoren das Vorliegen einer vagalen Dysfunktion aufgrund vorbestehender vagaler Aktivität beim Wechsel vom Liegen in die stehende Position. Eine Analyse der Korrelationen zeigte keine Signifikanz zwischen HRV-Parametern und Alter, Krankheitsdauer, BMI und Leptin-Konzentration im Serum. Wu et al. (126) und Murialdo et al. (84) vermuteten daher, dass die autonome Dysfunktion bei Patient/-innen mit Anorexia nervosa eher durch Störungen zentraler Regulationsmechanismen, als durch das niedrige Körpergewicht begründet ist. Eine weitere Studie von Vigo et al. (122) untersuchte zwar hauptsächlich nichtlineare HRV-Parameter, erfasste aber ebenso die gängigen zeit- und frequenzabhängigen Daten. Hier fanden sich in liegender Position ähnliche Werte bei Patient/-innen mit AN wie bei gesunden Kontrollpersonen. Die LF-Komponente war zwar bei den Patient/-innen erniedrigt, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die Ergebnisse waren ebenfalls unabhängig von BMI und Gewicht der Teilnehmer. Allerdings zeigten die Daten der Anorexie-Patient/-innen Ähnlichkeit mit den Daten von Patient/-innen nach Myokardinfarkt; da man hier bereits weiß, dass diese Veränderungen die Mortalität beeinflussen (110), könnte dies beim Krankheitsbild der Anorexia nervosa ebenso sein.

Zusammenfassend lassen sich also drei unterschiedliche Studienergebnisse festhalten. Die größte Gruppe der Studien fand bei Anorexie-Patient/-innen eine autonome Dysfunktion mit vagaler Hyperaktivität und erniedrigtem Sympathikotonus. Eine weitere Gruppe konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen, sondern eine generelle oder zumindest teilweise herabgesetzte HRV. Die letzte Gruppe schließlich stellte keinerlei Veränderungen bei den Anorexie-Patient/-innen fest.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die veränderten kardialen Parameter sind hormonelle Dysregulationen und Elektrolytveränderungen. Zahlreiche Forschergruppen fanden veränderte Hormonspiegel bei anorektischen Patient/-innen vor, darunter erniedrigte Schilddrüsenhormonspiegel (Trijodthyronin), erhöhte Cortisolspiegel und erniedrigte Konzentrationen von Sexualhormonen (vgl.

1.1.8). Diese wurden in mehreren Studien nachgewiesen (u.a. Galetta 2003 (41)). Da der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf die Herzkreislaufsituation bekannt ist, und erniedrigte Trijodthyroninspiegel unter anderem die Empfindlichkeit für Katecholamine herabsetzen können, entstehen hieraus möglicherweise auch ein veränderter Sympathikotonus und daraus folgend eine niedrigere Herzfrequenz, ähnlich den Symptomen einer Hypothyreose.

Welche weiteren Faktoren die Herzratenvariabilität beeinflussen könnten, soll an späterer Stelle noch eingehend beleuchtet werden.

Eine neuere Studie aus der Abteilung für Psychosomatik der Universitätsklinik Tübingen verglich die HRV-Daten von Patient/-innen mit Anorexia nervosa (AN) und Reizdarmsyndrom (IBS) jeweils mit gesunden Kontrollpersonen (75). Die Arbeitsgruppe stellte die Hypothese auf, dass beide Gruppen ähnliche HRV-Veränderungen aufweisen würden, da die Veränderungen bei beiden Krankheitsbildern ähnlich wären, wie zum Beispiel verändertes Essverhalten und gestörte Magen-Darm-Funktion. Es konnten jedoch gegensätzliche Veränderungen gezeigt werden: schwächere vagale Hemmung bei AN-Patient/-innen und stärkere bei IBS-Patient/-innen. In dieser Studie wurden aber zusätzliche HRV-Parameter ausgewertet, die in der vorliegenden Arbeit keine Berücksichtigung fanden (Interbeat-Intervall (IBI), MSD, High Frequency Power, Goldberger Dimension, Atemfrequenz).

Anorexie-Patientinnen hatten längere Inter-Beat-Intervalle als die gesunden Vergleichspersonen. IBS-Patient/-innen dagegen zeigten stärkere vagale Aktivität. Bei allen anderen untersuchten Parametern konnte keine Signifikanz gefunden werden. Allerdings zeigten sich starke Zusammenhänge zwischen bestimmten HRV-Parametern und dem BMI. Man ging hier jedoch nicht davon aus, dass der BMI selbst Grund für die veränderten Werte war, sondern dass ein erniedrigter BMI vielmehr die mit starkem Gewichtsverlust einhergehenden Veränderungen auch der HRV-Parameter reflektiert, unabhängig vom Krankheitsbild der Anorexia nervosa. Weitere Studien mit gesunden, sich aber eher am unteren Rand des BMI befindenden Probanden oder etwa mit Sportlern, die auf ein bestimmtes Gewicht achten müssen, könnten hier weitere Aufklärung über die Zusammenhänge zwischen BMI und HRV-Parametern liefern.

4.2 Psychometrische Messungen

Die verwendeten Fragebögen dienten zur Objektivierung des Krankheitsbildes und der Symptome (FEV, FKB-20, EDI) der AN bei den Patientinnen sowie dem Screening auf weitere psychiatrische Komorbiditäten (PSQ) und bewerten den

psychosozialen Zustand der Patientinnen (BaDo, PSQ).

Alle Fragebögen sind hinsichtlich ihrer Objektivität (Unabhängigkeit vom Anwender), Reliabilität (Zuverlässigkeit und Genauigkeit bei Messwiederholung) und Validität (Gültigkeit) überprüft.

Dennoch liegt natürlich eine Fehlerquelle in Falschangaben der Patient/-innen, verursacht durch Schwierigkeiten mit der Erinnerung, der Selbstbeurteilung oder etwa an Verständnisproblemen. Auch beobachtet man Antworttendenzen im Sinne einer sozialen Erwünschtheit, zu extremen Werten oder Beantwortung mit eher undifferenzierten Antworten bei Unsicherheit sowie unkritische Zustimmung oder Ablehnung einzelner Items. Diese Fehlerquellen sind jedoch nicht auf Patient/-innen mit Essstörungen oder auf Fragebögen zu diesem Thema beschränkt, sondern lassen sich bei jeglicher Verwendung von Fragebögen, unabhängig vom befragten Kollektiv, beobachten. Aufgrund der Freiwilligkeit der Angaben ließen sich ganz oder teilweise unausgefüllte Fragebögen nicht vermeiden.

Eine weitere Fehlerquelle könnte möglicherweise in den erhobenen Nebendiagnosen liegen. Viele der Anorexie-Patientinnen litten zusätzlich zu unterschiedlichen Zeitpunkten an mehr oder weniger stark ausgeprägter depressiver Symptomatik, welche die Einschätzung der Lebensqualität ebenfalls entscheidend mit beeinflusst haben könnte. Auch der Zeitpunkt der Befragung dürfte eine Rolle spielen, einige Patientinnen befanden sich am Anfang der Behandlung, andere in der Mitte, einige kurz vor Entlassung; auch wenn versucht wurde, die Befragung und Untersuchung an den Beginn der Behandlung zu stellen, war dies nicht immer möglich. Daher könnten eine begonnene Psychotherapie und/oder Medikation bereits Einfluss auf den körperlichen und seelischen Zustand genommen haben. Diese Problematik sollte in zukünftigen Projekten berücksichtigt werden, um eindeutigere Ergebnisse zu erzielen.

Ausgewertet wurden nur jene Fragebögen, die mindestens 50 Prozent der Patient/-innen und Probanden vollständig ausgefüllt hatten. Die Anzahl der Missings belief sich auf maximal acht pro Fragebogen.

4.2.1 BaDo

Die psychosomatische Basisdokumentation beurteilt besonders den körperlichen, aber auch den psychischen und sozialen Zustand der Befragten. Hier fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen und Probandinnen, den körperlichen und seelischen Gesundheitszustand betreffend. Die Patientinnen mit AN fühlten sich deutlich weniger leistungsfähig und erreichten

erhöhte Scores auf den Skalen für Ängste und Depressionen. Diese Komorbiditäten haben bereits frühere Studien belegt (57, 77, 96, 114), und auch in unserer Studie fanden sie sich bei einer Mehrzahl der Patientinnen (vgl. 2.1.4.1). Den schlechteren Gesundheitszustand und die geringere Leistungsfähigkeit kann man damit interpretieren, dass sich Patient/-innen mit AN, die sich in Behandlung begeben, meistens schon in einem Stadium mit längerem Krankheitsverlauf und Komplikationen durch die Folgen der Mangelernährung befinden (33).

4.2.2 PSQ 4

Hier zeigten Patientinnen erhöhte Werte für Sorgen, sowie geringere Werte für Freude. Die geringen Werte für Freude untermauern zahlreiche Studien, die das gehäufte Auftreten von Depressionen und depressiven Zuständen bei AN-Patient/-innen belegen (42). Die erhöhten Werte für Sorgen passen zum Bild der AN, da eine erhöhte Sorge und Fixierung auf das eigene Gewicht bereits ein Diagnosekriterium darstellt (1). Aufgrund der Neigung zum Perfektionismus sind Anorektikerinnen auch oft von Zukunftsängsten geplagt, die die Skala „Sorgen“ ebenfalls abfragt (38).

Keine Unterschiede zeigten die Skalen „Anspannung“ und „Anforderungen“.

4.2.3 FKB-20

Da es sich bei diesem Fragebogen um einen Fragebogen zum Körperbild handelt und bei Anorexie-Patient/-innen eine Körperstörung als pathognomonisch gilt, sind hohe Ergebnisse auf der Skala „Abwertende Körperbewertung“ und niedrige auf der Skala „vitale Körperdynamik“ ein zu erwartendes Ergebnis und dienen der zusätzlichen Objektivierung der Diagnose (19).

Ein ähnliches Ergebnis lieferte eine Studie von Löwe (70). Hier wurde unter anderem der FKB-20 an gesunden Sport- und Medizinstudenten sowie an Patient/-innen einer psychosomatischen Klinik getestet; darunter befanden sich auch 24 Patientinnen mit Anorexie. Es konnte eindeutig gezeigt werden, dass Anorektikerinnen im Vergleich zu den gesunden Studienteilnehmern eine stark ablehnende Haltung gegenüber ihrem eigenen Körper haben. Auch die eigene Körperdynamik bewerteten die Patientinnen mit AN deutlich geringer.

Die ausgeprägte Körperschemastörung als pathognomonischer Faktor für Essstörungen im Allgemeinen und die Anorexia nervosa im Besonderen ist schon seit langer Zeit in der Literatur und Forschung belegt. Bereits 1982 erkannte Bruch (7) die panische Angst vor Gewichtszunahme und Dicksein trotz massi-

ven Untergewichts als essentiellen Bestandteil des Krankheitsbildes. Ähnliches belegen auch Arbeiten von Steinhausen (113).

Insgesamt ist das negative Körperbild bei Patientinnen mit AN in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten belegt und gilt als klassisches Symptom des Krankheitsbildes; dies untermauern auch unsere Studienergebnisse. Auch im ICD 10 (28) und im DSM IV (1) gilt eine Körperschemastörung als Diagnosekriterium für die Anorexia nervosa.

4.2.4 FEV

Auch der „Fragebogen zum Essverhalten“ erhebt gezielt typische Symptome der Essstörungen. Hier zeigte sich nur bei der „kognitiven Kontrolle“ des Essverhaltens ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, nicht aber auf den Skalen „Störbarkeit des Essverhaltens“ und „erlebte Hungergefühle“. Dies passt wiederum zum Krankheitsbild der Anorexie. Gerade für Anorektikerinnen ist es essentiell, die volle Kontrolle über ihr Essverhalten zu haben; Störfaktoren wie zum Beispiel verlockende Essensgerüche oder Essen in Gesellschaft werden ausgeblendet, ebenso wie Hungergefühle nicht als belastend erlebt werden (98).

4.2.5 EDI-2

Wie die beiden zuvor genannten Fragebögen dient auch dieser zur Objektivierung der typischen Psychopathologie bei Essstörungen und fragt klassische Symptome sowohl der Anorexie, als auch der Bulimie ab. Auch in diesem Fragebogen erzielten die Patientinnen mit AN signifikant erhöhte Werte auf allen elf erhobenen Skalen (Bulimie, Unzufriedenheit, Perfektionismus, Misstrauen, interozeptive Wahrnehmung, Angst vor dem Erwachsenwerden, Askese, Impulsregulation, soziale Unsicherheit, Schlankheitsstreben, Ineffektivität) im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Untermauert werden diese Ergebnisse durch die Studie von Thiel et. al (120), in welcher der EDI-2 bei einer großen Stichprobe, bestehend aus Patient/-innen mit Essstörungen (71 Patientinnen mit Anorexie oder Bulimie, 30 Patient/-innen mit Binge Eating Disorder) und gesunden Kontrollpersonen (186 Frauen und 102 Männer) angewendet wurde. Hier ergaben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen essgestörten Patient/-innen und der Allgemeinbevölkerung. Aber auch bei unserer, im Vergleich dazu kleinen Stichprobe konnten bereits signifikante Unterschiede beschrieben werden.

Fornieles et al. untersuchten 2007 (15) besonders die Skala „Perfektionismus“; neben einigen anderen Fragebögen kam auch der EDI-2 zur Anwendung; hier zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen essgestörten Patient/-innen und der Allgemeinbevölkerung.

4.2.6 Kritische Einschätzung der Ergebnisse der psychometrischen Messungen

Wie jede psychometrische Messung unterlag auch unsere Studie gewissen, nicht beeinflussbaren Faktoren.

Die Patientinnen befanden sich zum Befragungszeitpunkt zwar nahezu alle in stationärer Behandlung, jedoch in teils sehr unterschiedlichen Therapiestadien. Sowohl Patient/-innen am Therapiebeginn, als auch solche aus fortgeschrittenen Therapiezeitpunkten bis hin zu kurz vor Entlassung stehenden Patientinnen fanden Eingang in unsere Studie. Die jeweils erfolgte multimodale Therapie könnte somit die vorliegende Psychopathologie bereits beeinflusst haben. Bei zukünftigen Befragungen sollte der Messzeitpunkt mehr berücksichtigt werden, um einen etwaigen Einfluss der Therapie auf die erhobenen Parameter ausschließen zu können. Auch vorliegende Komorbiditäten könnten die Teilnehmer beeinflusst haben. Wie bereits erwähnt, lagen bei 17 Patientinnen nebendiagnostisch gering bis stark ausgeprägte depressive Episoden vor (vgl. 2.1.4.1). Dies könnte besonders auf Fragen, die Lebensqualität und den Antrieb betreffend, negative Auswirkungen gehabt haben.

Ein weiterer, nicht zu vernachlässigender Punkt ist, dass die Ergebnisse der Fragebögen ausschließlich auf Selbstangaben und subjektiven Einschätzungen der Patientinnen beruhen. Falschangaben der Patientinnen – besonders zu Beginn der Therapie, wenn oft noch eine Krankheitseinsicht fehlt und die Krankheit verleugnet wird – sind somit nicht auszuschließen. Des Weiteren könnten Patientinnen aufgrund sozialer Erwünschtheit geantwortet und somit ihre Antworten verfälscht haben. Entgegenwirken könnte man diesen Fehlerquellen durch strukturierte klinische Interviews, welche ebenfalls zur Verfügung stehen. Allerdings sind sie sehr zeitaufwändig und meist nur zu Forschungszwecken durchführbar, da sie den Rahmen des klinischen Alltags sprengen würden.

Den aufgeführten Fehlerquellen sprechen jedoch die teils hochsignifikanten Ergebnisse der Patientinnen im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen entgegen; sie scheinen also wohl weniger als vermutet ins Gewicht zu fallen. Es zeigten sich in allen Fragebögen in den relevanten Items signifikante Unterschiede zwischen den Patientinnen und der Kontrollgruppe. Fragebögen schei-

nen also ein Mittel zu sein, um die Diagnose einer Anorexia nervosa – nach zuvor gestellter klinischer Diagnose – weiter zu sichern.

4.3 Kardiovaskuläre Messungen

4.3.1 Herzfrequenz und Blutdruck

Wie schon zahlreiche andere Studien, kamen auch wir zu dem Ergebnis, dass anorektische Patient/-innen eine niedrigere Herzfrequenz aufweisen als gesunde Kontrollpersonen (vgl. 3.2.1). Während der metronomischen Atmung, des Stroop-Tests, des Rechentests und des Orthostase-Manövers ergaben sich so signifikant niedrigere Herzfrequenzen bei Patientinnen mit AN im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Während des Valsalva-Pressversuchs zeigten die Patientinnen einen deutlichen Trend hin zu niedrigeren Herzfrequenzen. Dieser Versuch ist jedoch zu vernachlässigen, da es aufgrund der kurzen Zeit und Durchführung und auch infolge mangelnder Compliance der Teilnehmer eine zu hohe Zahl an Artefakten gab. Besonders auffällig ist, dass die Werte der Patientinnen mit AN während der Tests erniedrigt sind, die verstärkt die parasympathische Aktivität messen (metronomischer Atemversuch, Orthostase-Manöver); diese Ergebnisse sind signifikant erniedrigt. Auch die Ruhephasen vor der Messbatterie sowie nach deren Beendigung lieferten signifikant niedrigere Ergebnisse bei den Patientinnen.

Der systolische und diastolische Blutdruck der Patientinnen lag ebenfalls während der gesamten Untersuchung unter dem Blutdruck der Kontrollgruppe, zu mehreren Zeitpunkten unterschieden sich die Gruppen auch signifikant (vgl. 3.2.1). Auch hier fällt auf, dass während der Tests, die die Parasympathikus-Aktivität prüfen, die Ergebnisse der Patientengruppe signifikant niedriger lagen. Obwohl die Blutdruckregulation hauptsächlich durch den Sympathikus erfolgt, könnte dennoch eine parasympathische Hyperaktivität Ursache für die gesehenen Veränderungen sein. Es könnte sich jedoch nicht um eine Erhöhung der parasympathischen Aktivität an sich handeln, sondern vielmehr um einen verminderten Sympathikotonus, wodurch folglich das Gleichgewicht zum Parasympathikus hin verschoben würde und eine erniedrigte Herzfrequenz sowie ein erniedrigter Blutdruck resultierten. Aber auch strukturelle Veränderungen am Herzen selbst, wie sie in mehreren Studien nachgewiesen wurden, könnten den niedrigeren Blutdruck und die geringere Herzfrequenz bei Patientinnen mit AN auslösen. Echokardiographisch zeigten sich bei Patientinnen mit AN eine reduzierte linksventrikuläre Masse und daraus resultierend auch verminderte Füllungsdrücke und eine erniedrigte Ejektionsfraktion (101, 103).

4.3.2 Herzratenvariabilität

Die Herzratenvariabilität war schon häufiger Gegenstand von unserer Studie teils ähnlichen, teils sehr different aufgebauten Studien (vgl. 4.1).

Die Forschungslage ist sehr widersprüchlich; so reiht sich auch unsere Studie hier ein und liefert Ergebnisse, die zum Teil im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien stehen. Die Mehrheit der Studien postuliert eine erhöhte HF-Komponente und damit vagale Hyperaktivität (13, 41, 61, 92). Einige beschreiben einen erniedrigten Vagotonus (76, 127), einige gar keine Veränderungen bei Patient/-innen mit Anorexia nervosa im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (84, 122). Mögliche Gründe für diese gegensätzlichen Ergebnisse könnten entweder ein niedrigerer vagaler Einfluss auf die Regulation des Herzrhythmus (52) oder eine unzureichende vagale Hemmung während autonomer Funktionstests sein (16, 64).

In unserer Studie ergab sich lediglich im HF-Band während der Ruhephase zu Beginn der Messung ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch eine Korrelation zwischen dem BMI und den HRV-Parametern, wie ihn Mazurak et al. (75) an einer etwas kleineren Stichprobe als der unseren fanden, konnten wir nicht bestätigen.

Als weiterer Einflussfaktor wurde die Einnahme oraler Kontrazeptiva untersucht. Hier ergab sich ebenfalls nur unter Ruhebedingungen ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe ohne Einnahme und der Patientengruppe mit Einnahme.

4.3.3 Kritische Einschätzung

Wie bereits erwähnt, stehen unsere Studienergebnisse zum Teil im Einklang mit anderen Studien, zum Teil jedoch nicht – was dem Umstand geschuldet ist, dass die Forschungslage auf diesem Gebiet insgesamt widersprüchliche Ergebnisse liefert. Gründe hierfür sollen im Folgenden näher beleuchtet werden. Zahlreiche Unterschiede, die in unserer Studie keine Berücksichtigung fanden, könnten veränderte Herz-Kreislauf-Parameter und das autonome Nervensystem beeinflusst haben.

Durch verstärktes Erbrechen oder Substanzmittelmissbrauch (Laxanzien, Diuretika, Appetitzügler) zur Gewichtsreduktion könnten Elektrolytveränderungen auftreten, die Herz-Kreislaufparameter beeinflussen; eine Studie von Buda et al. (9) mit Dialysepatienten bestätigt die Veränderungen der HRV-Parameter durch Elektrolytschwankungen.

Die bereits erwähnten veränderten Hormonlevels bei erkrankten Patienten

könnten ebenfalls zu Störungen der Herz-Kreislauf-Regulation führen. Nachgewiesen sind veränderte Spiegel der Schilddrüsen- sowie einiger anderer Hormone. Schilddrüsenhormone beeinflussen nachgewiesenermaßen die Herz-Kreislauf-Funktion, wie die Krankheitsbilder der Hypo- bzw. Hyperthyreose eindrücklich zeigen. Bei Patient/-innen mit Anorexia nervosa liegen sowohl erniedrigte Spiegel an freiem Thyroxin (fT4) als auch freiem Trijodthyronin (fT3) vor, der TSH-Wert liegt meist im Normbereich; ebenso tritt eine Bradykardie auf – ähnlich dem Krankheitsbild der Hypothyreose (59, 83). Da Blutuntersuchungen kein Teil unserer Studie waren, können solche Effekte – ebenso wie Cortisol- oder Katecholamineinfluss, welche ebenfalls die Herzkreislauffunktion modulieren - nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Zudem liegen bei diesen Patient/-innen häufig noch zahlreiche andere Faktoren vor, die die Herzratenvariabilität beeinflussen könnten. Für andere psychosomatische bzw. psychiatrische Krankheitsbilder wurden in den vergangenen Jahren bereits Studien zur HRV angefertigt. So scheint es nach der Studie von Jarrett et al. (53) Zusammenhänge zwischen erhöhten LF-Werten und Angst sowie Depression bei Patientinnen mit Reizdarmsyndrom zu geben. Auch für die Depression ist eine Veränderung der HRV bereits mehrfach untersucht worden und zeigt hier erniedrigte HRV-Werte (108). Ängste und Depressionen sind auch in der Patientengruppe der AN-Patient/-innen häufig vertreten (96).

Wie jede Studie, hat auch die unsere Grenzen und es gilt, bei zukünftigen Studien einiges zu beachten.

Es wurden ausschließlich Frauen untersucht. Angesichts der sehr geringen Anzahl betroffener Männer (im Verhältnis 10:1) ist dies, im Einklang mit vergangenen Studien, noch als repräsentativ zu betrachten (25).

Zunächst war die Stichprobe mit 34 Patientinnen und 34 Probandinnen relativ groß, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Die teilweise doch recht großen Standardabweichungen bei manchen Ergebnissen allerdings sorgten dafür, dass trotz klinisch sichtbarer Unterschiede kein statistisches Signifikanzniveau erreicht werden konnte, sondern lediglich ein Trend auszumachen war.

Unsere Patientinnen suchten Behandlung zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten; es war meist nicht mehr genau zu eruieren, wann genau die Erkrankung begonnen hatte, so dass auch die Erkrankungsdauer nur geschätzt werden konnte, auch, weil die Patientinnen sich zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten in ärztliche Behandlung begaben. Deshalb blieb unberücksichtigt, ob sich die Patientinnen im Akutstadium oder schon im chronischen Stadium einer Ano-

rexia nervosa befanden, weshalb auch Rückschlüsse auf das autonome Nervensystem nur eingeschränkt zu ziehen sind. Neuere Studien postulieren, dass die sympathovagale Balance auch von der Dauer der Erkrankung abhängen könnte (95); hierzu sind weitere Studien mit einer genaueren Auswahl der Patientinnen nötig. Gleiches gilt für einen etwaigen, schon ablesbaren Erfolg einer stationären Therapie. Zwar lag der durchschnittliche BMI unserer Patientinnen unter $17,5 \text{ kg/m}^2$; es befanden sich jedoch zwei Patientinnen darunter, die bereits einen höheren BMI aufwiesen, da sie schon länger in therapeutischer Behandlung waren und folglich schon an Gewicht zugenommen hatten.

Im Nachhinein gesehen, wäre eine weitere Unterteilung der Patient/-innen mit Anorexia nervosa nach ihrem Subtyp (Binge-/Purging-Typ bzw. restriktiver Typ) sinnvoll gewesen; dies war aufgrund der teilweise nicht eindeutig vorliegenden Diagnosekriterien nicht mehr möglich. Beim Binge-/Purging-Typ könnte durch selbstinduziertes Erbrechen oder Laxanzien- und/oder Diuretika-Missbrauch und damit einhergehende Elektrolytstörungen – insbesondere erniedrigte Serum-Kaliumspiegel – zusätzlich das Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien begünstigt werden.

Auch andere Erkrankungen, die die kardiovaskuläre oder autonome Funktion beeinträchtigen könnten, konnten durch die durchgeführte Anamneseerhebung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Um diesen Störfaktor zu minimieren, wurden die Patientinnen und Probandinnen in Altersgruppen aufgeteilt und gematcht. Da es sich insgesamt um ein relativ junges Kollektiv handelte (Durchschnittsalter AN 22,91, Probandinnen 25,62 Jahre), sind die meisten Erkrankungen, die das kardiovaskuläre System betreffen, eher unwahrscheinlich; das Risiko wäre für Patientinnen und Probandinnen in der gleichen Altersklasse ähnlich hoch.

Regelmäßigen Alkoholkonsum gaben etwa die Hälfte der Kontrollpersonen, aber nur vier der Patientinnen an; dabei ist zu berücksichtigen, dass sich der Großteil der Patientinnen in stationärer Behandlung befand. Da sich die Angaben auf den aktuellen Zeitraum bezogen, ist also nicht klar ersichtlich, wie hoch der Alkoholkonsum außerhalb des Krankenhausaufenthalts war. Unter den Patientinnen befanden sich 11 Raucher, unter den Probandinnen 8; die Patientinnen rauchten im Schnitt mehr als die Kontrollgruppe. Nikotinkonsum hat nachgewiesenermaßen einen Einfluss auf das vegetative Nervensystem, die Kreislaufregulation und die Herzratenvariabilität im Besonderen (46, 68). Die hier genannten Untersuchungen wurden zwar mittels Spektralanalyse durchgeführt, allerdings lagen nur geringe Probandenzahlen vor. Dem entgegen

entdeckten Piha et al. (93) in einer Untersuchung mit gesunden Probanden, bei denen auch der Nikotinkonsum berücksichtigt wurde, keinen Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern im forcierten Atemversuch. Der Nikotinkonsum scheint daher einen eher geringeren Einfluss zu haben, zumal die Gruppen von Rauchern und Nichtrauchern in etwa gleich groß waren und sich in der Menge der konsumierten Zigaretten nicht massiv unterschieden.

Die körperliche Fitness war bei beiden Gruppen in etwa gleich. Allerdings gilt auch hier wieder, dass sich die Patientinnen in stationärer Behandlung befanden und man daher nur mutmaßen kann, wieviel Sport sie tatsächlich vor dem Klinikaufenthalt trieben und wie trainiert sie de facto waren, was natürlich auch einen Einfluss auf die Herz-Kreislauf-Regulation gehabt haben könnte.

Bekanntermaßen beeinflussen die meisten Blutdruckmedikamente das autonome Nervensystem; ein Absetzen allein für unsere Untersuchung war aus ärztlicher Sicht nicht vertretbar. So fand sich eine Patientin unter Betablockade, welche direkt auf die am Herzen befindlichen Betarezeptoren wirkt und somit unmittelbar in das vegetative Nervensystem eingreift – eine der Wirkungen hier ist auch eine Verminderung der Herzfrequenz bis hin zur Bradykardie. Eine weitere Probandin stand unter ACE-Hemmer-Einnahme; diese Wirkstoffgruppe greift über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ebenfalls in das autonome Nervensystem ein, um eine Senkung des systolischen Blutdrucks zu erzielen. Wie hoch der Einfluss der jeweiligen Medikamente auf die Herzratenvariabilität im Besonderen ist, lässt sich nicht abschließend beurteilen.

Neben oralen Kontrazeptiva – sie wurden von je 15 Patientinnen und Probandinnen eingenommen – waren die häufigsten Medikamente in der Patientengruppe Antidepressiva (vgl. 2.1.4.2). Sechs Patientinnen nahmen zum Untersuchungszeitpunkt selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, eine einen selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer ein. Diese Wirkstoffe haben nur einen sehr geringen Einfluss auf andere Rezeptoren; eine anticholinerge Wirkung ist damit nahezu ausgeschlossen (11), wird aber dennoch diskutiert (5). Anders verhält es sich mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, die von insgesamt acht Patientinnen eingenommen wurden. Die Nebenwirkungen dieser Medikamentenklassen auf das Vegetativum sind vielfältig und auch sehr verschieden; sie können sich von Patient zu Patient unterscheiden, nicht sicher vorhergesagt werden und sich sogar gegensätzlich auswirken. Orthostatische Dysregulationen, Brady- sowie Tachykardien, eine Blutdrucksenkung (selten auch eine Blutdrucksteigerung), Mundtrockenheit, Verdauungsprobleme bis hin zum sog. „anticholinergen Syndrom“ sind als Nebenwirkungen beschrieben

(11). Ebenfalls gibt es Studienergebnisse mit Patienten unter Einnahme von Antidepressiva (Trizyklika und SSRI), die nahe legen, dass insbesondere die Einnahme von Trizyklika einen Einfluss auf das Vegetativum hat (104). Da fast ein Viertel der Patientinnen Medikamente dieser Wirkstoffklasse einnahm und uns die Einnahmedauer nicht bekannt ist, könnte dies einen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse gehabt haben. Zwei weitere Patientinnen standen unter Einnahme von Sedativa. Auch diese können die Herzkreislaufregulation beeinflussen. Eine Patientin nahm ein atypisches Neuroleptikum ein, welches ebenfalls anticholinerge Nebenwirkungen und somit Einfluss auf das vegetative Nervensystem haben kann (11).

Diese Einflüsse – sowohl von Medikamenten als auch von der Depression selbst – sind klinisch nachgewiesen und bedürfen somit bei zukünftigen Untersuchungen genauerer Betrachtung; ebenso wie bei Anorexie gilt auch hier, dass nach einer Genesung nahezu die Werte gesunder Kontrollpersonen erreicht werden (123). Die Ergebnisse von Patient/-innen mit Depression sprechen für ein Überwiegen des Sympathikotonus und erniedrigter vagaler Aktivität – also gegenteilig zu den von uns gefundenen Resultaten (63). Dies lässt den Schluss zu, dass die depressive Stimmung unserer Patientinnen einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Messergebnisse gehabt haben könnte. Auch befanden sich alle Patientinnen bereits in Behandlung; von daher bleibt unklar, wie stark ausgeprägt die depressive Symptomatik zum Messzeitpunkt überhaupt noch vorhanden war.

Eine weitere, schon erwähnte, große Gruppe machten die oralen Kontrazeptiva aus. Die Anzahl der Patientinnen und Probandinnen, die sie nahmen bzw. nicht einnahmen, war in etwa gleich groß. Der einzig signifikante Unterschied zeigte sich in der Gruppe der Patientinnen mit Einnahme und den Kontrollpersonen ohne Einnahme von Kontrazeptiva; dies lediglich bei den Ruhewerten. Man könnte nun postulieren, dass hier auch die beiden Extreme liegen. Der Einfluss oraler Kontrazeptiva auf das autonome Nervensystem ist noch nicht ausreichend erforscht; es gibt aber erste Studien, die Hinweise darauf liefern, dass orale Kontrazeptiva das autonome Nervensystem beeinflussen (124). Unser Ergebnis könnte diese These stützen, wenn man davon ausgeht, dass die Kombination aus Anorexie und der damit einhergehenden Störung des autonomen Nervensystems und Einnahme von Kontrazeptiva eine Art sich verstärkenden Effekt auf das Vegetativum hat – das andere Extrem sind in diesem Fall die gesunden Probandinnen ohne Einnahme, bei denen keine Störung oder medikamentöse Beeinflussung des autonomen Nervensystems vorliegt. Dies ist

allerdings eine Hypothese, die so bisher nicht untersucht wurde. Es existieren aber bereits einige Studien, in denen die Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Patientinnen und ihr Einfluss auf Herzkreislaufparameter untersucht wurden, da postmenopausale Frauen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit haben (35, 86). Hier konnte jedoch kein Unterschied in den aufgezeichneten HRV-Parametern zwischen der Placebo-Gruppe und der mit Hormonersatztherapie behandelten Gruppe gezeigt werden. Allerdings muss man hier beachten, dass das untersuchte Kollektiv doch sehr große Unterschiede, vor allem das Alter betreffend, zu unserer Stichprobe aufwies, da Osteoporose und koronare Herzkrankheit eher Krankheiten des höheren Lebensalters sind und sich die Ergebnisse daher nur sehr eingeschränkt auf unsere insgesamt mit einem Durchschnittsalter von Anfang zwanzig doch sehr junge Gruppe übertragbar lassen.

Teile unserer Testbatterie erwiesen sich im Nachhinein als ungeeignet für den klinischen Alltag. Als gut und praktikabel zeigte sich der forcierte Atemtest. Er ist einfach durchführbar, leicht zu erklären und wird rasch von den Versuchspersonen verstanden. Gleiches gilt für den Rechentest und den Orthostase-Kipp-tisch-Versuch, der selbst keine aktive Mitarbeit der Versuchspersonen verlangt. Schwieriger gestalteten sich das Valsalva-Manöver und der Farb-Wort-Interferenztest Stroop, weshalb sie bei unserer Auswertung auch nur eingeschränkt berücksichtigt wurden. Häufig gab es hier Verständnisschwierigkeiten, die Durchführung betreffend, was zu einer hohen Zahl an Artefakten und Fehlern bei der Messung führte.

4.4 Ausblick

Es erweckt den Anschein, durchaus wichtig zu sein, eine autonome Dysfunktion bei akut anorektischen Patient/-innen frühzeitig zu erkennen, da sie mit einem erhöhten kardialen Risiko assoziiert zu sein scheint und dieses Risiko für die hohe Mortalität bei dieser Essstörung mit verantwortlich ist (13).

Ob jedoch eine autonome Funktionstestung, wie wir sie durchführten, oder andere Maßnahmen hier zielführend sind, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen. Um rein strukturelle Veränderungen am Herzen darzustellen, die einen großen Anteil der kardialen Morbidität beitragen und nicht zuletzt auch für viele Komplikationen verantwortlich sind, mögen auch Untersuchungen, wie sie schon praktiziert werden – Elektro- und Echokardiographie – ausreichend sein. Allerdings bleibt hier das autonome Nervensystem außen vor.

Zur frühzeitigen Entdeckung einer kardialen Dysfunktion bei anorektischen Pa-

tient/-innen könnte in Zukunft der sogenannte myokardiale Performance-Index (MPI) eingesetzt werden. Hierbei handelt es sich um eine einfach durchzuführende, reproduzierbare, quantitative Messmethode, die die globale Ventrikel-funktion darstellt (29); hier wird die Echokardiographie als Messmethode verwendet. Die Echokardiographie ist im klinischen Alltag weitaus einfacher durchführbar als unsere Testbatterie – einen erfahrenen Untersucher vorausgesetzt.

5. Zusammenfassung

Gerade in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter machen Essstörungen einen erheblichen Teil der psychiatrischen Diagnosen aus. Besonders Anorexia nervosa ist hierbei mit einer deutlich erhöhten kardialen Mortalität assoziiert. Zahlreiche Studien konnten bereits belegen, dass hierfür eine Imbalance autonomer Regulationsmechanismen verantwortlich ist, jedoch kamen unterschiedliche Untersucher zu teils gegensätzlichen Ergebnissen.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Funktion des autonomen Nervensystems mittels nicht-invasiver Methoden, wie sie schon lange in der klinischen Routine eingesetzt werden, zu untersuchen. In die Studie eingeschlossen wurden hierfür 34 Patientinnen mit der Diagnose Anorexia nervosa und 34 gesunde Probandinnen. Zunächst wurden mittels Fragebögen die Diagnosen verifiziert und wichtige psychosoziale Faktoren erhoben (BaDo, PSQ, FEV, FKB-20, EDI-2). Anschließend wurden alle Personen einer Testbatterie unterzogen, bestehend aus Ruhephase, forciertem Atemversuch, Farb-Wort-Interferenztest Stroop, Valsalva-Manöver, Rechentest und Orthostaseversuch mittels Kipptisch. Hierbei wurden Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck und weitere autonome Funktionsindices aufgezeichnet und berechnet.

Wir konnten zeigen, dass die Herzfrequenz der Patientinnen mit Anorexie während des gesamten Versuchs unter der der Kontrollpersonen lag; zu mehreren Zeitpunkten konnten auch signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Gleiches gilt für systolische und diastolische Blutdruckwerte. Für die Herzratenvariabilität konnte lediglich in Ruhe ein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Der Nachweis einer Korrelation jedweder Art zwischen einzelnen HRV-Parametern und dem BMI gelang uns nicht. Exemplarisch für einen Einfluss von Medikamenteneinnahmen, die das Vegetativum beeinflussen könnten, wurden hier zusätzlich die Patientinnen und Probandinnen, die Ovulationshemmer einnahmen, untersucht, da es sich um etwa gleich große Gruppen handelte. Hier gelang lediglich in der Ruhephase zu Beginn der Untersuchung der Nachweis eines signifikanten Unterschieds, und zwar zwischen der Gruppe der Patientinnen mit Anorexie und Ovulationshemmer-Einnahme und der gesunden Kontrollgruppe ohne Medikamenteneinnahme. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass Ovulationshemmer ebenfalls Einfluss auf Herzkreislaufparameter haben könnten; weitere Studien hierzu scheinen aber notwendig zu sein.

Insgesamt gesehen, könnte all dies als Hinweis auf eine erhöhte vagale Aktivität, die mit dem Krankheitsbild der Anorexia nervosa einhergeht, interpretiert

werden. Hierfür sprechen auch besonders die erniedrigten Werte während der Funktionstests, die hauptsächlich die parasympathische Aktivität prüfen (metronomischer Atemversuch, Orthostase-Manöver).

Ob diese Veränderungen aber nun typisch für das Krankheitsbild Anorexia nervosa sind oder vielmehr physiologische Reaktionen auf einen erniedrigten BMI, wie sie auch in Hungerzuständen aufgrund von Nahrungsmangel, Kachexie infolge von Malignomen oder auch Malabsorptionssyndromen vorkommen können, lässt sich durch unsere Studie nicht abschließend klären und bedarf weiterer Untersuchungen in der Zukunft.

6. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Psychosomatik der Universität Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Paul Enck durchgeführt, die Konzeption der Studie erfolgte ebenfalls durch ihn.

Die Zuweisung der Patient/-innen erfolgte über die Psychosomatische Universitätsklinik Tübingen.

Die Erhebung der statistischen Daten der Fragebögen und die Durchführung der autonomen Diagnostik bei Patient/-innen und Kontrollgruppe erfolgte durch die Arbeitsgruppe des autonomen Funktionslabors im Zeitraum von April 2005 bis Dezember 2007 unter Beteiligung der Autorin.

Die statistische Analyse und die Erstellung der vorliegenden Dissertationsschrift erfolgten eigenständig durch mich.

Supervision und Korrektur des Manuskripts erfolgte durch Prof. Dr. Paul Enck.

7. Literaturverzeichnis

1. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen : Textrevision; DSM-IV-TR;. Göttingen; Bern: Hogrefe; 2003.
2. Abuzeid W and Glover C (2010): Acute myocardial infarction and anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2010.
3. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC and Cohen R.J (1981): Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 213(4504): 220-2.
4. Bar KJ, Boettger S, Wagner G, Wilsdorf C, Gerhard UJ, Boettger MK, Blanz B and Sauer H (2006): Changes of pain perception, autonomic function, and endocrine parameters during treatment of anorectic adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 45(9): 1068-76.
5. Bar KJ, Greiner W, Jochum T, Friedrich M, Wagner G and Sauer H (2004): The influence of major depression and its treatment on heart rate variability and pupillary light reflex parameters. *J Affect Disord.* 82(2): 245-52.
6. Birmingham CL, Lear SA, Kenyon J, Chan SY, Mancini GB and Frohlich J (2003): Coronary atherosclerosis in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 34(3): 375-7.
7. Bruch H (1982): Anorexia Nervosa: therapy and theory. *The American journal of psychiatry.* 139(12): 1531-8.
8. Brumberg JJ (1994): *Todeshunger: die Geschichte der Anorexia nervosa vom Mittelalter bis heute.* Frankfurt am Main: Campus Verlag.
9. Buda S, Stompor T, Sulowicz W, Kopec J, Szymczakiewicz-Multanowska A and Janion M (2000): [The impact of changes in levels of calcium, phosphate and magnesium during hemodialysis on autonomic system reactivity as measured by heart rate variability analysis]. *Przegląd lekarski.* 57(6): 340-5.
10. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P and Pedersen NL (2006): Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 63(3): 305-12.
11. Burgis E (2005): *Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pharmakologie* München: Urban &Fischer.
12. Carter JC, Blackmore E, Sutandar-Pinnock K and Woodside DB (2004): Relapse in anorexia nervosa: a survival analysis. *Psychol Med.* 34(4): 671-9.

13. Casiero D and Frishman WH (2006): Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiol Rev.* 14(5): 227-31.
14. Casper RC (1986): The pathophysiology of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Annual review of nutrition.* 6: 299-316.
15. Castro-Fornieles J, Gual P, Lahortiga F, Gila A, Casula V, Fuhrmann C, Imirizaldu M, Saura B, Martinez E and Toro J (2007): Self-oriented perfectionism in eating disorders. *Int J Eat Disord.* 40(6): 562-8.
16. Casu M, Patrone V, Gianelli MV, Marchegiani A, Ragni G, Murialdo G and Polleri A (2002): Spectral analysis of R-R interval variability by short-term recording in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 7(3): 239-43.
17. Catai AM, Chacon-Mikahil MP, Martinelli FS, Forti VA, Silva E, Golfetti R, Martins LE, Szrajter JS, Wanderley JS, Lima-Filho EC, Milan LA, Marin-Neto JA, Maciel BC and Gallo-Junior L (2002): Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz J Med Biol Res.* 35(6): 741-52.
18. Cierpka M, Janssen PL and Strauß B (1999): Bado PSGV. Entwicklung und Erprobung einer Basisdokumentation für psychische, psychosoziale und psychosomatische Kontaktnäherungen in der Primärversorgung. *Psychotherapeut.* 44(1): 46-50.
19. Clement U and Löwe B (1996): Fragebogen zum Körperbild (FKB-20). Mappe mit Handanweisung, Fragebogen, Auswertungsbogen. Göttingen: Hogrefe.
20. CNSystems Medizintechnik GmbH.(o. J. a): Task Force Monitor 3040i Handbuch. Graz.
21. CNSystems Medizintechnik GmbH.(o. J. b): Task Force Monitor - Quick Manual. Graz.
22. Cong ND, Saikawa T, Ogawa R, Hara M, Takahashi N and Sakata T (2004): Reduced 24 hour ambulatory blood pressure and abnormal heart rate variability in patients with dysorexia nervosa. *Heart.* 90(5): 563-4.
23. Cooper Z and Fairburn CG (1987): The Eating Disorder Examination: A Semi-structured Interview for the Assessment of the Specific Psychopathology of Eating Disorders. *Int J Eat Disord.* 6(1): 1-8.
24. Crook MA, Hally V and Panteli JV (2001): The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition.* 17(7-8): 632-7.
25. Currin L, Schmidt U, Treasure J and Jick H (2005): Time trends in eating disorder incidence. *Br J Psychiatry.* 186: 132-5.

26. de Simone G, Scalfi L, Galderisi M, Celentano A, Di Biase G, Tammaro P, Garofalo M, Mureddu GF, de Divitiis O and Contaldo F (1994): Cardiac abnormalities in young women with anorexia nervosa. *Br Heart J.* 71(3): 287-92.
27. Deter HC and Herzog W (1994): Anorexia nervosa in a long-term perspective: results of the Heidelberg-Mannheim Study. *Psychosom Med.* 56(1): 20-7.
28. Dilling H, Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Bern: Huber; 2010.
29. Eidem BW, Cetta F, Webb JL, Graham LC and Jay MS (2001): Early detection of cardiac dysfunction: use of the myocardial performance index in patients with anorexia nervosa. *J Adolesc Health.* 29(4): 267-70.
30. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JM and Clarke BF (1978): Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *British medical journal.* 1(6106): 145-7.
31. Ewing DJ, Irving JB, Kerr F, Wildsmith JA and Clarke BF (1974): Cardiovascular responses to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: a test of autonomic function. *Clinical science and molecular medicine.* 46(3): 295-306.
32. Fairburn CG (2005): Evidence-based treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 37 Suppl: S26-30; discussion S41-2.
33. Fairburn CG and Harrison PJ (2003): Eating disorders. *Lancet.* 361(9355): 407-16.
34. Fauvel JP, Bernard N, Laville M, Daoud S, Pozet N and Zech P (1996): Reproducibility of the cardiovascular reactivity to a computerized version of the Stroop stress test in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Auton Res.* 6(4): 219-24.
35. Fernandes EO, Moraes RS, Ferlin EL, Wender MC and Ribeiro JP (2005): Hormone replacement therapy does not affect the 24-hour heart rate variability in postmenopausal women: results of a randomized, placebo-controlled trial with two regimens. *Pacing Clin Electrophysiol.* 28 Suppl 1: S172-7.
36. Fichter MM (2006): [Diagnostics and treatment of anorectic eating disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 74(5): 284-94; quiz 295-6.
37. Fichter MM, Doerr P, Pirke KM and Lund R (1982): Behavior, attitude, nutrition and endocrinology in anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand.* 66(6): 429-44.

38. Fliege H, Rose M, Arck P, Levenstein S and Klapp BF (2001): Validierung des „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. *Diagnostica*. 47(3): 142-152.
39. Fliege H, Rose M, Arck P, Walter OB, Kocalevent RD, Weber C and Klapp BF (2005): The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) Reconsidered: Validation and Reference Values From Different Clinical and Healthy Adult Samples. *Psychosom Med*. 67(1): 78-88.
40. Fohlin L (1977): Body composition, cardiovascular and renal function in adolescent patients with anorexia nervosa. *Acta paediatrica Scandinavica Supplement*. (268): 1-20.
41. Galetta F, Franzoni F, Prattichizzo F, Rolla M, Santoro G and Pentimone F (2003): Heart rate variability and left ventricular diastolic function in anorexia nervosa. *J Adolesc Health*. 32(6): 416-21.
42. Garner DM (1993): Pathogenesis of anorexia nervosa. *Lancet*. 341(8861): 1631-5.
43. Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Mickley D, Miller K, Herzog D and Klibanski A (2000): Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med*. 133(10): 790-4.
44. Halmi KA (2005): Obsessive-compulsive personality disorder and eating disorders. *Eat Disord*. 13(1): 85-92.
45. Halmi KA, Tozzi F, Thornton LM, Crow S, Fichter MM, Kaplan AS, Keel P, Klump KL, Lilienfeld LR, Mitchell JE, Plotnicov KH, Pollice C, Rotondo A, Strober M, Woodside DB, Berrettini WH, Kaye WH and Bulik CM (2005): The relation among perfectionism, obsessive-compulsive personality disorder and obsessive-compulsive disorder in individuals with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 38(4): 371-4.
46. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y and Takata K (1990): Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol*. 65(1): 84-8.
47. Herzog W (2004): Anorexia nervosa. *Psychotherapie im Dialog*. 5(1): 3-11.
48. Hoek HW and van Hoeken D (2003): Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord*. 34(4): 383-96.
49. Hoek HW (2006): Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 19(4): 389-94.
50. Hoyer D (2009): Zur Bedeutung und Analyse der Herzfrequenzvariabilität

- Neurophysiol Lab. 31(3): 158-171.
51. Hoyer D, Maestri R, La Rovere MT and Pinna GD (2008): Autonomic response to cardiac dysfunction in chronic heart failure: a risk predictor based on autonomic information flow. *Pacing Clin Electrophysiol.* 31(2): 214-20.
 52. Ishizawa T, Yoshiuchi K, Takimoto Y, Yamamoto Y and Akabayashi A (2008): Heart rate and blood pressure variability and baroreflex sensitivity in patients with anorexia nervosa. *Psychosom Med.* 70(6): 695-700.
 53. Jarrett ME, Burr RL, Cain KC, Hertig V, Weisman P and Heitkemper MM (2003): Anxiety and depression are related to autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. *Digestive diseases and sciences.* 48(2): 386-94.
 54. Kalager T, Brubakk O and Basso HH (1978): Cardiac performance in patients with anorexia nervosa. *Cardiology.* 63(1): 1-4.
 55. Katzman DK (2005): Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature. *Int J Eat Disord.* 37 Suppl: S52-9; discussion S87-9.
 56. Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, Hsu LK, Sokol MS, McConaha C, Plotnicov K H, Weise J and Deep D (2001): Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.* 49(7): 644-52.
 57. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N and Masters K (2004): Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 161(12): 2215-21.
 58. Kipman A, Gorwood P, Mouren-Simeoni MC and Ades J (1999): Genetic factors in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry.* 14(4): 189-98.
 59. Kiyohara K, Tamai H, Takaichi Y, Nakagawa T and Kumagai LF (1989): Decreased thyroidal triiodothyronine secretion in patients with anorexia nervosa: influence of weight recovery. *Am J Clin Nutr.* 50(4): 767-72.
 60. Kleiger RE, Stein PK and Bigger JT, Jr. (2005): Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 10(1): 88-101.
 61. Kollai M, Bonyhay I, Jokkel G and Szonyi L (1994): Cardiac vagal hyperactivity in adolescent anorexia nervosa. *Eur Heart J.* 15(8): 1113-8.
 62. Koschke M, Boettger MK, Macholdt C, Schulz S, Yeragani VK, Voss A and Baer KJ (2009): Increased QT variability in patients with anorexia nervosa-An indicator for increased cardiac mortality? *Int J Eat Disord.*

63. Koschke M, Boettger MK, Schulz S, Berger S, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK and Baer KJ (2009): Autonomy of autonomic dysfunction in major depression. *Psychosom Med.* 71(8): 852-60.
64. Kreipe RE, Goldstein B, DeKing DE, Tipton R and Kempinski MH (1994): Heart rate power spectrum analysis of autonomic dysfunction in adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 16(2): 159-65.
65. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A and Schwartz PJ (1998): Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 351(9101): 478-84.
66. Lachish M, Stein D, Kaplan Z, Matar M, Faigin M, Korsunski I and Cohen H (2009): Irreversibility of cardiac autonomic dysfunction in female adolescents diagnosed with anorexia nervosa after short- and long-term weight gain. *World J Biol Psychiatry.* 10(4 Pt 2): 503-11.
67. Lesinskiene S, Barkus A, Ranceva N and Dembinskas A (2008): A meta-analysis of heart rate and QT interval alteration in anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry.* 9(2): 86-91.
68. Levin FR, Levin HR and Nagoshi C (1992): Autonomic functioning and cigarette smoking: heart rate spectral analysis. *Biological psychiatry.* 31(6): 639-43.
69. Löllgen H (1999): Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt.* 96(31-31): 2029-2032.
70. Löwe B and Clement U (1996): Der „Fragebogen zum Körperbild (FKB-20)“: Literaturüberblick, Beschreibung und Prüfung eines Meßinstrumentes. *Diagnostica.* 42: 352-376.
71. Lucas AR, Crowson CS, O'Fallon WM and Melton LJ, 3rd (1999): The ups and downs of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 26(4): 397-405.
72. Malliani A, Lombardi F and Pagani M (1994): Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J.* 71(1): 1-2.
73. Malliani A, Pagani M, Lombardi F and Cerutti S (1991): Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 84(2): 482-92.
74. Mazurak N, Enck P, Muth E, Teufel M and Zipfel S (2011): Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: A review of the literature. *Eur Eat Disord Rev.* 19(2): 87-99.

75. Mazurak N, Stein J, Kipphan S, Muth ER, Teufel M, Zipfel S and Enck P (2011): Heart rate variability in anorexia nervosa and the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 23(11): e470-8.
76. Melanson EL, Donahoo WT, Krantz MJ, Poirier P and Mehler PS (2004): Resting and ambulatory heart rate variability in chronic anorexia nervosa. *Am J Cardiol*. 94(9): 1217-20.
77. Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U, Dilling H and John U (2000): [Lifetime prevalence of mental disorders in general adult population. Results of TACOS study]. *Nervenarzt*. 71(7): 535-42.
78. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D and Klibanski A (2005): Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med*. 165(5): 561-6.
79. Mitchell JE and Crow S (2006): Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry*. 19(4): 438-43.
80. Mont L and Castro J (2003): [Anorexia nervosa: a disease with potentially lethal repercussions on the heart]. *Rev Esp Cardiol*. 56(7): 652-3.
81. Mont L, Castro J, Herreros B, Pare C, Azqueta M, Magrina J, Puig J, Toro J and Brugada J (2003): Reversibility of cardiac abnormalities in adolescents with anorexia nervosa after weight recovery. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 42(7): 808-13.
82. Monteleone P, Di Lieto A, Tortorella A, Longobardi N and Maj M (2000): Circulating leptin in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa or binge-eating disorder: relationship to body weight, eating patterns, psychopathology and endocrine changes. *Psychiatry Res*. 94(2): 121-9.
83. Munoz MT and Argente J (2002): Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *Eur J Endocrinol*. 147(3): 275-86.
84. Murialdo G, Casu M, Falchero M, Brugnolo A, Patrone V, Cerro PF, Ameri P, Andraghetti G, Briatore L, Copello F, Cordera R, Rodriguez G and Ferro AM (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(5): 356-62.
85. Neumarker KJ (1997): Mortality and sudden death in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 21(3): 205-12.
86. Niskanen L, Laitinen T, Tuppurainen M, Saarikoski S, Kroger H, Alhava E

- and Hartikainen J (2002): Does postmenopausal hormone replacement therapy affect cardiac autonomic regulation in osteoporotic women? *Menopause*. 9(1): 52-7.
87. Olivares JL, Vazquez M, Fleita J, Moreno LA, Perez-Gonzalez JM and Bueno M (2005): Cardiac findings in adolescents with anorexia nervosa at diagnosis and after weight restoration. *Eur J Pediatr*. 164(6): 383-6.
88. Panagiotopoulos C, McCrindle BW, Hick K and Katzman DK (2000): Electrocardiographic findings in adolescents with eating disorders. *Pediatrics*. 105(5): 1100-5.
89. Paul T and Thiel A (2005): EDI-2; Eating Disorder Inventory-2; Deutsche Version; Manual. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Oxford, Prag: Hogrefe.
90. Pearce JM (2004): Richard Morton: origins of anorexia nervosa. *Eur Neurol*. 52(4): 191-2.
91. Pehlivanoglu B, Durmazlar N and Balkanci D (2005): Computer adapted Stroop colour-word conflict test as a laboratory stress model. *Erciyes Medical Journal*. 27(2): 58-63.
92. Petretta M, Bonaduce D, Scafì L, de Filippo E, Marciano F, Migaux ML, Themistoclakis S, Ianniciello A and Contaldo F (1997): Heart rate variability as a measure of autonomic nervous system function in anorexia nervosa. *Clin Cardiol*. 20(3): 219-24.
93. Piha SJ, Puukka P and Seppanen A (1991): Short- and long-term reproducibility of cardiovascular tests of autonomic function in normal subjects. *Clin Auton Res*. 1(2): 115-8.
94. Pike KM, Walsh BT, Vitousek K, Wilson GT and Bauer J (2003): Cognitive behavior therapy in the posthospitalization treatment of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. 160(11): 2046-9.
95. Platasa MM, Nestorovic Z, Damjanovic S and Gal V (2006): Linear and non-linear heart rate variability measures in chronic and acute phase of anorexia nervosa. *Clin Physiol Funct Imaging*. 26(1): 54-60.
96. Pollice C, Kaye WH, Greeno CG and Weltzin TE (1997): Relationship of depression, anxiety, and obsessionality to state of illness in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 21(4): 367-76.
97. Pomeranz B., Macaulay R. J., Caudill M. A., Kutz I., Adam D., Gordon D., Kilborn K. M., Barger A. C., Shannon D. C., Cohen R. J. and et al. (1985): Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 248(1 Pt 2): H151-3.
98. Pudel D and Westenhöfer J.(1989): Fragebogen zum Essverhalten

- (FEV). Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
99. Ravits JM (1997): AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve*. 20(8): 919-37.
 100. Rechlin T, Weis M, Ott C, Bleichner F and Joraschky P (1998): Alterations of autonomic cardiac control in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 43(5): 358-63.
 101. Roche F, Barthelemy JC, Garet M, Costes F, Pichot V, Duverney D, Kadem M, Millot L and Estour B (2004): Chronotropic incompetence to exercise separates low body weight from established anorexia nervosa. *Clin Physiol Funct Imaging*. 24(5): 270-5.
 102. Roche F, Estour B, Kadem M, Millot L, Pichot V, Duverney D, Gaspoz JM and Barthelemy JC (2004): Alteration of the QT rate dependence in anorexia nervosa. *Pacing Clin Electrophysiol*. 27(8): 1099-104.
 103. Romano C, Chinali M, Pasanisi F, Greco R, Celentano A, Rocco A, Palmieri V, Signorini A, Contaldo F and de Simone G (2003): Reduced hemodynamic load and cardiac hypertrophy in patients with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr*. 77(2): 308-12.
 104. Sattler HD, Richter P, Fritzsche M, von Turner A and Barnett W (2000): Neurophysiologic tests during antidepressive treatment - an exploratory study. *Pharmacopsychiatry*. 33(6): 229-33.
 105. Schmidt RF and Schaible HG, *Neuro- und Sinnesphysiologie*. 5. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
 106. Seidler HG, *Magersucht - öffentliches Geheimnis*. Göttingen - Zürich: Vandenhoeck & Ruprecht; 1993.
 107. Shields RW Jr. (1993): Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol*. 10(1): 2-13.
 108. Shinba T, Kariya N, Matsui Y, Ozawa N, Matsuda Y and Yamamoto K (2008): Decrease in heart rate variability response to task is related to anxiety and depressiveness in normal subjects. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 62(5): 603-9.
 109. Silbernagl S and Despopoulos A.(2003): *Taschenatlas der Physiologie*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag.
 110. Singer DH, Martin GJ, Magid N, Weiss JS, Schaad JW, Kehoe R, Zheutlin T, Fintel DJ, Hsieh AM and Lesch M (1988): Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol*. 21 Suppl: S46-55.
 111. Smit AA, Wieling W and Karemaker JM (1996): Clinical approach to cardiovascular reflex testing. *Clin Sci (Lond)*. 91 Suppl: 108-12.

112. Smith SE and Smith SA (1981): Heart rate variability in healthy subjects measured with a bedside computer-based technique. *Clin Sci (Lond)*. 61(4): 379-83.
113. Steinhausen HC (1985): [Body image of young girls and females in comparison with anorectic patients: evaluation of a measuring instrument]. *Der Nervenarzt*. 56(5): 270-4.
114. Steinhausen HC (2002): The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry*. 159(8): 1284-93.
115. Strober M, Freeman R and Morrell W (1997): The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord*. 22(4): 339-60.
116. Szmukler GI (1985): The epidemiology of anorexia nervosa and bulimia. *J Psychiatr Res*. 19(2-3): 143-53.
117. Takimoto Y, Yoshiuchi K, Kumano H, Yamanaka G, Sasaki T, Suematsu H, Nagakawa Y and Kuboki T (2004): QT interval and QT dispersion in eating disorders. *Psychotherapy and psychosomatics*. 73(5): 324-8.
118. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing & Electrophysiology (1996): Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use *Circulation*. 93(5): 1043-1065.
119. Thews G and Vaupel P.(2005): *Vegetative Physiologie*. 5 Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
120. Thiel A, Jacobi C, Horstmann S, Paul T, Nutzinger DO and Schussler G (1997): [A German version of the Eating Disorder Inventory EDI-2]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 47(9-10): 365-76.
121. Toner BB, Garfinkel PE and Garner DM (1986): Long-term follow-up of anorexia nervosa. *Psychosom Med*. 48(7): 520-9.
122. Vigo DE, Castro MN, Dorpinghaus A, Weidema H, Cardinali DP, Siri LN, Rovira B, Fahrer RD, Nogues M, Leiguarda RC and Guinjoan SM (2008): Nonlinear analysis of heart rate variability in patients with eating disorders. *World J Biol Psychiatry*. 9(3): 183-9.
123. Voss A, Schulz S, Koschke M and Bar KJ (2008): Linear and nonlinear analysis of autonomic regulation in depressed patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008: 2653-6.
124. Wilczak A, Marciniak K, Klapcinski M, Rydlewska A, Danel D and Jankowska EA (2013): Relations between combined oral contraceptive

- therapy and indices of autonomic balance (baroreflex sensitivity and heart rate variability) in young healthy women. *Ginekologia polska*. 84(11): 915-21.
125. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D and Sloman JG (1978): Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *The Medical journal of Australia*. 2(2): 52-3.
 126. Wu Y, Nozaki T, Inamitsu T and Kubo C (2004): Physical and psychological factors influencing heart rate variability in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. 9(4): 296-9.
 127. Yoshida NM, Yoshiuchi K, Kumano H, Sasaki T and Kuboki T (2006): Changes in heart rate with refeeding in anorexia nervosa: a pilot study. *Journal of psychosomatic research*. 61(4): 571-5.
 128. Ziemssen T and Süß M.(2003): Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems - Allgemeine Grundlagen.
 129. Ziemssen T, Süß M and Reichmann H (2001): Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems - eine interdisziplinäre Herausforderung. *Ärzteblatt Sachsen*. (8).
 130. Zipfel S, Löwe B and Herzog W. Verlauf und Prognose der Anorexia nervosa. In: Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S, editors. *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Heidelberg: Springer; 2008. p. 44-47.
 131. Zwaan M de and Müller A (2003): Diagnostik und Therapie der Anorexia und Bulimia nervosa. *Journal für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen*. 1(2): 15-18.

8. Anhang

8.1 Match-Partner

Paar	Patient		Proband	
	Alter	BMI	Alter	BMI
1	15	19,05	15	20,76
2	18	13,56	14	17,58
3	19	14,31	20	18,43
4	19	14,36	17	18,83
5	19	15,17	18	19,53
6	19	15,23	21	19,96
7	18	15,63	17	19,57
8	18	15,9	20	19,71
9	18	16,96	20	20,76
10	18	17,3	21	22,58
11	20	17,78	17	21,22
12	20	17,76	20	22,91
13	22	13,86	24	17,44
14	21	13,88	25	18,69
15	25	14,69	23	18,73
16	23	15,7	24	19,16
17	23	15,74	24	19,96
18	24	16,26	23	19,84
19	22	16,63	26	19,57
20	25	16,66	24	20,78
21	23	17,16	23	21,26
22	23	17,42	26	20,57
23	25	17,51	24	22,06
24	21	18,52	24	25,5
25	30	16,14	28	20,11
26	26	16,8	29	20,83
27	28	17,31	27	21,8
28	28	17,47	30	23,38
29	31	13,84	36	18,59
30	33	15,43	32	19,15
31	38	16,41	39	19,37
32	41	14,49	48	19,72
33	41	17,85	40	22,66
34	53	16,2	52	18,13

Tab. 9: Matchpartner mit verwendeten Matchkriterien: Alter und BMI in kg/m

9. Danksagung

Mein Dank gilt hauptsächlich meiner Familie, die mein Studium und meinen Start ins Berufsleben immer und allzeit unterstützt hat.

Danke auch an meine Laborkollegen Anna Schwarz und Paul Lahode – wir haben manch heiteren Nachmittag gemeinsam im autonomen Funktionslabor durchlebt.

Und ein ganz besonderer Dank geht an meine guten Freunde, die mich gerade in der Endphase der Arbeit unterstützt haben und deshalb maßgeblich an der Fertigstellung beteiligt waren!

Besonderer Dank an Sabine Gelfert für die sehr sorgfältigen Korrekturlesungen, ebenfalls an Benjamin Kober, der mir bei manchem Problem die Formatierung betreffend, zur Seite stand.